

Репринт



Длительное применение альбумина при декомпенсированном циррозе печени (ANSWER): открытое рандомизированное исследование

Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial

*Paolo Caraceni, Oliviero Riggio, Paolo Angeli, Carlo Alessandria, Sergio Neri, Francesco G. Foschi, Fabio Levantesi, Aldo Airolidi, Sergio Boccia, Gianluca Svegliati-Baroni, Stefano Fagiuoli, Roberto G. Romanelli, Raffaele Cozzolongo, Vito Di Marco, Vincenzo Sangiovanni, Filomena Morisco, Pierluigi Toniutto, Annalisa Tortora, Rosanna De Marco, Mario Angelico, Irene Cacciola, Gianfranco Elia, Alessandro Federico, Sara Massironi, Riccardo Guarisco, Alessandra Galioto, Giorgio Ballardini, Maria Rendina, Silvia Nardelli, Salvatore Piano, Chiara Elia, Loredana Prestianni, Federica Mirici Cappa, Lucia Cesarini, Loredana Simone, Chiara Pasquale, Marta Cavallin, Alida Andrealli, Federica Fidone, Matteo Ruggeri, Andrea Roncadori, Maurizio Baldassarre, Manuel Tufoni, Giacomo Zaccherini, Mauro Bernardi, от имени исследовательской группы ANSWER**

Lancet 2018; **391**: 2417–29

Данный репринт статьи переведен и напечатан ООО «ГЛОБАЛ РЕПРИНТ СЕРВИС» с разрешения и под контролем Elsevier Sp. z o. o.

Перепечатка материалов и использование их в любой форме возможны только с письменного разрешения Elsevier Sp. z o. o.

Дополнительная информация доступна на сайте: <http://health.elsevier.ru/>

Несмотря на то что содержание данного репринта было тщательно проверено, ни издатели, ни их партнеры не несут какой-либо ответственности или обязательств за актуальность предоставленной информации, за любые ошибки, пропуски или опечатки в оригинальном тексте или переводе, как и за любые вызванные этим последствия. Перед тем как назначить препарат следует ознакомиться с действующей инструкцией по применению.

Издание на русском языке.

Бесплатное распространение репринта статьи на территории Российской Федерации осуществлено при поддержке Акционерного общества с ограниченной ответственностью «Октафарма Нордик АБ».

Менеджер по репринтам
Sandra Major
Тел.: +48 510 081 842
s.major@elsevier.com

The Lancet – еженедельный журнал, распространяющийся по подписке. За подробной информацией о том, как подписаться, пожалуйста, обращайтесь в наш отдел подписки.
Тел.: +44 (0) 1865 843077
Факс: +44 (0) 1865 843970
custserv@lancet.com

(Северная Америка)
Тел.: +1 (800) 462 6198
Факс: +1 (800) 327 9021
USLancetCS@elsevier.com

Издается Elsevier Sp. z o. o.

© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved. Этот журнал и включенные в него статьи охраняются авторским правом и Elsevier Ltd, при использовании материалов действуют следующие условия и ограничения. Торговая марка *The Lancet* принадлежит Elsevier Ltd.

Информация об издании. *The Lancet* (ISSN 0140-6736) еженедельно издается Elsevier (The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford, OX5 1GB, UK). Почтовые расходы оплачены в Rahway, NJ, USA. ПОЧТОВАЯ ИНФОРМАЦИЯ: уточнения в адресе присылайте *The Lancet* через Mercury International, 365 Blair Road, Avenel, NJ 07001, USA.

Фотокопирование. В соответствии с национальными законами об авторских правах разрешено единичное фотокопирование статьи для личного использования. Для любого другого вида копирования, включая множественное и систематическое копирование, копирование в рекламных целях или для продвижения товара, продажи, ознакомления, необходимо получить разрешение издателя и оплатить соответствующий сбор. Для образовательных учреждений установлены специальные цены на копирование материалов для некоммерческого использования. Соответствующее разрешение можно запросить непосредственно в Департаменте международного права издательства Elsevier.

The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford, OX5 1GB, UK, тел.: +1 215 239 3804 или +44 (0)1865 843830, факс: +44 (0)1865 853333, e-mail: healthpermissions@elsevier.com.

В США пользователи могут получить разрешение и оплатить его с помощью Copyright Clearance Center Inc, 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA; тел.: +1 (978) 7508400, факс: +1 (978) 646-8600.

В других странах оплата производится через соответствующие агентства.

Производные продукты. Подписчики вправе воспроизвести содержание или подготовить список статей, включая абстракты, для использования внутри учреждений.

На перепродажу или распространение за пределами учреждения необходимо разрешение издателя. Такое необходимо в отношении всех производных продуктов, включая компиляцию и перевод.

Хранение и использование в электронном виде. Для хранения или использования в электронном виде любого материала – статьи или ее части – из данного журнала необходимо разрешение издателя. За исключением случаев, описанных выше, никакая часть данной публикации не может воспроизводиться, храниться в поисковых системах или распространяться в любой форме и любыми

способами – электронными, механическими, с помощью фотокопирования, записи и другими, без предварительного письменного разрешения издателя.

Для получения разрешения направляйте запросы по указанному выше адресу, по почте, факсу, электронной почте в Департамент Elsevier, специализирующийся на авторских правах в области медицинских наук.

Уведомление. При оценке и использовании информации, методов, препаратов или результатов экспериментов, описанных в статье, врачи и исследователи должны всегда руководствоваться собственным опытом и знаниями. Elsevier не несет ответственности за любой ущерб и/или повреждения, нанесенные людям или имуществу некачественной продукцией, вследствие небрежности или любого использования методов, продуктов, инструкций или идей, содержащихся в данном материале. В связи с быстрым развитием медицины необходима, в частности, верификация диагноза и дозы препарата.

Мнения, высказанные на страницах журнала, не обязательно совпадают с мнением Международного экспертного совета или Elsevier Ltd.



Отпечатано на бумаге, сертифицированной EU Ecolabel. EU Ecolabel FR/011/003

Этот репринт, включая обложку, на 100% состоит из бумаги, произведенной по бездревесной технологии из материалов вторичной переработки.

The Lancet Clinic

www.thelancet.com/clinic

Best evidence for better clinical decisions

Whether you're a practising clinician, student, or junior doctor, this new online tool will help you make informed choices on the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, and prevention of a wide range of diseases.

Diseases covered are selected according to Global Burden of Disease data and clinical practice needs.

Disease overviews include Seminar and Reviews, Clinical Series and Commissions, Research, Case Reports, and Clinical Pictures.

The authors of newly commissioned Seminars will post regular summaries of important new evidence, ensuring you keep abreast of an evolving evidence base.

Discover more at www.thelancet.com/clinic

THE LANCET

The best science for better lives



Длительное применение альбумина при декомпенсированном циррозе печени (ANSWER): открытое рандомизированное исследование

Paolo Caraceni, Oliviero Riggio, Paolo Angeli, Carlo Alessandria, Sergio Neri, Francesco G. Foschi, Fabio Levantesi, Aldo Airolidi, Sergio Boccia, Gianluca Svegliati-Baroni, Stefano Fagioli, Roberto G. Romanelli, Raffaele Cozzolongo, Vito Di Marco, Vincenzo Sangiovanni, Filomena Morisco, Pierluigi Toniutto, Annalisa Tortora, Rosanna De Marco, Mario Angelico, Irene Cacciola, Gianfranco Elia, Alessandro Federico, Sara Massironi, Riccardo Guarisco, Alessandra Galioto, Giorgio Ballardini, Maria Rendina, Silvia Nardelli, Salvatore Piano, Chiara Elia, Loredana Prestianni, Federica Mirici Cappa, Lucia Cesarini, Loredana Simone, Chiara Pasquale, Marta Cavallin, Alida Andrealli, Federica Fidone, Matteo Ruggeri, Andrea Roncadori, Maurizio Baldassarre, Manuel Tufoni, Giacomo Zaccherini, Mauro Bernardi, от имени исследовательской группы ANSWER*

Резюме

Обоснование Существует лишь небольшой объем данных об эффективности длительного применения человеческого альбумина (ЧА) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Целью исследования ANSWER (human Albumin for the treatment of ascites in patients With hepatic cirrhosis – Применение человеческого альбумина для лечения асцита у пациентов с циррозом печени) являлось подробное изучение этого вопроса.

Методы Настоящее инициированное исследователями многоцентровое рандомизированное открытое исследование в условиях реальной клинической практики с формированием параллельных групп проходило в 33 академических и неакадемических больницах Италии. Пациенты с циррозом и неосложненным асцитом, получавшие терапию антагонистами альдостерона (≥ 200 мг/сутки) и фуросемидом (≥ 25 мг/сутки), были рандомизированы в группы стандартной медикаментозной терапии (СМТ) или СМТ в комбинации с ЧА (40 г 2 раза в неделю в течение 2 недель, затем 40 г 1 раз в неделю); лечение продолжалось до 18 месяцев. Первичной конечной точкой являлась летальность через 18 месяцев. Ее оценивали как разницу событий, а также с помощью анализа времени выживаемости у пациентов, включенных в модифицированные популяции intention-to-treat (все пациенты с назначенным лечением) и per-protocol (все пациенты без нарушений протокола). Исследование зарегистрировано на EudraCT, регистрационный номер 2008–00625–19, и на ClinicalTrials.gov, регистрационный номер NCT01288794.

Результаты В период с 2 апреля 2011 г. по 27 мая 2015 г. были рандомизированы 440 пациентов; из них 431 участник был включен в исследование по методу intention-to-treat. В группе СМТ + ЧА умерли 38 из 218 пациентов, в группе СМТ – 46 из 213 человек. Через 18 месяцев общая выживаемость в группе СМТ + ЧА статистически значимо превышала аналогичный показатель группы СМТ (расчетные величины по Каплану–Майеру 77 против 66%; $p = 0,028$), что сопровождалось снижением отношения рисков (ОР) летальности на 38% (0,62 [95%-ный ДИ 0,40–0,95]). Нежелательные явления 3–4-й степени тяжести, не связанные с заболеванием печени, были зарегистрированы у 46 (22%) пациентов группы СМТ и у 49 (22%) участников группы СМТ + ЧА.

Выводы В настоящем исследовании у пациентов с декомпенсированным циррозом длительное применение ЧА сопровождалось увеличением общей выживаемости; этот вид терапии можно рассматривать как лечение, изменяющее течение заболевания.

Финансирование Итальянское агентство по контролю за лекарственными препаратами.

© 2018 г. Elsevier Ltd. Все права защищены.

Введение

Цирроз печени – одна из ведущих причин инвалидизации и смертности во всех странах мира^{1,2}. В Европе каждый год от цирроза умирают 170 000 человек, что составляет 1,8% всех случаев смерти; сходные показатели регистрируют и в США^{3,4}. Такие осложнения, как асцит, желудочно-кишечное кровотечение, печеночная энцефалопатия и желтуха, свидетельствуют о декомпенсации цирроза – то есть о развитии терминальной ста-

дии заболевания⁵. Декомпенсированный цирроз характеризуется неблагоприятным прогнозом, так как медиана времени выживаемости составляет около 2 лет, и существенно обременяет экономику системы здравоохранения, главным образом в связи с необходимостью повторных госпитализаций^{5,6}.

Современная тактика ведения пациентов с декомпенсированным циррозом основана на лечении каждого осложнения в отдельности. В связи с этим существует

Lancet 2018; 391: 2417–29

Статья опубликована онлайн 31 мая 2018 г. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30840-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30840-7)

В онлайн-публикацию были внесены исправления. Исправленная версия впервые была опубликована 2 августа 2018 г. на странице thelancet.com

См. комментарии на с. 2391 оригинального издания

*Исследователи перечислены в конце статьи

Department of Medical and Surgical Sciences and Center for Applied Biomedical Research, University of Bologna, Болонья, Италия (P Caraceni MD, M Baldassarre PhD, M Tufoni MD, G Zaccherini MD, Prof M Bernardi MD); Department of Clinical Medicine, Sapienza University of Rome, Рим, Италия (O Riggio MD, S Nardelli MD, C Pasquale MD); Unit of Internal Medicine and Hepatology, Department of Medicine, University of Padua, Падуя, Италия (Prof P Angeli PhD, S Piano PhD, M Cavallin MD); Division of Gastroenterology and Hepatology, Citta della Salute e della Scienza Hospital, University of Turin, Турин, Италия (C Alessandria MD, C Elia MD, A Andrealli MD); Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Catania, Катания, Италия (S Neri MD, L Prestianni MD, F Fidone MD); Internal Medicine, Hospital of Faenza, Azienda Unita Sanitaria Locale of Romagna, Фаенца, Италия (F G Foschi MD, F M Cappa PhD); Internal Medicine, Hospital of Bentivoglio, AUSL of Bologna, Болонья, Италия

(F Levantesi MD); Liver Unit, Department of Hepatology and Gastroenterology, Niguarda Hospital, Милан, Италия (A Airolidi MD, L Cesarini MD); Gastroenterology Unit, University Hospital, Феррара, Италия (S Boccia MD, L Simone MD); Department of Gastroenterology, Polytechnic University of Marche, Анкона, Италия (G Svegliati-Baroni MD); Gastroenterology and Transplant Hepatology, Papa Giovanni XXIII Hospital, Бергамо, Италия (S Fagioli MD); Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Флоренция, Италия (R G Romanelli PhD); Division of Gastroenterology, National Institute of Gastroenterology S De Bellis, Кастеллана Гротте (Бари), Италия (R Cozzolongo MD); Unit of Gastroenterology and Hepatology, Biomedical Department of Internal and Specialistic Medicine, University of Palermo, Палермо, Италия (Prof V Di Marco MD); Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale dei Colli, Cotugno Hospital of Naples, Неаполь, Италия (V Sangiovanni MD); Gastroenterology Unit, Department of Clinical Medicine and Surgery, Federico II University of Naples, Неаполь, Италия (F Morisco MD); Internal Medicine, Department of Medical Area, University of Udine, Удине, Италия (P Toniutto MD); Gastroenterology, Gemelli Foundation, Catholic University, Рим, Италия (A Tortora MD); Gastroenterology Unit, Hospital of Cosenza, Косенца, Италия (R De Marco MD); Liver Unit, Tor Vergata University, Рим, Италия (Prof M Angelico MD); Division of Clinical and Molecular Hepatology, University Hospital of Messina, Мессина, Италия (I Cacciola PhD); Infectious Diseases and Hepatology, University Hospital of Parma, Парма, Италия (G Elia MD); Department of Clinical and Experimental Internal Medicine, University of Campania Luigi Vanvitelli, Неаполь, Италия (A Federico PhD); Gastroenterology and Endoscopy Unit, Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Милан, Италия (S Massironi PhD); Internal Medicine, S Sebastiano General Hospital, Фраскати (Рим), Италия

Исследование в контексте

Обзор литературы

В базе данных PubMed с использованием терминов «liver cirrhosis» («цирроз печени») с последующей сортировкой с применением терминов «ascites» («асцит»), «human albumin» («человеческий альбумин») и «clinical trial» («клиническое исследование») был проведен поиск полнотекстовых статей, опубликованных на любом языке в рецензируемых журналах до 19 февраля 2018 г. Из 122 обнаруженных публикаций две статьи содержали результаты рандомизированных клинических исследований, посвященных оценке эффектов длительной терапии человеческим альбумином (ЧА) у пациентов с циррозом и асцитом, в то время как остальные публикации представляли собой сообщения об однократном или непродолжительном применении ЧА с целью предотвращения или лечения отдельных острых осложнений заболевания. В первом исследовании, опубликованном в 1999 г., назначение ЧА в дозе 25 г еженедельно в течение 1 года и впоследствии в дозе 25 г 1 раз в 2 недели в течение последующих 2 лет сопровождалось снижением вероятности развития асцита и повторных госпитализаций при отсутствии влияния на выживаемость. Напротив, второе исследование с более длительной медианой наблюдения (84 месяца), опубликованное в 2006 г. и выполненное той же группой исследователей, продемонстрировало улучшение выживаемости без трансплантации. Однако малый размер выборки не позволил сформулировать окончательные выводы, и этот метод лечения не нашел поддержки в современных клинических рекомендациях.

Новизна исследования

Многоцентровое рандомизированное открытое исследование с формированием параллельных групп ANSWER, инициированное исследователями и выполненное в условиях реальной клинической практики, представляет собой первое исследование, обладавшее достаточной мощностью для оценки эффектов длительного назначения ЧА у пациентов с циррозом и неосложненным асцитом. Пациенты получали либо стандартную медикаментозную терапию (СМТ, $n = 213$), либо СМТ + ЧА (40 г 2 раза в неделю в течение 2 недель, затем 40 г 1 раз в неделю; $n = 218$); лечение продолжалось до 18 месяцев.

Общую летальность через 18 месяцев – первичную конечную точку исследования, оценивали на основании разницы событий и анализа времени выживаемости. Частота событий летальности была значительно ниже в группе СМТ + ЧА по сравнению с группой СМТ. Соответственно, общая выживаемость

через 18 месяцев была значительно выше в группе СМТ + ЧА по сравнению с группой СМТ, а снижение отношения рисков (ОР) летальности составило 38%.

В группе СМТ + ЧА также было отмечено значительное снижение частоты парацентеза, эпизодов рефрактерного асцита, спонтанного бактериального перитонита или других бактериальных инфекций, нарушения функции почек, гепаторенального синдрома 1-го типа и печеночной энцефлопатии 3–4-й степени тяжести, в то время как частота кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка была сходной в обеих группах. Наконец, схема СМТ + ЧА ассоциировалась с лучшим качеством жизни и меньшей частотой госпитализаций по сравнению с СМТ, что обуславливало улучшение коэффициента эффективности дополнительных затрат. Принято мнение, что ожидаемый результат длительного назначения ЧА пациентам с декомпенсированным циррозом достигается за счет лучшего контроля асцита по сравнению с СМТ, что было убедительно продемонстрировано в исследовании ANSWER. Однако более важным представляется тот факт, что исследование показало снижение частоты потенциально фатальных осложнений терминальной стадии заболевания, что в конечном счете сопровождалось улучшением выживаемости. Следует отметить, что этот метод лечения, судя по всему, эффективен.

Практическая значимость результатов исследования

Результаты исследования ANSWER имеют клиническую значимость. Действительно, они способствуют изменению показаний к назначению ЧА, что позволит перейти от воздействия на отдельные осложнения к более комплексной стратегии лечения, целью которого является замедление прогрессирования декомпенсированного цирроза на фоне терапии, изменяющей течение заболевания. Длительное назначение ЧА неизбежно сопряжено с использованием ресурсов системы здравоохранения и требует обеспечения высокой приверженности пациентов лечению. Однако достигаемые на фоне лечения клинические преимущества и благоприятные результаты анализа «затраты–эффективность» могут свидетельствовать в поддержку этой стратегии лечения. Для определения подгрупп пациентов, у которых длительное назначение ЧА будет наиболее эффективным, а также изучения различных режимов дозирования, отличных от использованных в настоящем исследовании, с целью выявления наиболее эффективного режима терапии необходимы дальнейшие исследования.

настоятельная потребность в разработке общей терапевтической стратегии, направленной на предотвращение развития осложнений, что могло бы способствовать снижению частоты госпитализаций и затрат на лечение, а также улучшению качества жизни и выживаемости больных.

Длительное применение человеческого альбумина (ЧА) у пациентов с асцитом – наиболее распространенной причиной декомпенсации⁷ – обсуждается десятилетиями. Поскольку прогрессирующий цирроз нередко сопровождается снижением концентрации альбумина

сыворотки, применение ЧА основывается на предположении о замедлении асцита на фоне уменьшения выраженности гипоальбуминемии за счет увеличения коллоидно-осмотического давления плазмы. Однако сама по себе гипоальбуминемия не играет главенствующей патогенетической роли в этом процессе, так как градиент коллоидно-осмотического давления – фактор, регулирующий распределение жидкости между плазмой и интерстициальным пространством, – у пациентов с циррозом и асцитом не снижается⁸. Более того, нормализация коллоидно-осмотического давления сыворотки, достигаемая посредством повторных инфузий ЧА, не обеспечивает стойкого контроля асцита, разрешение асцита может быть достигнуто на фоне терапии диуретиками⁹. Признаком декомпенсированного цирроза является эффективная гиповолемия, обусловленная расширением периферических артерий и приводящая к задержке натрия и воды почками, что способствует образованию асцита¹⁰. В связи с этим положительный эффект ЧА может быть обусловлен увеличением объема циркулирующей крови, что уменьшает активность механизмов вазоконстрикции и задержки натрия и улучшает перфузию почек. В развитие циркуляторной и внепеченочной дисфункции органов при прогрессирующем циррозе также вносят вклад стойкое системное воспаление и прооксидантное состояние¹¹. ЧА обладает неонкотическими свойствами, такими как антиоксидантная активность и удаление свободных радикалов, связывает и транспортирует вещества экзогенного и эндогенного происхождения и регулирует функции эндотелия и воспалительный или иммунный ответ¹². Эти свойства делают ЧА потенциально способным целенаправленно воздействовать на некоторые патофизиологические механизмы, лежащие в основе декомпенсированного цирроза, что также обосновывает применение ЧА по расширенным показаниям с целью предотвращения осложнений, а не только для уменьшения выраженности асцита.

Дополнение диуретической терапии ЧА в режиме длительного приема у пациентов с декомпенсированным циррозом изучалось только одной исследовательской группой в двух проспективных контролируемых клинических исследованиях. В первом исследовании назначение ЧА после выписки из стационара в дозе 25 г еженедельно в течение 1 года и в дальнейшем в дозе 25 г 1 раз в 2 недели в течение последующих 2 лет ассоциировалось со снижением вероятности развития асцита и повторных госпитализаций при отсутствии влияния на выживаемость¹³. Второе исследование включало расширенную фазу наблюдения, медиана длительности которого составила 84 месяца, и показало улучшение выживаемости без трансплантации¹⁴. Однако малый размер выборки не позволил сформулировать окончательные выводы, и такое лечение не нашло поддержки в современных клинических рекомендациях^{15,16}.

С учетом всего вышеизложенного целью нашего масштабного рандомизированного клинического исследования являлась оценка влияния длительного применения ЧА на общую летальность, контроль асцита и частоту осложнений у пациентов с декомпенсированным циррозом. Для расчета соотношения «затраты–эффективность лечения» также оценивали затраты системы здравоохранения и качество жизни.

Методы

Дизайн исследования и характеристика пациентов

Исследование ANSWER (human Albumin for the treatment of aScites in patients With hEpatic cirrhosis – Применение человеческого альбумина для лечения асцита у пациентов с циррозом печени) представляло собой иницированное исследователями многоцентровое рандомизированное открытое исследование в условиях клинической практики с формированием параллельных групп, в котором принимали участие 33 академические и неакадемические больницы Италии. Протокол исследования, поправки (приложение) и форма информированного согласия были сначала одобрены этическим комитетом координационного центра (University of Bologna, S Orsola-Malpighi Hospital, Болонья, Италия), а затем – этическими комитетами каждого исследовательского центра. Исследование удовлетворяет требованиям контрольного списка CONSORT¹⁷. Также авторы выполнили проверку дизайна исследования и его проведения с использованием Кокрейновского инструмента оценки риска систематической ошибки (приложение)¹⁸.

Пациенты

Целевая популяция исследования включала пациентов с циррозом и стойким неосложненным асцитом, сохраняющимся на фоне терапии диуретиками; набор пациентов проводили в клиниках – участницах исследования во время пребывания пациентов в стационаре или амбулаторных посещениях врача. У всех пациентов и лиц, предоставляющих сведения о них, было получено письменное информированное согласие. Критериями включения служили: диагноз цирроза печени с неосложненным асцитом; продолжающаяся диуретическая терапия антагонистами альдостерона (в дозе ≥ 200 мг/сутки) и фуросемидом в дозе ≥ 25 мг/сутки; стабильное состояние в течение как минимум 4 дней до набора в исследование, а также наличие данных эзофагогастродуоденоскопии, выполненной в течение предшествующих 12 месяцев, УЗИ органов брюшной полости, выполненного в течение предшествующих 30 дней, и данных лабораторных исследований, предусмотренных протоколом, выполненных в течение последних 7 дней. В исследование не включали пациентов моложе 18 лет.

(R Guarisco MD); Internal Medicine, Hospital of Dolo, Azienda Unita Locale Socio-sanitaria Serenissima, Местре, Италия (A Galioto MD); Internal Medicine, Hospital of Rimini, AUSL of Romagna, Римини, Италия (G Ballardini MD); Section of Gastroenterology, Department of Emergency and Organ Transplantation, University of Bari, Бари, Италия (M Rendina MD); Graduate School of Health Economics and Management, Catholic University, Рим, Италия (M Ruggeri PhD); и Cineca Interuniversity Consortium, Болонья, Италия (A Roncadori BSc)

Адрес для корреспонденции: Prof Mauro Bernardi, Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, S Orsola-Malpighi University Hospital, 40138 Bologna, Italy mauro.bernardi@unibo.it

Приложение см. онлайн <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0140673618308407-mmc1.pdf>

Основными критериями исключения являлись: рефрактерный асцит, недавние осложнения цирроза, установленный трансюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт (ТВПШ), активный гепатоцеллюлярный рак, трансплантация печени, злоупотребление алкоголем на момент набора в исследование, внепеченочные признаки органной недостаточности и применение альбумина для лечения асцита в течение месяца, предшествовавшего включению. Более подробные сведения о критериях исключения и диагностических критериях цирроза, асцита и осложнений представлены в приложении.

Рандомизация и ослепление

В центре обработки статистических данных пациенты, удовлетворявшие критериям включения, были распределены в случайном порядке (1:1) в группы либо стандартной медикаментозной терапии (СМТ), либо СМТ + ЧА с использованием сгенерированной компьютером и ослепленной последовательности блочного распределения (каждый блок состоял из 4 пациентов) со стратификацией в зависимости от потребности в проведении терапевтического парацентеза в течение месяца, предшествовавшего включению (да или нет), и уровня натриемии (< 135 и ≥ 135 ммоль/л). Осуществить плацебо-контролируемое исследование не представлялось возможным по этическим соображениям в связи с отсутствием безопасных альтернатив ЧА. Как пациенты, так и исследователи и специалисты по статистике были осведомлены о том, в какую группу был распределен тот или иной пациент. Полный статистический анализ был выполнен после окончательного закрытия базы данных.

Схемы лечения

СМТ назначали в соответствии с показаниями, описанными в доступных практических клинических рекомендациях^{15,16,19}. В соответствии с критериями включения в исследовании участвовали пациенты, получавшие антагонисты альдостерона (в дозе ≥ 200 мг/сутки) и фуросемид (≥ 25 мг/сутки). Подробные сведения о СМТ представлены в приложении.

Пациенты, распределенные в группу СМТ + ЧА, получали внутривенные инфузии 20 %-ного ЧА во флаконах объемом 50 мл в дозе 40 г 2 раза в неделю в течение первых 2 недель и в дозе 40 г 1 раз в неделю в дальнейшем; продолжительность инфузии составляла приблизительно 30–60 минут. Первую дозу препарата вводили в течение 24 часов после рандомизации. В соответствии с протоколом инфузию ЧА осуществлял сестринский персонал в амбулаторных условиях, в больницах, местных центрах здоровья или на дому в зависимости от доступных условий, в то время как пациенты, госпитализированные в стационар, получали инфузии ЧА по запланированной схеме в течение пребывания в стационаре.

Прием сопутствующих препаратов в ходе исследования разрешался. Дополнительная информация о причинах применения сопутствующих средств, а также о других видах лечения, применявшихся в период исследования, представлена в приложении.

После включения в исследование состояние пациентов оценивали ежемесячно в течение периода продолжительностью до 18 месяцев или до момента прекращения участия в исследовании или смерти. На каждом визите лечащие врачи регистрировали клинические данные и показатели лабораторных и инструментальных методов исследований (при наличии показаний), а также опрашивали пациентов и их родственников о потреблении участниками натрия с пищей и употреблении алкоголя. Данные вносили в электронные индивидуальные регистрационные карты, доступные онлайн. Пациент прекращал участие в исследовании в случае проведения трансплантации печени или установки ТВПШ, необходимости выполнения трех или более процедур парацентеза в течение месяца (причина применения этого критерия подробно описана в приложении) или в случае отказа от продолжения исследования либо медицинского заключения о невозможности дальнейшего участия.

Качество жизни оценивали с использованием визуальной-аналоговой шкалы (ВАШ) и индекса полезности для здоровья Анкеты самостоятельной оценки качества жизни, включающей пять разделов (EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire; EQ-5D)^{20,21}. Короткую форму анкеты (Short Form 36) для оценки качества жизни, использование которой было запланировано в протоколе, не применяли в связи с недостаточным количеством корректно заполненных опросников.

Нежелательные явления (НЯ) оценивали в ходе каждого визита начиная с момента первой инфузии ЧА; мониторинг серьезных НЯ проводили в течение всего периода исследования. НЯ кодировали в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events), версия 4.0. Определение степени тяжести и взаимосвязи НЯ с терапией ЧА основывалось на мнении исследователя.

Исследуемые параметры

Первичной конечной точкой являлась летальность через 18 месяцев. К вторичным конечным точкам относились 1) число процедур терапевтического парацентеза; 2) совокупная доза диуретиков; 3) гипонатриемия (концентрация натрия сыворотки < 130 ммоль/л) или гиперкалиемия (концентрация калия сыворотки $\geq 5,5$ ммоль/л) в качестве потенциальных побочных эффектов, индуцированных диуретиками; 4) частота осложнений, обусловленных циррозом (рефрактерный асцит, спонтанный бактериальный перитонит [СБП], другие бактериальные инфекции, нарушение функции почек

[концентрация креатинина сыворотки > 1,5 мг/дл], гепаторенальный синдром [ГРС] 1-го типа, печеночная энцефалопатия 3-й или 4-й степени и желудочно-кишечное кровотечение, обусловленное портальной гипертензией); 5) потребность в выполнении трех или более процедур парацентеза в течение месяца; 6) качество жизни; 7) число и длительность госпитализаций и 8) соотношение «затраты–эффективность лечения».

В соответствии с протоколом исследования данные об отдельных НЯ, обусловленных заболеванием, и серьезных НЯ регистрировали при оценке клинических исходов, в связи с чем эти данные считались не подлежащими срочному извещению контрольно-надзорных органов (приложение).

Статистический анализ

Мы предположили, что общая летальность через 18 месяцев составит 35 % в группе СМТ (в соответствии с данными контрольной группы рандомизированного клинического исследования, включавшего участников с клиническими признаками, сходными с таковыми у пациентов нашего исследования)²² и 20 % в группе СМТ + ЧА. Также мы предположили, что ежемесячная частота выбывания из исследования составит 4 %, а частота двусторонней ошибки I типа при рандомизации пациентов в соотношении 1:1 – 5 %. На основании этих допущений для обеспечения 90 %-ной мощности исследования в каждую группу необходимо было включить 210 пациентов.

Проведение промежуточного анализа было запланировано протоколом на момент завершения программы исследования половиной пациентов, включенных в выборку (приложение). Окончательный анализ выполняли в модифицированной популяции intention-to-treat (все пациенты с назначенным лечением). Для анализа всех переменных использовали методы описательной статистики. Для сравнения категориальных переменных в группах СМТ и СМТ + ЧА применяли критерий χ^2 ; для сравнения непрерывных переменных использовали непарный *t*-критерий, критерий Уэлча или *U*-тест Манна–Уитни в зависимости от конкретных условий. Расчет медианы периода наблюдения проводили в соответствии с обратным методом Каплана–Майера (К–М)²³.

Под первичной конечной точкой – общей летальностью через 18 месяцев – подразумевали число летальных исходов по любой причине в течение наблюдения или периода от рандомизации до смерти по любой причине. Для оценки летальности использовали два метода: расчет соотношения числа зарегистрированных летальных исходов среди пациентов, находящихся в группе риска наступления события, в течение 18 месяцев и анализ времени выживаемости. Анализ распределения всех случаев «времени до наступления события» проводили с использованием метода К–М; различия оценивали с применением логарифмического рангового критерия.

Для расчета факторов риска, ассоциирующихся с выживаемостью, использовали регрессию пропорциональных рисков Кокса: отношения рисков (ОР) и 95 %-ные доверительные интервалы (ДИ) рассчитывали после подтверждения предположения о пропорциональных рисках. Однофакторная модель пропорциональных рисков Кокса удовлетворяла всем демографическим и клиническим параметрам, признанным релевантными или клинически значимыми. В дальнейшем был выполнен анализ факторов, продемонстрировавших статистическую значимость (на уровне $\alpha = 0,10$) в качестве предиктора в однофакторной регрессии пропорциональных рисков Кокса. Для этого в многофакторной модели пошагово исключали переменные, основываясь на информационном критерии Akaike.

Для оценки вторичных конечных точек рассчитывали частоту событий и 95 %-ный ДИ с использованием точного метода на основании распределения Пуассона. Впоследствии для сравнения частоты событий между двумя группами были рассчитаны отношения частоты событий и 95 %-ные ДИ, при этом группу СМТ использовали в качестве референсной категории.

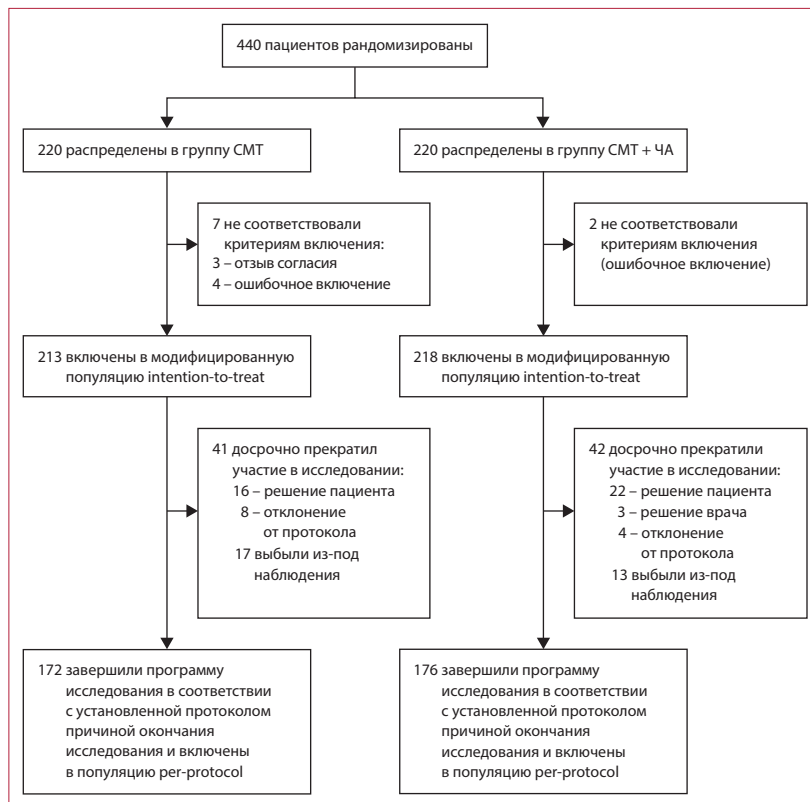


Рисунок 1. Дизайн исследования.

В группу СМТ были ошибочно включены 1 пациент с прогрессирующим гепатоцеллюлярным раком, 1 пациент с асцитом на фоне онкологического заболевания и 2 пациента с рефрактерным асцитом. В группу СМТ + ЧА были ошибочно включены 1 пациент с прогрессирующим гепатоцеллюлярным раком и 1 – с рефрактерным асцитом. СМТ – стандартная медикаментозная терапия; ЧА – человеческий альбумин.

| | Группа СМТ (n = 213) | Группа СМТ + ЧА (n = 218) |
|--|-------------------------|------------------------------|
| Демографические данные | | |
| Возраст (годы) | 61,4 (10,9) | 61,0 (11,4) |
| Мужской пол | 150 (70%) | 146 (67%) |
| Этиология цирроза | | |
| Вирусная | 75 (35%) | 72 (33%) |
| Алкоголь | 69 (32%) | 63 (29%) |
| НАСГ | 12 (6%) | 8 (4%) |
| Вирусная и алкогольная | 23 (11%) | 36 (17%) |
| Алкоголь и НАСГ | 11 (5%) | 6 (3%) |
| Другое | 23 (11%) | 33 (15%) |
| Клинические характеристики | | |
| Индекс массы тела (кг/м ²) | 25,4 (23,5–28,2) | 25,5 (22,8–28,1) |
| Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.) | 110 (110–120) | 115 (110–125) |
| Диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.) | 70 (60–80) | 70 (60–75) |
| Среднее артериальное давление (мм рт.ст.) | 83 (80–90) | 83 (68–91) |
| Частота сердечных сокращений (ударов в минуту) | 70 (64–78) | 70 (64–78) |
| Асцит | | |
| 2-я степень | 173 (81%) | 185 (85%) |
| 3-я степень | 40 (19%) | 33 (15%) |
| Периферические отеки | 102 (48%) | 108 (50%) |
| Печеночная энцефалопатия 1–2-й степени | 18 (8%) | 21 (10%) |
| Гипонатриемия (< 135 ммоль/л) | 74 (35%) | 75 (34%) |
| Тромбоз портальной вены | 17 (8%) | 18 (8%) |
| Неактивный ГЦР | 2 (1%) | 3 (1%) |
| Гематологические и биохимические показатели | | |
| Лейкоциты (10 ³ клеток в мкл) | 4,79 (3,70–6,40) | 5,10 (3,90–6,61) |
| Гемоглобин (г/дл) | 11,49 (1,76) | 11,78 (1,83) |
| Тромбоциты (10 ³ клеток в мкл) | 90 (60–128) | 95 (69–133) |
| Креатинин сыворотки (мг/дл) | 0,98 (0,80–1,16) | 0,91 (0,79–1,10) |
| Натрий сыворотки (ммоль/л) | 136 (133–138) | 136 (133–138) |
| Калий сыворотки (ммоль/л) | 4,34 (0,54) | 4,37 (0,56) |
| Билирубин сыворотки (мг/дл) | 1,88 (1,24–2,80) | 1,83 (1,09–3,20) |
| Альбумин сыворотки (г/дл) | 3,10 (0,49) | 3,09 (0,55) |
| Международное нормализованное отношение (МНО) | 1,41 (0,28) | 1,37 (0,26) |
| Прогностические шкалы | | |
| Класс по шкале Чайлда–Пью | | |
| A | 29 (14%) | 35 (16%) |
| B | 141 (66%) | 141 (65%) |
| C | 43 (20%) | 42 (19%) |
| Шкала Чайлда–Пью | 8 (7–9) | 8 (7–9) |
| Шкала MELD | 13 (10–16) | 12 (10–15) |
| Шкала MELD-Na | 16,43 (4,57) | 15,91 (4,90) |
| Данные эндоскопического исследования | | |
| Варикозно-расширенные вены пищевода | 142 (67%) | 144 (66%) |
| Степень варикозного расширения вен пищевода | | |
| F1 | 92 (65%) | 84 (58%) |
| F2 | 44 (31%) | 50 (35%) |
| F3 | 6 (4%) | 10 (7%) |
| Варикозно-расширенные вены желудка | 15 (7%) | 20 (9%) |
| Застойная гастропатия | 151 (71%) | 148 (68%) |

(продолжение на следующей странице)

С целью изучения возможного влияния трансплантации печени и установки ТВПШ на первичную конечную точку был выполнен ретроспективный анализ конкурирующих рисков²⁴. Влияние лечения на развитие первого эпизода осложнений, входящих в состав вторичных конечных точек (приложение), оценивали посредством аналогичного анализа, также включавшего общую летальность и установку ТВПШ или трансплантацию печени.

Все величины *p*, о которых сообщается в настоящем отчете, являются двусторонними, если не указано иное, а ДИ находятся на уровне 95%. Подробные сведения о статистических методах представлены в приложении.

Для анализа соотношения «затраты–эффективность» на основании индекса полезности для здоровья EQ-5D и коэффициента эффективности дополнительных затрат (incremental cost-effectiveness ratio; ICER) было вычислено число сохраненных лет качественной жизни (quality-adjusted life-years; QALY). В соответствии с данными Национального института здоровья и качественной клинической помощи (National Institute for Health and Care Excellence; NICE)²⁵ в качестве порогового значения экономической эффективности лечения была выбрана величина ICER, равная 35 000 евро на один год QALY. Также для изучения надежности предварительной оценки соотношения «затраты–эффективность» (приложение) был выполнен непараметрический бутстрэп-анализ²⁶.

Для управления данными использовали программное обеспечение PL/SQL Developer, версия 9.0.1665 (Allround automation, Эншеде, Нидерланды); все анализы были выполнены некоммерческим консорциумом Interuniversity Consortium, осуществлявшим сбор данных, их обработку и статистический анализ (CINECA, Болонья, Италия), с использованием открытого источника статистического пакета программ R, версия 3.3.1.

Мониторинг исследования осуществляла по контракту внешняя исследовательская организация (Yghea, Болонья, Италия); ход исследования контролировал совет по безопасности данных и мониторингу, включавший врачей, не участвующих в исследовании (приложение). Препарат ЧА для популяции per-protocol (все пациенты без нарушений протокола) был предоставлен несколькими компаниями (Baxalta, CSL Behring, Biotest Italia, Grifols Italia, Kedrion Biopharma) в соответствии с итальянским законодательством, регулирующим вопросы проведения некоммерческих исследований.

Исследование зарегистрировано в Европейской базе данных клинических исследований (European Clinical Trial Database; EudraCT2008-000625-19) и на ClinicalTrials.gov (NCT01288794).

Роль источников финансирования

Финансирование исследования осуществлялось за счет гранта, предоставленного на конкурсной основе в соответствии с коллегиальным решением Итальянского

агентства по контролю за лекарственными препаратами. Спонсор исследования не участвовал в разработке дизайна исследования, сборе, анализе и интерпретации данных или написании статьи. Ответственный автор обладал полным доступом ко всем данным исследования и несет окончательную ответственность за решение о предоставлении статьи к публикации.

Результаты

В период со 2 апреля 2011 г. по 27 мая 2015 г. 440 пациентов были распределены в случайном порядке в группы СМТ ($n = 220$) или СМТ + ЧА ($n = 220$). Шесть пациентов прекратили участие в исследовании в течение 30 дней после включения, поскольку были включены по ошибке, а 3 пациента, не получившие какого-либо исследуемого лечения, были исключены в связи с отзывом согласия. Таким образом, модифицированная популяция intention-to-treat составила 213 пациентов в группе СМТ и 218 – в группе СМТ + ЧА (рисунок 1). Во многих центрах данные о пациентах, включенных в программу скрининга, были неполными, что обуславливает невозможность предоставления всесторонней информации о процедуре скрининга. Однако в четырех центрах набора пациентов процедура скрининга фиксировалась должным образом (приложение). Исходные демографические, клинические характеристики и показатели лабораторных исследований были сбалансированы между двумя группами (таблица 1). 41 пациент в группе СМТ и 42 участника в группе СМТ + ЧА досрочно завершили участие в исследовании. Таким образом, программу исследования в соответствии с установленными протоколом причинами прекращения исследования завершили 172 пациента в группе СМТ и 176 участников в группе СМТ + ЧА; эти пациенты составили популяцию reg-protocol. Хотя доля пациентов, которым была выполнена трансплантация печени или установка ТВПШ, была сходной в обеих группах, большему числу пациентов, получивших СМТ, потребовалось проведение трех или более процедур парацентеза в течение месяца, а также число летальных исходов в этой группе превзошло аналогичный показатель группы СМТ + ЧА (рисунок 1). В группе СМТ было зарегистрировано 46 летальных исходов, 18 трансплантаций печени, 8 установок ТВПШ и 42 случая необходимости выполнения трех или более процедур парацентеза в течение месяца; в группе СМТ + ЧА эти показатели составили 38, 19, 6 и 18 соответственно. В результате длительность периода наблюдения в группе СМТ была значительно короче по сравнению с группой СМТ + ЧА (медиана 11,5 месяца [межквартильный диапазон, МКД, 3,3–17,8] против 17,6 месяца [МКД 8,0–18,0]; $p = 0,005$). Подробные сведения о причинах досрочного прекращения участия в исследовании и летальных исходов, а также о соблюдении требований протокола представлены в приложении.

| | Группа СМТ ($n = 213$) | Группа СМТ + ЧА ($n = 218$) |
|--|-----------------------------|----------------------------------|
| <i>(продолжение)</i> | | |
| Диуретики | | |
| Антагонисты альдостерона (мг/сутки) | 232,86 (58,28) | 244,84 (66,68) |
| Фуросемид (мг/сутки) | 53,76 (30,75) | 50,46 (26,32) |
| Сопутствующие препараты | | |
| Бета-блокаторы | 116 (54%) | 107 (49%) |
| Антибиотикопрофилактика | 37 (17%) | 46 (21%) |
| Хинолоны | 7 (3%) | 12 (5%) |
| Парамомицин | 0 (0%) | 2 (1%) |
| Рифаксимин | 30 (14%) | 32 (15%) |
| Ингибиторы протонной помпы или H ₂ -блокаторы | 166 (78%) | 173 (79%) |
| Клинический анамнез | | |
| Парацентез | | |
| в течение последнего месяца | 55 (26%) | 61 (28%) |
| в течение последних 6 месяцев | 103 (48%) | 107 (49%) |
| Время от момента первой декомпенсации асцита | | |
| ≤ 12 месяцев | 152 (71%) | 154 (71%) |
| > 12 месяцев | 61 (29%) | 64 (29%) |
| Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка | | |
| | 35 (16%) | 27 (12%) |
| Печеночная энцефалопатия | | |
| | 57 (27%) | 55 (25%) |
| СБП | | |
| | 17 (8%) | 18 (8%) |
| Бактериальные инфекции, не относящиеся к СБП* | | |
| | 30 (14%) | 21 (10%) |
| Нарушение функции почек [†] | | |
| | 11 (5%) | 15 (7%) |
| Число событий декомпенсации [‡] | | |
| только асцит | 106 (49,8%) | 125 (57,3%) |
| асцит и 1 событие | 77 (36,2%) | 68 (31,2%) |
| асцит и 2 события | 27 (12,7%) | 22 (10,1%) |
| асцит и 3 события | 2 (0,9%) | 3 (1,4%) |
| асцит и 4 события | 1 (0,5%) | 0 (0,0%) |
| асцит и ≥ 1 событие | 107 (50,2%) | 93 (42,7%) |
| Число пациентов в листе ожидания на трансплантацию печени | | |
| | 17 (8%) | 17 (8%) |
| Сопутствующие заболевания | | |
| Сердечно-сосудистые заболевания | 132 (62%) | 118 (54%) |
| Заболевания легких | 46 (35%) | 46 (39%) |
| Заболевания органов желудочно-кишечного тракта | 13 (10%) | 18 (15%) |
| Сахарный диабет на инсулинотерапии | 23 (17%) | 27 (23%) |
| Заболевания мочеполовой системы | 50 (38%) | 35 (30%) |
| | 17 (13%) | 9 (8%) |
| Качество жизни | | |
| Индекс полезности для здоровья EQ-5D | 0,79 (0,19) | 0,78 (0,19) |
| Показатель ВАШ EQ | 57,2 (18,6) | 57,2 (19,1) |

Данные представлены как n (%), медиана (МКД) или среднее (СО). EQ-5D (EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire) – Анкета самостоятельной оценки качества жизни, включающая пять разделов; MELD (Model for End-Stage Liver Disease) – модель оценки терминальной стадии заболеваний печени; MELD-Na – MELD, включающая концентрацию натрия в сыворотке; СБП – спонтанный бактериальный перитонит; ВАШ-EQ – визуально-аналоговая шкала оценки качества жизни группы EuroQoL; ГЦР – гепатоцеллюлярный рак; СМТ – стандартная медикаментозная терапия; НАСГ – неалкогольный стеатогепатит; ЧА – человеческий альбумин. *Эпизоды, потребовавшие госпитализации в течение последних 3 месяцев. [†]Креатинин сыворотки > 1,5 мг/дл в течение последних 3 месяцев. [‡]СБП, бактериальные инфекции, не относящиеся к СБП, желудочно-кишечное кровотечение, печеночная энцефалопатия.

Таблица 1. Исходные характеристики

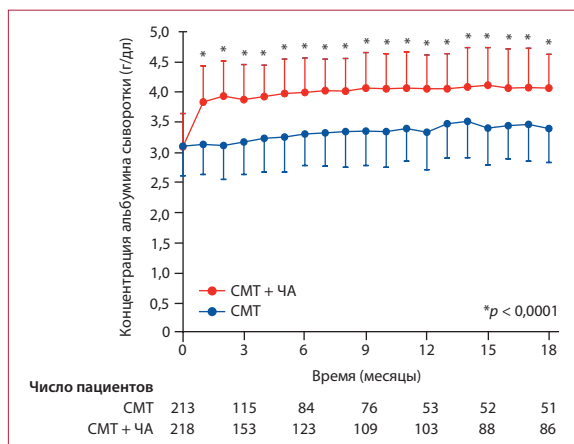


Рисунок 2. Концентрация альбумина сыворотки в течение периода исследования.
Концентрации альбумина сыворотки у пациентов, получающих СМТ или СМТ + ЧА. Точки соответствуют средним величинам, а столбики – СО. СМТ – стандартная медикаментозная терапия; СО – стандартное отклонение; ЧА – человеческий альбумин.

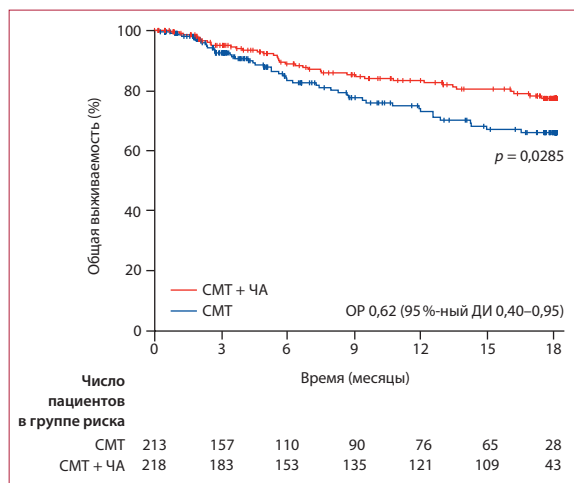


Рисунок 3. Общая выживаемость.
Расчетные величины по Каплану-Мейеру для вероятности общей выживаемости в модифицированной популяции intention-to-treat в группах СМТ и СМТ + ЧА. Величину p рассчитывали с использованием логарифмического рангового критерия. СМТ – стандартная медикаментозная терапия; СО – стандартное отклонение; ЧА – человеческий альбумин.

В группе СМТ + ЧА длительное назначение ЧА ассоциировалось со значительным увеличением средней концентрации альбумина сыворотки в течение 1–2 месяцев по сравнению с исходными величинами (с 3,1 до ≈ 4 г/дл; $p < 0,0001$), в то время как в группе СМТ этот параметр не менялся. В дальнейшем концентрация альбумина сыворотки в группе СМТ + ЧА оставалась стабильной и значительно превышала соответствующую величину в группе СМТ. Разница составила 0,6–0,8 г/дл ($p < 0,0001$; рисунок 2).

Общая летальность через 18 месяцев в группе СМТ + ЧА была значительно ниже (0,27 смерти на че-

ловеко-18 месяцев [95%-ный ДИ 0,19–0,37]) по сравнению с группой СМТ (0,44 [95%-ный ДИ 0,32–0,80]), отношение частоты событий составило 0,61 (95%-ный ДИ 0,39–0,96; $p = 0,027$). Соответственно у пациентов на терапии ЧА была выявлена значительно более высокая вероятность общей выживаемости через 18 месяцев по сравнению с участниками группы СМТ (К–М 77% СМТ + ЧА против 66% СМТ; $p = 0,0285$; рисунок 3), что соответствует снижению ОР летальности на 38% (0,62 [95%-ный ДИ 0,40–0,95]). Положительное влияние применения ЧА на общую летальность через 18 месяцев (частота событий 0,30 [95%-ный ДИ 0,21–0,41] в группе СМТ + ЧА; частота событий 0,48 [0,35–0,64] в группе СМТ; отношение частоты событий 0,62 [0,39–0,98]; $p = 0,036$) и общую выживаемость (ОР 0,63 [0,41–0,98]; К–М 75% СМТ + ЧА против 64% СМТ; $p = 0,037$) также отмечалось в популяции per-protocol. Однофакторный анализ (приложение) и многофакторная модель пропорциональных рисков Кокса (приложение) показали, что возраст, вирусная этиология цирроза, показатель шкалы Чайлда-Пью и модели оценки терминальной стадии заболеваний печени (Model for End-Stage Liver Disease, MELD), включающей концентрацию натрия сыворотки, являются независимыми предикторами общей летальности, в то время как терапия СМТ + ЧА была единственным протективным фактором. Наконец, с помощью многофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса удалось определить, что для предотвращения одного летального исхода через 18 месяцев необходимо пролечить 7 пациентов (95%-ный ДИ 5–19). Следует отметить, что в модели смешанных эффектов Кокса было выявлено незначительное воздействие исследовательского центра на первичную конечную точку.

Анализ конкурирующих рисков, включающий установку ТВПШ или трансплантацию печени в качестве событий, конкурирующих с летальностью, показал значительное уменьшение совокупной частоты летальных исходов в группе СМТ + ЧА (рисунок 4А). Многофакторный анализ конкурирующих рисков, включающий комбинацию факторов, аналогичную использовавшейся в многофакторной модели пропорциональных рисков Кокса, свидетельствовал в поддержку независимой протективной роли применения ЧА в отношении общей летальности (рисунок 4В). Выполненный анализ, включавший летальность, обусловленную заболеванием печени, летальность, не обусловленную заболеванием печени, а также установку ТВПШ или трансплантацию печени, показал специфичный характер влияния применения ЧА на летальность, обусловленную заболеванием печени (рисунок 5).

Длительное применение ЧА ассоциировалось со стойким и более легким достижением контроля асцита. Действительно, в группе СМТ + ЧА хотя бы одна процедура парацентеза была проведена у 71 пациента по сравнению

со 116 участниками в группе СМТ. Вероятность отсутствия необходимости выполнения парацентеза в течение всего периода исследования в группе СМТ + ЧА почти в 2 раза превышала аналогичный показатель группы СМТ (ОР 0,48 [95%-ный ДИ 0,35–0,54]; К–М 62% СМТ + ЧА *против* 34% СМТ; $p < 0,0001$) (рисунок 6А). Более того, частота событий парацентеза в группе СМТ + ЧА была на 54% ниже в сравнении с группой СМТ: 3,50 случая на человеко-год (95%-ный ДИ 3,21–3,80) в группе СМТ и 1,55 (95%-ный ДИ 1,39–1,73) в группе СМТ + ЧА; отношение частоты событий 0,46 (95%-ный ДИ 0,40–0,53); $p < 0,0001$. Различий в среднем объеме жидкости, эвакуированной за одну процедуру парацентеза, между двумя группами выявлено не было (СМТ: 5,5 л [СО 2,1]; СМТ + ЧА: 5,7 л [СО 2,1]; $p = 0,51$). Наконец, совокупные дозы диуретиков были сходными в обеих группах (приложение).

Совокупная частота рефрактерного асцита составила 0,25 в группе СМТ + ЧА и 0,48 в группе СМТ ($p < 0,0001$), при этом снижение риска составило 57% (ОР 0,43 [95% ДИ 0,29–0,62]; $p < 0,0001$) (рисунок 6В).

В соответствии с данными, представленными выше, совокупная частота такого параметра, как потребность в проведении трех или более процедур парацентеза в течение месяца, в группе СМТ + ЧА уступала аналогичному показателю группы СМТ (К–М 12 *против* 29%; $p < 0,0001$), снижение риска составило 67% (ОР 0,33 [95%-ный ДИ 0,19–0,58]; $p < 0,0001$). Примечательно, что средний объем жидкости, эвакуированной в течение каждого из трех последних парацентезов, не различался между двумя группами (СМТ: 6,22 л [СО 1,58]; СМТ + ЧА: 6,71 л [СО 1,50]; $p = 0,27$).

Длительное применение ЧА способствовало лучшему контролю асцита, а также предотвращало многие другие осложнения цирроза. Отношение частоты СБП, бактериальных инфекций, не относящихся к СБП, нарушения функции почек, ГРС 1-го типа, печеночной энцефалопатии 3-й или 4-й степени тяжести и потенциальных побочных эффектов применения диуретиков, таких как гипонатриемия и гиперкалиемия, продемонстрировало значительное уменьшение совокупной частоты этих осложнений на 30–67,5% у пациентов, получающих СМТ + ЧА (рисунок 7). Различий в частоте кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка выявлено не было; однако в группе СМТ + ЧА была отмечена статистически незначимая тенденция к более высокой частоте других кровотечений, обусловленных портальной гипертензией (застойная гастропатия или геморроидальные кровотечения) (рисунок 7).

Совокупную частоту больших осложнений также оценивали в ходе анализа конкурирующих рисков, в котором общая летальность и установка ТВПШ или трансплантация печени выступали в роли конкурирующих событий. Этот анализ показал положительное влияние

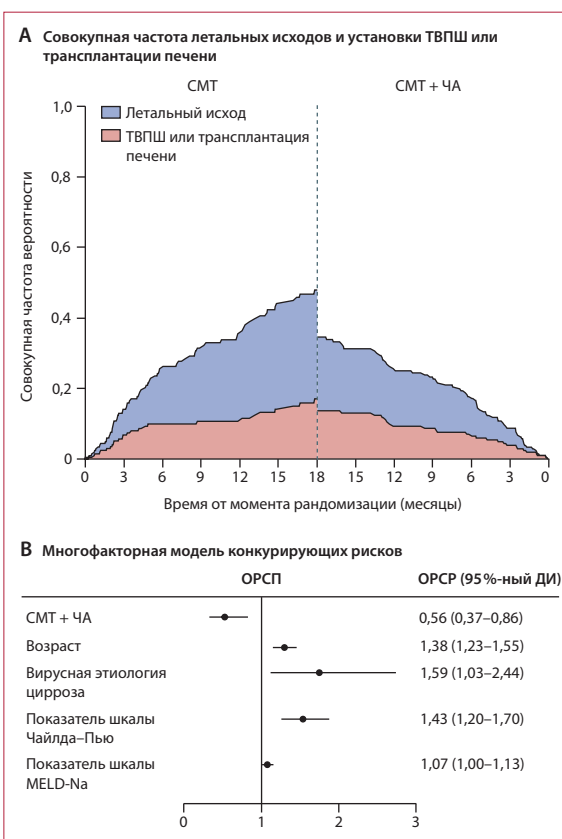


Рисунок 4. Анализ конкурирующих рисков общей летальности через 18 месяцев.

(А) Совокупная частота летальных исходов и установки ТВПШ или трансплантации печени в группах СМТ и СМТ + ЧА. (В) ОРСП с линиями, соответствующими 95%-ным ДИ, и ОРСП с 95%-ными ДИ в соответствии с многофакторной моделью конкурирующих рисков, в которой установка ТВПШ или трансплантация печени являлись конкурирующими событиями. Возраст (увеличение на 5 лет), вирусная этиология цирроза (да или нет), показатель шкалы Чайлда–Пью (увеличение на 1 пункт) и показатель шкалы MELD-Na (увеличение на 1 пункт) были независимыми предикторами общей летальности, в то время как распределение в группу СМТ + ЧА (да или нет) являлось единственной переменной, ассоциировавшейся с выживаемостью. MELD-Na (Model for End-Stage Liver Disease) – модель оценки терминальной стадии заболевания печени, включающая показатель концентрации натрия в сыворотке; ОРСП – отношение рисков, специфичное для причины; ОРСП – отношение рисков субраспределения; СМТ – стандартная медикаментозная терапия; ТВПШ – трансюгулярный внутривенный портосистемный шунт; ЧА – человеческий альбумин.

применения ЧА на рефрактерный асцит и развитие первого эпизода ГРС 1-го типа, СБП и печеночной энцефалопатии 3-й или 4-й степени тяжести при отсутствии влияния на развитие первого эпизода бактериальной инфекции, не относящейся к СБП, и кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка (приложение).

Качество жизни в течение периода наблюдения, оцениваемое на основании средних показателей индекса полезности для здоровья EQ-5D и ВАШ, в группе СМТ + ЧА оставалось в целом стабильным, в то время как в группе СМТ отмечалось снижение этого параметра в период с 3-го по 12-й месяц (приложение). Число госпитализаций

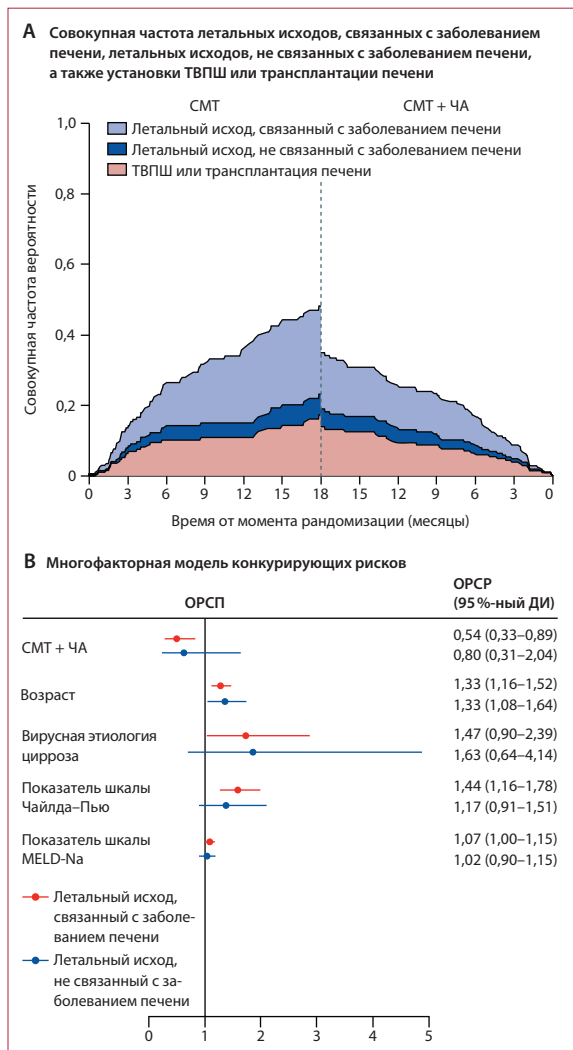


Рисунок 5. Анализ конкурирующих рисков летальности, связанной и не связанной с заболеванием печени, через 18 месяцев.

(А) Совокупная частота летальных исходов, связанных с заболеванием печени, летальных исходов, не связанных с заболеванием печени, и установок ТВПШ или трансплантации печени в группах СМТ и СМТ + ЧА. (В) ОРСП с линиями, соответствующими 95 %-ным ДИ, и ОРСП с 95 %-ным ДИ, в соответствии с многофакторной моделью конкурирующих рисков, в которой летальные исходы, связанные с заболеванием печени, летальные исходы, не связанные с заболеванием печени, а также установка ТВПШ или трансплантация печени являлись конкурирующими событиями. Возраст (увеличение на 5 лет), вирусная этиология цирроза (да или нет), показатель шкалы Чайлда–Пью (увеличение на 1 пункт) и показатель шкалы MELD-Na (увеличение на 1 пункт) были независимыми предикторами летальности, связанной с заболеванием печени, в то время как распределение в группу СМТ + ЧА (да или нет) являлось единственной переменной, ассоциировавшейся с выживаемостью. Напротив, возраст служил единственным независимым предиктором летальности, не связанной с заболеванием печени. MELD-Na (Model for End-Stage Liver Disease) – модель оценки терминальной стадии заболевания печени, включающая показатель концентрации натрия в сыворотке; ОРСП – отношение рисков, специфичное для причины; ОРСП – отношение рисков субраспределения; СМТ – стандартная медикаментозная терапия; ТВПШ – трансюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт; ЧА – человеческий альбумин.

и дней, проведенных в стационаре, из расчета на 1 пациента в год в группе СМТ + ЧА значительно уменьшилось и было ниже аналогичных показателей группы СМТ на 35 и 45 % соответственно (таблица 2). Причины госпи-

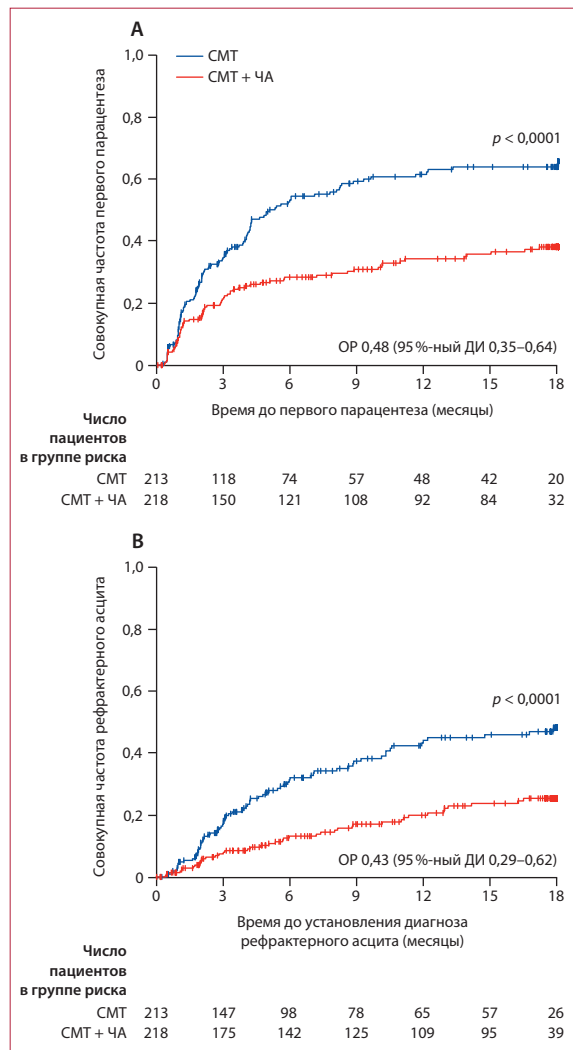


Рисунок 6. Контроль асцита.

Расчетные величины по Каплану–Майеру (кривые совокупных событий) для (А) вероятности первого парацентеза и (В) вероятности развития рефрактерного асцита у пациентов, распределенных в группы СМТ или СМТ + ЧА. ОР – отношение рисков; СМТ – стандартная медикаментозная терапия; ЧА – человеческий альбумин.

тализаций, обусловленных и не обусловленных заболеванием печени, представлены в приложении. В анализе «затраты–эффективность» прямые затраты системы здравоохранения рассчитывали на основании тарифов Итальянской национальной системы здравоохранения; они включали затраты, обусловленные госпитализацией, стоимость процедур инфузии ЧА в соответствии с протоколом, число флаконов ЧА, назначенных по любой причине, и процедур парацентеза. Дополнительные затраты, связанные с назначением ЧА в соответствии с протоколом в группе СМТ + ЧА, были в значительной степени уравновешены за счет экономии, достигнутой посредством меньшего числа госпитализаций и процедур парацентеза, а также меньшей частоты назначения ЧА по установленным показаниям, таким как предотвращение

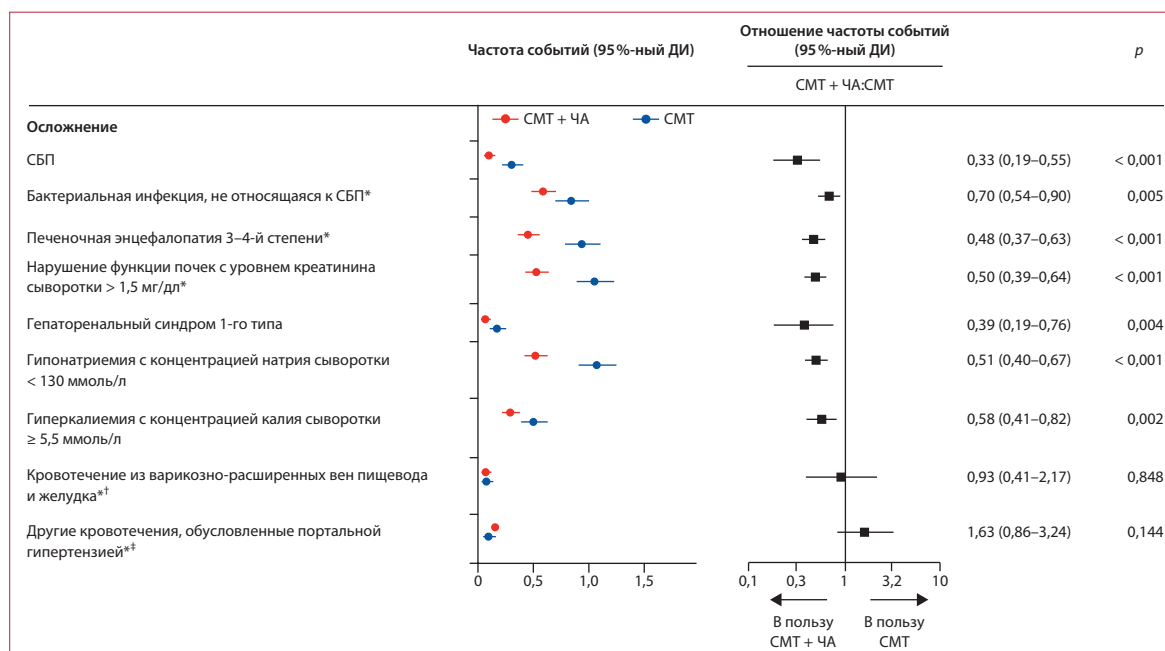


Рисунок 7. Осложнения цирроза.

Частота событий (слева), представленная как число событий на одного человека в год (линии соответствуют 95%-ным ДИ), осложнений цирроза у пациентов, распределенных в группы СМТ + ЧА или СМТ. Отношение частоты событий (справа) – это отношение частоты событий для каждого осложнения в группе СМТ + ЧА к частоте событий для аналогичного осложнения в группе СМТ (СМТ + ЧА:СМТ). Отношение частоты событий с 95%-ным ДИ < 1 свидетельствует о значительном снижении в группе СМТ + ЧА. СБП – спонтанный бактериальный перитонит; СМТ – стандартная медикаментозная терапия; ЧА – человеческий альбумин. *Осложнения, не включенные в оригинальный протокол исследования в качестве установленных протоколом вторичных конечных точек. [†]В связи с разрывом варикозно-расширенных вен пищевода или желудка. [‡]В связи с застойной гастропатией или варикозно-расширенными венами прямой кишки.

циркуляторной дисфункции, индуцированной парацетезом, и нарушения функции почек, индуцированного СБП, а также за счет снижения затрат на лечение ГРС 1-го типа. В результате дополнительные затраты в группе СМТ + ЧА составили 2488 евро/год. Поскольку дополнительная польза для системы здравоохранения, достигнутая в группе СМТ + ЧА и рассчитанная на основании прироста QALY, составила 0,117 QALY в год, показатель ICER в результате составил 21 265 евро на 1 QALY (приложение). Еще более благоприятные результаты были получены при бутстрэп-анализе. В 56% из 10 000 симуляций длительное применение ЧА сопровождалось экономией средств по сравнению с проведением только СМТ. Более того, в 92,5% всех симуляций ICER составил < 35 000 евро на 1 QALY (приложение).

К НЯ, связанным по времени с инфузией ЧА, относились два случая легких аллергических реакций, выражавшихся в развитии эритемы и зуда, один эпизод головокружения с транзиторной артериальной гипотензией и два случая тяжелого сепсиса. В двух случаях тяжелого сепсиса бактериологический анализ использованных партий ЧА не выявил контаминации; в одном случае была диагностирована сопутствующая пневмония. Все пациенты полностью выздоровели (приложение). В обеих терапевтических группах частота любого из неожиданных НЯ 3-й и 4-й степени тяжести, признанных не свя-

| | Частота событий | | Отношение частоты событий | p |
|--|---------------------|---------------------|---------------------------|----------|
| | Группа СМТ + ЧА | Группа СМТ | | |
| Все причины | 1,19 (1,05–1,35) | 1,83 (1,62–2,05) | 0,65 (0,55–0,77) | < 0,0001 |
| Обусловленные заболеванием печени | 0,98 (0,85–1,12) | 1,64 (1,45–1,85) | 0,60 (0,50–0,72) | < 0,0001 |
| Не обусловленные заболеванием печени | 0,21 (0,15–0,28) | 0,19 (0,13–0,27) | 1,11 (0,69–1,83) | 0,727 |
| Общее число дней пребывания в стационаре | 10,70 (10,27–11,15) | 19,39 (18,71–20,09) | 0,55 (0,52–0,58) | < 0,0001 |

Частота событий с 95%-ным ДИ и отношение частоты событий с 95%-ным ДИ для госпитализаций и числа дней, проведенных в стационаре, в группах СМТ и СМТ + ЧА. Частота представляет собой число событий на 1 пациента в год. СМТ – стандартная медикаментозная терапия; ЧА – человеческий альбумин.

Таблица 2. Частота госпитализаций

занными с циррозом, не превышала порогового значения 5% (таблица 3). Сведения о серьезных НЯ, не связанных с заболеванием печени и потребовавших госпитализации, представлены в приложении.

Обсуждение

В настоящем рандомизированном многоцентровом исследовании в условиях реальной клинической практики

| | СМТ (n = 213) | | СМТ + ЧА (n = 218) | | Всего (n = 431) | | p |
|--|-------------------------|---------------|-------------------------|---------------|-------------------------|---------------|-------|
| | Пациенты с событием (%) | Всего событий | Пациенты с событием (%) | Всего событий | Пациенты с событием (%) | Всего событий | |
| Любое событие | 46 (22%) | 53 | 49 (22%) | 60 | 95 (22%) | 113 | 0,825 |
| Травмы, отравления и осложнения медицинских вмешательств | 9 (4%) | 10 | 10 (5%) | 14 | 19 (4%) | 24 | 0,855 |
| Заболевания органов желудочно-кишечного тракта | 10 (5%) | 13 | 9 (4%) | 10 | 19 (4%) | 23 | 0,775 |
| Заболевания нервной системы | 5 (2%) | 5 | 6 (3%) | 7 | 11 (3%) | 12 | 0,790 |
| Заболевания сердца | 8 (4%) | 8 | 3 (1%) | 4 | 11 (3%) | 12 | 0,117 |
| Заболевания органов дыхания, грудной клетки и средостения | 2 (1%) | 2 | 6 (3%) | 6 | 8 (2%) | 8 | 0,163 |
| Заболевания крови и лимфатической системы | 2 (1%) | 3 | 4 (2%) | 5 | 6 (1%) | 8 | 0,427 |
| Нарушения метаболизма и обмена веществ | 3 (1%) | 3 | 3 (1%) | 4 | 6 (1%) | 7 | 0,977 |
| Доброкачественные, злокачественные новообразования и новообразования неуточненной природы (включая кисты и полипы) | 3 (1%) | 4 | 1 (< 1%) | 2 | 4 (1%) | 6 | 0,304 |
| Заболевания почек и мочевыводящих путей | 1 (< 1%) | 2 | 1 (< 1%) | 1 | 2 (< 1%) | 3 | 0,987 |
| Психиатрические заболевания | 0 (0%) | 0 | 1 (< 1%) | 2 | 1 (< 1%) | 2 | 0,322 |
| Заболевания глаз | 0 (0%) | 0 | 2 (1%) | 2 | 2 (< 1%) | 2 | 0,161 |
| Заболевания костно-мышечной и соединительной ткани | 1 (< 1%) | 1 | 1 (< 1%) | 1 | 2 (< 1%) | 2 | 0,987 |
| Хирургические операции и медицинские процедуры | 1 (< 1%) | 1 | 1 (< 1%) | 1 | 2 (< 1%) | 2 | 0,987 |
| Заболевания органов репродуктивной системы и молочных желез | 0 (0%) | 0 | 1 (< 1%) | 1 | 1 (< 1%) | 1 | 0,322 |
| Заболевания сосудов | 1 (< 1%) | 1 | 0 (0%) | 0 | 1 (< 1%) | 1 | 0,311 |

СМТ – стандартная медикаментозная терапия; ЧА – человеческий альбумин.

Таблица 3. Обобщенные данные о нежелательных явлениях 3–4-й степени тяжести, не связанных с заболеванием печени, в соответствии с Общими терминологическими критериями для нежелательных явлений, версия 4.0

были впервые получены убедительные проспективные данные, свидетельствующие о положительном влиянии добавления длительной терапии ЧА к стандартной терапии на выживаемость в масштабной когорте пациентов с циррозом и неосложненным асцитом. Это положение подтверждает значительное снижение общей летальности с улучшением 18-месячной выживаемости на фоне назначения ЧА. Также о преимуществах назначения ЧА свидетельствует тот факт, что установке ТВПШ и трансплантации печени исследователи расценивали как события конкурирующего риска. Более того, в многофакторном анализе конкурирующих рисков длительное назначение ЧА являлось единственным протективным фактором в отношении летальности, причем это преимущество было специфичным для летальности, обусловленной заболеванием печени. Тот факт, что для предупреждения одного летального исхода необходимо было пролечить 7 пациентов, также подчеркивает клиническую значимость полученных результатов.

Улучшение выживаемости у пациентов с циррозом и впервые диагностированным асцитом, получавших длительные инфузии ЧА, по истечении медианы наблюдения, равной 84 месяца, было зарегистрировано в одноцентровом рандомизированном исследовании¹⁴ более 10 лет назад. Однако небольшой размер выборки этого исследования препятствовал включению изучавшегося метода лечения в современные практические клинические рекомендации^{15,16}. Можно предположить, что более масштабная выборка пациентов, обладающая достаточной статистической мощностью, и более строгие методы, применяемые в настоящем исследовании, позволяют преодолеть основные ограничения предшествующего исследования.

Кроме того, в настоящем исследовании удалось получить и другие важные результаты. Применение ЧА облегчало достижение контроля асцита за счет значительного уменьшения потребности в проведении терапевтического парацентеза. На решение о выполнении парацентеза могло в значительной степени повлиять

субъективное мнение лечащего врача. В связи с этим очень важен сопоставимый объем асцитической жидкости, эвакуированной при парацентезе у пациентов обеих терапевтических групп, – это свидетельствует о том, что исследователи придерживались стандартной тактики. В поддержку благоприятного эффекта назначения ЧА в отношении контроля асцита также свидетельствует значительное уменьшение частоты рефрактерного асцита и побочных эффектов, индуцированных диуретиками, таких как нарушение функции почек, гипонатриемия и гиперкалиемия, в группе СМТ + ЧА. Еще более важным представляется факт существенного снижения частоты угрожающих осложнений цирроза, таких как СБП и бактериальные инфекции, не относящиеся к СБП, ГРС 1-го типа и тяжелая печеночная энцефалопатия. Эти результаты были подтверждены данными анализа конкурирующих рисков, показавшего связь применения ЧА с отсрочкой развития первого эпизода этих осложнений, за исключением бактериальных инфекций, не относящихся к СБП. Указанные эффекты, вероятно, лежат в основе механизма улучшения выживаемости у пациентов, получающих длительную терапию ЧА. Диагноз печеночной энцефалопатии и бактериальных инфекций, не относящихся к СБП, трудно установить и потенциально подвержен субъективной интерпретации. Для уменьшения влияния этих потенциальных источников систематической ошибки мы регистрировали только клинически явные эпизоды печеночной энцефалопатии 3-й и 4-й степени тяжести и использовали заранее установленные критерии диагноза для бактериальных инфекций, не относящихся к СБП, применявшиеся во многих исследованиях, посвященных прицельному изучению этой проблемы^{27,28}.

Данные о кровотечениях из варикозно-расширенных вен пищевода, вероятно, обусловленных увеличением объема циркулирующей крови после длительного применения больших объемов ЧА (до 100 г/сутки), были опубликованы много лет назад в виде несистематизированных серий случаев^{9,29,30}. Таким образом, другим важным результатом настоящего исследования является отсутствие увеличения частоты кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка и связанных с ними летальных исходов на фоне назначения ЧА. Было выявлено незначительное увеличение частоты других кровотечений, связанных с портальной гипертензией, – то есть кровотечений на фоне застойной гастропатии и геморроидальных кровотечений – при большей частоте госпитализаций, но без какого-либо повышения летальности. Возможная взаимосвязь этого результата с наличием у ЧА легкого антиагрегантного эффекта³¹ остается предметом дальнейшего изучения.

Природа настоящего исследования не позволяет выявить механизмы клинической эффективности ЧА. Однако ЧА может уменьшать выраженность эффективной

гиповолемии – основного патогенетического фактора образования асцита, индуцирующего задержку натрия почками и снижение перфузии почек¹⁰. Это свойство препарата объясняет улучшение контроля асцита и связанных с ним осложнений, таких как нарушение функции почек, нарушения электролитного баланса, ГРС 1-го типа и СБП. Более того, неонкотические свойства ЧА могут противостоять механизмам развития системного воспаления и нарушению функции иммунной системы, характеризующим декомпенсированный цирроз^{11,12}. Этот феномен может объяснять значительное снижение частоты осложнений, не связанных напрямую с нарушениями гемодинамики, в том числе печеночной энцефалопатии и бактериальных инфекций, не относящихся к СБП. Вопрос о необходимости достижения порогового значения концентрации альбумина сыворотки для развития терапевтического эффекта заместительной терапии ЧА должен быть изучен в дальнейших исследованиях. В группе СМТ + ЧА отмечалось значительное и стойкое увеличение концентрации альбумина сыворотки по сравнению с группой СМТ. Эта разница была достигнута в течение 1–2 месяцев на фоне проявляющихся преимуществ применения ЧА.

Назначение ЧА также оказывало влияние на качество жизни пациентов. При включении в исследование показатели EQ-5D были сходными в обеих группах и близкими к опубликованным данным итальянских пациентов с циррозом³². В течение периода наблюдения в группе СМТ + ЧА отмечалась меньшая степень ухудшения индекса полезности для здоровья и показателя ВАШ по сравнению с группой СМТ. Итоговое различие достигло статистической значимости в период с 3-го по 12-й месяц – это важный результат для таких тяжелобольных пациентов.

Поскольку длительное применение ЧА является дорогостоящим методом лечения, имеет смысл определить соотношение «затраты–эффективность» для этого вида терапии. Основные затраты системы здравоохранения у пациентов с декомпенсированным циррозом обусловлены госпитализациями⁶. Вот почему важным результатом настоящего исследования является установление взаимосвязи между терапией ЧА и значительным снижением числа госпитализаций и общего числа дней пребывания в стационаре. Эти результаты в сочетании с меньшим числом парацентезов, меньшими затратами на лечение осложнений и снижением использования ЧА по установленным клиническими рекомендациями показаниям, вероятно, уравнивают стоимость длительной терапии ЧА. В Италии стоимость лечения определяется тарифами по лекарственному возмещению Национальной системы здравоохранения; они намного ниже, чем в других странах с высоким уровнем экономики. Несмотря на это, отношение ICER:QALY, рассчитанное в настоящем исследовании, оказалось ниже

значения, установленного NICE для признания метода лечения экономически эффективным²⁵. Более того, бутстрэп-анализ подтвердил полученные результаты, представив еще более благоприятные данные.

Длительное применение ЧА в целом характеризовалось хорошей переносимостью; в ходе исследования были зарегистрированы только три легкие аллергические реакции и два случая тяжелых побочных эффектов (сепсис), что привело к прекращению лечения в трех случаях. Анализ партий ЧА в случаях сепсиса не выявил контаминации, что свидетельствовало о взаимосвязи побочных эффектов с пункцией вены. Более того, сопутствующая ранее не диагностированная пневмония у 1 пациента ставит под сомнение роль ЧА в развитии сепсиса у этого участника.

Основным ограничением настоящего исследования является его открытый дизайн. Инфузии ЧА проводились еженедельно, как правило, сестринским персоналом, таким образом, пациенты группы СМТ + ЧА чаще оказывались под наблюдением, чем участники группы СМТ, что обусловило более своевременное распознавание и лечение вероятных осложнений. Однако более тщательное наблюдение за состоянием пациентов могло привести к выявлению большего числа событий, что повысило бы частоту осложнений в группе СМТ + ЧА. В любом случае, такие различия отражают условия повседневной клинической практики и отличают исследование такого рода³³ – они могут иметь сниженную внутреннюю валидность в связи с отсутствием ослепления, однако для них, вероятно, характерна лучшая внешняя валидность, поскольку результаты этих исследований основаны на большом размере выборки, длительном наблюдении и строгих первичных конечных точках. Все эти характеристики присущи настоящему исследованию, включая участие центров с различными клиническими условиями. Примечательно, что статистически значимого влияния центра на первичную конечную точку выявлено не было. Более того, помимо этических соображений, связанных с необходимостью еженедельных посещений пациентами госпитальных служб для проведения инфузии плацебо, выбор жидкости, используемой у пациентов с декомпенсированным циррозом, проблематичен. Действительно, любая потенциальная альтернатива имеет свои недостатки: натрий-содержащие растворы могут увеличить перегрузку натрием, раствор глюкозы неприменим у пациентов с сахарным диабетом и может способствовать развитию гипонатриемии, а синтетические коллоиды потенциально ассоциируются с такими побочными эффектами, как анафилаксия, коагулопатия или почечная недостаточность^{34–36}. Наконец, персонал, оценивавший конечные точки, и аналитики также были осведомлены о том, какое лечение получал тот или иной пациент. Однако анализ исходов осуществлялся независимым некоммер-

ческим консорциумом (CINECA, Болонья, Италия); полный статистический анализ проводили только после окончательного закрытия базы данных. Эта предосторожность могла как минимум уменьшить риск систематической ошибки, связанной с отсутствием ослепления.

