

Double-Blind Randomized Controlled Trial of the Routine Perioperative Use of Terlipressin in Adult Living Donor Liver Transplantation

Mettu Srinivas Reddy, Ilankumaran Kaliamoorthy, Akila Rajakumar, Selvakumar Malleeshwaran, Ellango Appuswamy, Sukanya Lakshmi, Joy Varghese, and Mohamed Rela

Περίληψη

Η περιεγχειρητική χορήγηση της τερλιπρεσσίνης (Tr) κατά τη μεταμόσχευση ήπατος από ζώντες δότες (Living Donor Liver Transplantation-LDLT) έχει φανεί ότι μειώνει τις διεγχειρητικές πυλαίες πιέσεις και βελτιώνει τη νεφρική λειτουργία. Ο ρόλος και η ασφάλειά της δεν έχει ποτέ εκτιμηθεί σε μία διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (Randomized Controlled Trial-RCT). Ο σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση των αιμοδυναμικών επιδράσεων, των κλινικών οφελών και της ασφάλειας της περιεγχειρητικής χορήγησης Tr σε LDLT ενηλίκων. Επρόκειτο για μονοκεντρική διπλή τυφλή RCT. Τυχαιοποιήθηκαν, μετά από συγκατάθεση, ενήλικες με χρόνια ηπατική νόσο και χαμηλό κίνδυνο ανάπτυξης περιεγχειρητικής νεφρικής δυσλειτουργίας οι οποίοι υποβλήθηκαν στην πρώτη του LDLT. Η ομάδα μελέτης (Ομάδα Τερλιπρεσσίνης- TrG) έλαβε μια αρχική δόση Tr κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, ακολουθούμενη από έγχυση Tr για 72 ώρες κατά την μετεγχειρητική περίοδο. Η ομάδα ελέγχου- εικονικού φαρμάκου (PbG) έλαβε φυσιολογικό ορό. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η πυλαία πίεση μετά την αρτηριακή επαναιμάτωση. Πολλαπλές διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές παράμετροι χρησιμοποιήθηκαν ως δευτερεύοντα τελικά σημεία. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 41 ασθενείς στη μελέτη (TrG:21, PbG:20). Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στις διεγχειρητικές πυλαίες πιέσεις, στην απώλεια αίματος, στις απαιτήσεις αναπλήρωσης υγρών, στη χρήση αγγειοσυσπαστικών ουσιών και στη διούρηση. Τα κορυφαία διεγχειρητικά επίπεδα γαλακτικού οξέος καθώς και τα επίπεδα γαλακτικού στο τέλος της επέμβασης ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα της τερλιπρεσσίνης (TrG). Δεν υπήρξε διαφορά

στα μετεγχειρητικά επίπεδα των δεικτών ηπατικής λειτουργίας. Η επίπτωση της οξείας νεφρικής βλάβης, όπως εκτιμήθηκε με τα κριτήρια Risk, Injury, Failure, Loss and End-Stage Kidney Disease, ήταν χαμηλότερη στην ομάδα Tr (27% έναντι 60%, $p=0.04$). Η ομάδα τερλιπρεσσίνης είχε μικρότερη ανάπτυξη μετεγχειρητικού ασκίτη, μικρότερη ανάγκη διαδερμικών παρακεντήσεων, και βραχύτερη διάρκεια νοσηλείας. Η συχνότητα βραδυκαρδίας που απαιτήσε φαρμακευτική παρέμβαση και απόσυρση από τη μελέτη ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα TrG. Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη δεν ανέδειξε μείωση των πυλαίων πιέσεων μετά την αρτηριακή επαναιμάτωση με τη χορήγηση τερλιπρεσσίνης. Ωστόσο, η χορήγηση Tr ελάττωσε την μετεγχειρητική παραγωγή ασκίτη, οδηγώντας σε μικρότερο αριθμό παρακεντήσεων και βραχύτερη νοσηλεία. Η διεγχειρητική αύξηση του γαλακτικού οξέος και η συμπτωματική βραδυκαρδία είναι σοβαροί κίνδυνοι. Η χρήση της Tr θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς με μεγάλο όγκου ασκίτη, απαιτεί δε στενή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της έγχυσης του φαρμάκου

Σχόλιο:

Η τερλιπρεσσίνη ενδέχεται να έχει ρόλο στην ελάττωση της πυλαίας υπέρτασης στη μεταμόσχευση ήπατος, παρόλο που έως τώρα δεν έχει λάβει τέτοια ένδειξη στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η τερλιπρεσσίνη, ως εκλεκτικός αγωνιστής των V1 υποδοχέων βασοπρεσσίνης προκαλεί σπλαγχνική αρτηριακή αγγειοσύσπαση με μετακίνηση αίματος στη συστηματική κυκλοφορία, συμβάλλοντας στη μείωση της φλεβικής συμφόρησης, στην ελάττωση της απώλειας αίματος και στη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης περιεγχειρητικά. Η τερλιπρεσσίνη ενισχύει επίσης τη νεφρική αιμάτωση αυξάνοντας τόσο τον λειτουργικό ενδαγγειακό όγκο όσο και τη μέση αρτηριακή πίεση προλαμβάνοντας την εμφάνιση νεφρικής δυσλειτουργίας μετά τη μεταμόσχευση ήπατος.

Η μελέτη των Reddy et al. του τρέχοντος τεύχους του Liver Transplantation, τεκμηριώνει τον ευεργετικό περιεγχειρητικό ρόλο της τερλιπρεσσίνης. Το πλέον ενδιαφέρον ωστόσο στοιχείο της μελέτης είναι η απουσία εμφανούς επίδρασης της

τερλιπρεσσίνης στην περιεγχειρητική πυλαία πίεση. Το εύρημα αυτό έρχεται σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες που είχαν αναδείξει ελάττωση των πυλαίων πιέσεων περιεγχειρητικά, αν και μια πρόσφατη μετα-ανάλυση δεν ανέδειξε σημαντικές αιμοδυναμικές μεταβολές, αντικατοπτρίζοντας την ετερογένεια των διαθέσιμων μελετών. Μια πιθανή εξήγηση του ευρήματος της παρούσας μελέτης είναι ο μικρός αριθμός ασθενών, που δυσχεραίνει την επίτευξη στατιστικής σημαντικότητας, αν και φαίνεται να υπάρχει μια τάση μεγαλύτερης μείωσης της πυλαίας πίεσης στην ομάδα της τερλιπρεσσίνης. Μια δεύτερη εξήγηση θα μπορούσε να είναι η αυτόματη ελάττωση της πυλαίας αιματικής ροής και στις δύο ομάδες της μελέτης στα πλαίσια της καλής λειτουργίας του μοσχεύματος.

Η μελέτη επιβεβαίωσε την ευεργετική επίδραση της τερλιπρεσσίνης στη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας. Η βελτιωμένη νεφρική αιμάτωση και η επακόλουθη διούρηση συμβάλλει επίσης στον έλεγχο του ασκίτη, την ελάττωση των διαδερμικών παρακεντήσεων και στην ταχύτερη κινητοποίηση και έξοδο από το