

## **Carvedilol is associated with improved survival in patients with cirrhosis: a long-term follow-up study**

Hannah R. McDowell, Cher Shiong Chuah, Ewan H. Forrester, Peter C. Hayes

### **Περίληψη άρθρου**

#### **Εισαγωγή και σκοπός**

Η πρωτογενής προφύλαξη της κίρρωσης με μη εκλεκτικούς βήτα αποκλειστές (NSBB) ή απολίνωση (VBL) αποτελούν πλέον πρότυπο φροντίδας για τους ασθενείς με κίρρωση με πυλαία υπέρταση. Οι NSBB, και ιδιαίτερα η καρβεδιλόλη, μπορεί να σχετίζεται με βελτίωση της επιβίωσης. Σκοπός της μελέτης η αξιολόγηση της θνητότητας σε μια ομάδα ασθενών που είχαν προηγουμένως τυχαιοποιηθεί είτε να λάβουν αγωγή με καρβεδιλόλη είτε να υποβληθούν σε VBL.

#### **Μέθοδοι**

Αναλύσαμε αναδρομικά 152 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν σε μια ελεγχόμενη πολυκεντρική μελέτη από 7 Απριλίου 2000 έως 24 Ιουνίου 2006, με σκοπό την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της VBL έναντι της καρβεδιλόλης στην πρόληψη της πρώτης κίρρωσης. Χρησιμοποιήσαμε ηλεκτρονικά αρχεία για την μακροχρόνια παρακολούθηση (έως και 20 χρόνια) με κύριο καταληκτικό σημείο τη θνητότητα όλων των αιτιών και δευτερογενές καταληκτικό σημείο τη σχετιζόμενη με το ήπαρ θνητότητα και τα επεισόδια άρσης αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας (ασκίτης, εγκεφαλοπάθεια, κίρρωση).

#### **Αποτελέσματα**

Συμπεριλάβαμε 152 ασθενείς σε δύο ομάδες: καρβεδιλόλη (n = 77) και VBL (n = 75) με ομοιογενή χαρακτηριστικά κατά την ένταξη στη μελέτη. Στην ανάλυση κατά πρόθεση θεραπείας, η καρβεδιλόλη προσέφερε ένα σημαντικό πλεονέκτημα επιβίωσης με διάμεση επιβίωση 7,8 ετών σε σύγκριση με 4,2 χρόνια στην ομάδα VBL ( $P = 0,03$ ). Αυτό το όφελος επιβίωσης διατηρήθηκε στην ανάλυση κατά πρωτόκολλο όταν αποκλείστηκαν οι ασθενείς που διασταυρώνονταν στα δύο σκέλη θεραπείας ( $P = 0,02$ ). Η επιβίωση χωρίς

μεταμόσχευση, η σχετιζόμενη με το ήπαρ θνητότητα και τα επεισόδια άρσης αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες.

### **Συμπέρασμα**

Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η καρβεδιλόλη προσφέρει ένα σημαντικό όφελος επιβίωσης για ασθενείς με κίρρωση και πυλαία υπέρταση. Η διαφορά μεταξύ της θνητότητας από όλα τα αίτια και της σχετιζόμενης με το ήπαρ θνητότητας υποδηλώνει ότι αυτό το όφελος επιβίωσης ενδέχεται να μην είναι εξ ολοκλήρου σχετιζόμενο με το ήπαρ. Απαιτούνται προοπτικές μελέτες για την επιβεβαίωση αυτών των σημαντικών ευρημάτων.

### **Σχόλιο άρθρου**

Η καρβεδιλόλη θεωρείται πλέον ο β-αποκλειστής επιλογής στην διαχείριση της πυλαίας υπέρτασης λόγω της διπλής του δράσης ως β-1 και β-2 αγωνιστής, ταυτόχρονα με τη δράση του ως α-1 αγωνιστής. Ως μη εκλεκτικός β-αγωνιστής συμβάλει σε μικρότερο καρδιακό όγκο παλμού, μικρότερη σπλαχνική αγγειοσύσπαση και μειωμένη παροχή αίματος στην πυλαία, ενώ ταυτόχρονα ως α-1 αγωνιστής μειώνει την αγγειακή αντίσταση στο ήπαρ. Φαίνεται δε πως επιτυγχάνει καλύτερη μείωση της κλίσης πίεσης στην πυλαία σε σύγκριση με την προπρανολόλη. Ίσως μάλιστα συσχετίζεται με μείωση της θνητότητας και την πρόληψη της άρσης αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας.