Второе ограничение обусловлено этической необходимостью прерывания участия в исследовании в случае наличия показаний к проведению трех или более процедур парацентеза в месяц (приложение), что укорачивало длительность периода наблюдения, особенно в группе СМТ. Однако цензурирование пациентов с выраженным прогрессированием заболевания, при котором существует вероятность высокой частоты событий, могло скорее уменьшить, чем увеличить различия между двумя группами. Наконец, еженедельные внутривенные инфузии требуют частого посещения лечебных учреждений. Однако эта процедура занимает менее часа и может быть выполнена в амбулаторных условиях или даже на дому при условии доступности надомной помощи. Необходимость еженедельных инфузий подразумевает наличие у пациентов высокой приверженности лечению, настоящее исследование показало, что большинство участников были решительно расположены к продолжению этого весьма утомительного лечения при условии получения пользы от терапии. Мы полагаем, что клинические преимущества, включая число сохраненных жизней и меньшую частоту госпитализаций, свидетельствуют в поддержку тактики применения ЧА.

Другое ограничение относится к анализу «затраты–эффективность», поскольку в настоящем исследовании не учитывались непрямые затраты или расходы вне системы здравоохранения. Однако анализ затрат был выполнен с учетом участия стороннего плательщика, обеспечивающего возмещение по тарифам Диагностической группы и амбулаторного лечения, включающих стоимость работы персонала, но только прямые затраты.

В заключение, длительное еженедельное применение ЧА у пациентов с декомпенсированным циррозом является экономически эффективной терапией, изменяющей течение заболевания, поскольку этот метод лечения не только способствует обеспечению лучшего контроля асцита, но также снижению частоты осложнений и связанных с ними госпитализаций, и улучшению выживаемости и качества жизни. Определение подгрупп пациентов, у которых длительное применение ЧА будет наиболее эффективным, требует дополнительных исследований. Полученные результаты могут способствовать изменению показаний к назначению ЧА пациентам с декомпенсированным циррозом, что позволит перейти от воздействия на отдельные осложнения к более комплексной стратегии лечения, целью которого является замедление прогрессирования заболевания.

Вклад авторов в работу над статьей

Оригинальная концепция исследования ANSWER была разработана MBe и PC. Дизайн и планирование исследования осуществили PC, OR, PA и MBe. MBe и PC являлись главными исследователями. Сбор данных проводили PC, OR, PA, CA, SNe, FGF, FL, AAi, SB, GS-B, SF, RGR, RC, VDM, VS, FM, PT, AT, RDM, MA, IC, GE, AF, SM, RG, AG, GB, MRe, SNa, SP, CE, LP, FMC, LC, LS, CP, MC, AAn, FF, MT и GZ. Статистический анализ выполнили AR и MBa. Анализ «затраты–эффективность» был проведен MRu. PC, MBe, MT, GZ и MBa выполнили анализ и интерпретацию данных. PC и MBe разработали проект рукописи. Все авторы участвовали в критическом обзоре рукописи и одобрили окончательный вариант статьи для публикации. Гарантом рукописи является MBe.

Исследователи ANSWER

Marco Domenicali, Ferdinando A Giannone (Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna); Manuela Merli, Stefania Gioia (Department of Clinical Medicine, Sapienza University of Rome); Silvano Fasolato, Antonietta Sticca (Unit of Internal Medicine and Hepatology, Department of Medicine, University of Padua); Daniela Campion, Alessandro Risso, Giorgio M Saracco (Division of Gastroenterology and Hepatology, Citta della Salute e della Scienza Hospital, University of Turin); Daniela Maiorca, Agostino Rizzotto (Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Catania); Arianna Lanzi, Elga Neri, Anna Visani (Internal Medicine, Hospital of Faenza, AUSL of Romagna); Antonio Mastroianni (Internal Medicine, Hospital of Bentivoglio, AUSL of Bologna); Alberto B Alberti, Chiara Mazzarelli, Marcello Vangeli (Liver Unit, Department of Hepatology and Gastroenterology, Niguarda Hospital, Milan); Marco Marzioni, Francesca Capretti, Alba Kostandini (Department of Gastroenterology, Politechnic University of Marche, Ancona); Giulia Magini, Maria Colpani (Gastroenterology and Transplant Hepatology, Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo); Giacomo Laffi, Tommaso Gabbani, Maria Marsico (Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence); Marianna Zappimulso, José Petruzzi (Division of Gastroenterology, National Institute of Gastroenterology S De Bellis, Castellana Grotte); Vincenza Calvaruso (Unit of Gastroenterology and Hepatology, Biomedical Department of Internal and Specialistic Medicine, University of Palermo); Giovanni Parrella (AORN dei Colli– “Cotugno” Hospital of Naples); Nicola Caporaso, Francesco Auremma, Maria Guarino (Department of Clinical Medicine and Surgery, Gastroenterology Unit, Federico II University of Naples); Fabio Pugliese (Internal Medicine, Department of Medical Area, University of Udine); Antonio Gasbarrini (Gastroenterology, Gemelli Foundation, Cattolica University, Rome); Pietro Leo (Gastroenterology Unit, Hospital of Cosenza); Francesco De Leonardis, Alessandra Pecchioli, Piera Rossi (Liver Unit, Tor Vergata University, Rome); Giovanni Raimondo (Division of Clinical and Molecular Hepatology, University Hospital of Messina); Elisa Negri (Infectious Diseases and Hepatology, University Hospital of Parma, Italy); Marcello Dallio, Carmelina Loguercio (University of Campania Luigi Vanvitelli, Naples); Dario Conte (Gastroenterology and Endoscopy Unit, Foundation IRCSS Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan); Natascia Celli (AUSL of Romagna, Internal Medicine, Hospital of Rimini); Roberto Bringiotti, Nicola Maurizio Castellaneta (Section of Gastroenterology, Department of Emergency and Organ Transplantation, University of Bari); Francesco Salerno (Internal Medicine, IRCSS Policlinico San Donato, University of Milan).

Сведения о конфликте интересов

GZ входит в состав бюро спикеров компании Octapharma. MBe входит в состав бюро спикеров компаний Grifols SA, Octapharma AG, Baxalta, CLS Behring GmbH и PPTA, а также является консультантом Baxalta и Grifols SA. MRe входит в состав бюро спикеров Grifols, Biotest и Kedrion Pharma и экспертного совета компании Kedrion Pharma. MT и OR входят в состав бюро спикеров Baxalta. PA входит в состав бюро спикеров Baxalta и Kedrion Biopharma. PC входит в состав бюро спикеров Grifols SA, Octapharma AG, Baxalta и Kedrion Biopharma, является консультантом Kedrion Biopharma, входит в состав экспертного совета Grifols SA, а также получил исследовательский грант от Octapharma AG. PT входит в состав бюро спикеров Grifols и Kedrion Biopharma. SF входит в состав бюро спикеров Grifols и Kedrion Biopharma. Все остальные авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов.

Благодарности

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта FARM6P824B, предоставленного на конкурсной основе в соответствии с коллегиальным решением Итальянского агентства по контролю за лекарственными препаратами. Авторы признательны Итальянской ассоциации исследований печени, Итальянскому обществу гастроэнтерологии и Итальянской ассоциации госпитальных гастроэнтерологов за поддержку настоящего исследования. Также авторы благодарят Gennaro D’Amico за его советы и общее руководство при проведении анализа конкурирующих рисков, Anne Prudence Collins – за редактирование англоязычной версии рукописи, пациентов и их родственников – за участие в исследовании, а также врачей и медсестер центров – участников исследования за сотрудничество.

Список литературы

- 1 GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; **388**: 1459–544.
- 2 GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; **388**: 1545–602.
- 3 Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; **58**: 593–608.
- 4 Kochanek KD, Murphy SL, Xu J, Tejada-Vera G. Deaths: final data for 2014. National Vital Statistics Reports Vol 64 no 4. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2016.
- 5 D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; **44**: 217–31.
- 6 Stepanova M, De Avila L, Afendy M, et al. Direct and indirect economic burden of chronic liver disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; **15**: 759–66.
- 7 Ginés P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; **7**: 22–28.
- 8 Henriksen JH, Stage JG, Schlichting P, Winkler K. Intra-abdominal pressure: ascitic fluid and splanchnic vascular pressures,

- and their role in prevention and formation of ascites. *Scand J Clin Lab Invest* 1980; **40**: 493–501.
- 9 Wilkinson P, Sherlock S. The effect of repeated albumin infusions in patients with cirrhosis. *Lancet* 1962; **2**: 1125–29.
 - 10 Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; **8**: 1151–57.
 - 11 Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015; **63**: 1272–84.
 - 12 Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Ginès P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* 2013; **58**: 1836–46.
 - 13 Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol* 1999; **30**: 639–45.
 - 14 Romanelli RG, La Villa G, Barletta G, et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 1403–07.
 - 15 European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; **53**: 397–417.
 - 16 Runyon BA, AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013; **57**: 1651–53.
 - 17 Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; **340**: c869.
 - 18 Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011; **343**: d5928.
 - 19 Moore KP, Wong F, Ginès P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; **38**: 258–66.
 - 20 Szende A, Janssen B, Cabases J, eds. Self-reported population health: an international perspective based on EQ-5D. Dordrecht: Springer, 2014.
 - 21 Scalone L, Cortesi PA, Ciampichini R, et al. Italian population-based values of EQ-5D health states. *Value Health* 2013; **16**: 814–22.
 - 22 Wong F, Gines P, Watson H, et al. Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, sivataptan, on ascites recurrence after paracentesis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010; **53**: 283–90.
 - 23 Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials* 1996; **17**: 343–46.
 - 24 Pintilie, M. Competing risks: a practical perspective. Chichester: Wiley, 2006.
 - 25 McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. *Pharmacoeconomics* 2008; **26**: 733–44.
 - 26 Campbell MK, Torgerson DJ. Bootstrapping: estimating confidence intervals for cost-effectiveness ratios. *QJM* 1999; **92**: 177–82.
 - 27 Fernández J, Navasa M, Gylmez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; **35**: 140–48.
 - 28 Fernández J, Acevedo J, Prado V, et al. Clinical course and short-term mortality of cirrhotic patients with infections other than spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int* 2017; **37**: 385–95.
 - 29 Kunkel HG, Labby DH, Ahrens EH Jr, Shank RE, Hoagland CL. The use of concentrated human serum albumin in the treatment of cirrhosis of the liver. *J Clin Invest* 1948; **27**: 305–19.
 - 30 Faloon WW, Eckhardt RD, Murphy TL, Cooper AM, Davidson CS. An evaluation of human serum albumin in the treatment of cirrhosis of the liver. *J Clin Invest* 1949; **28**: 583–94.
 - 31 Kim SB, Chi HS, Park JS, Hong CD, Yang WS. Effect of increasing serum albumin on plasma D-dimer, von Willebrand factor, and platelet aggregation in CAPD patients. *Am J Kidney Dis* 1999; **33**: 312–17.
 - 32 Scalone L, Fagioli S, Ciampichini R, et al. The societal burden of chronic liver diseases: results from the COME study. *BMJ Open Gastroenterol* 2015; **2**: e000025.
 - 33 Ford I, Norrie J. Pragmatic trials. *N Engl J Med* 2016; **375**: 454–63.
 - 34 Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D, et al. How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care* 2016; **35**: 75–83.
 - 35 Levi M, de Jonge E. Clinical relevance of the effects of plasma expanders on coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2007; **33**: 810–15.
 - 36 Shaw AD, Kellum JA. The risk of AKI in patients treated with intravenous solutions containing hydroxyethyl starch. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; **8**: 497–503.