Οι McDowell και συνεργάτες στο Alimentary Pharmacology & Therapeutics παρουσιάζουν τα αποτελέσματα πολυκεντρικής τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης αναδρομικής μελέτης 20ετίας που συγκρίνει της καρβεδιλόλη με την απολίνωση των κισρών οισοφάγου (VBL) σε πέντε νοσοκομεία της Σκωτίας. Συμπεριλήφθηκαν 152 κίρρωτικοί ασθενείς με κισσούς οισοφάγου σταδίου II ή μεγαλύτεροι χωρίς προηγούμενη απολίνωση. Μεταξύ των κριτηρίων αποκλεισμού ήταν οι κακοήθειες που επηρεάζουν σημαντικά την επιβίωση και η θρόμβωση της πυλαίας. Συνολικά εντάχθηκαν 77 άτομα στην ομάδα της καρβεδιλόλης και 75 άτομα στην ομάδα με VBL. Το 96% των ασθενών διέθετε δεδομένα θνητότητας και το 89% δεδομένα παρακολούθησης. Οι δύο ομάδες είχαν παρόμοια χαρακτηριστικά κατά την ένταξη: διάμεση ηλικία τα 54,2 έτη, διάμεσο CTP score 8, το 50% είχε ασκίτη. Επίσης, κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης είχαν παρόμοια ποσοστά μεταμόσχευσης ήπατος, τοποθέτησης TIPS και εμφάνισης ΗΚΚ. Το 73% έπασχε από αλκοολική κίρρωση (παρόμοια

ποσοστά αποχής από το αλκοόλ). Τα αποτελέσματα υποβλήθηκαν και σε επιπλέον ανάλυση κατά πρωτόκολλο μετά την αφαίρεση των ασθενών της ομάδας της καρβεδιλόλης που χρειάστηκε να υποβληθούν σε VBL και το αντίστροφο. Σημειώνεται ότι περισσότεροι ασθενείς από την ομάδα της καρβεδιλόλης χρειάστηκαν VBL από ότι το αντίστροφο (32% σε σχέση με 16%) κυρίως λόγω κίρρωσης.

Πρόκειται για μια μελέτη πραγματικής ζωής στην οποία οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η καρβεδιλόλη συσχετίζεται με σημαντική βελτίωση της επιβίωσης αναφορικά με τη θνητότητα από όλα τα αίτια (7,8 vs 4,3 έτη). Το όφελος αναδείχθηκε μετά από 3 έτη αγωγής, συνεπώς το όφελος της καρβεδιλόλης διακρίνεται σε εκείνους τους ασθενείς που επιβιώνουν περισσότερο. Η ανάλυση της θνητότητας κατά πρωτόκολλο κατέδειξε επίσης καλύτερη επιβίωση για την ομάδα της καρβεδιλόλης (8,7 vs 4,1 έτη). Αντίστοιχα, το όφελος στην επιβίωση παρατηρήθηκε μετά τα 3 έτη αγωγής. Όμως, μάλλον η απάντηση στη βελτίωση της επιβίωσης δεν είναι η βελτίωση της σχετιζόμενης με το ήπαρ θνητότητας, καθώς αν και υπήρχε μια τάση βελτίωσης της, πρακτικά δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ( $P=0,17$ ).

Τα μειονεκτήματα της μελέτης απορρέουν από την αναδρομική της φύση και το γεγονός ότι πρόκειται για πληθυσμό που δεν μελετήθηκε εξαρχής με κύριο καταληκτικό σημείο την επιβίωση. Θα είναι ενδιαφέρουσα μια μελέτη της επιβίωσης σε αντίστοιχες ομάδες κίρρωσικών στα χρόνια σημεία της αλλαγής των κατευθυντήριων γραμμών για την πυλαία υπέρταση από το 1986 και μετά (κριτήρια BAVENO).

Οι ερευνητές στη συζήτηση παραθέτουν αρκετά δεδομένα μελετών σε πειραματόζωα που καταδεικνύουν αντι-οξειδωτικές, αντι-ινωτικές, αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες της καρβεδιλόλης και μελετών σε ανθρώπους που διαπιστώνουν αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, μείωση των επιπέδων της HbA1c, επιβράδυνση της εξέλιξης της μικρολευκωματινουρίας και ευεργετική επίδραση στο καρδιαγγειακό (μείωση κινδύνου επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας, αιφνιδίου θανάτου, καρδιογενούς shock ή κοιλιακής ταχυκαρδίας).

Ίσως, η καρβεδιλόλη αποδειχθεί πιο χρήσιμη από όσο ήδη γνωρίζουμε στον πληθυσμό με αλκοολική ή και μη αλκοολική νόσο με προχωρημένη ίνωση στο ήπαρ και πυλαία υπέρταση. Όλα τα παραπάνω δεδομένα ενδεχομένως να τροποποιήσουν τα συμπεράσματα του Baveno VII τον Οκτώβριο του 2021.

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1111/apt.16189/>

### **Βιβλιογραφία**

1. Baveno VI- Consensus Workshop, Journal of Hepatology, 2015 vol 63: 743-752
2. Bosch J. Carvedilol for portal hypertension in patients with cirrhosis. Hepatology. 2010;51:2214-2218

**Μπέλλου Αριστέα**

**Παθολόγος-Ηπατολόγος**

**Επιστημονική Συνεργάτιδα**

**Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου**

**Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος**

**Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας**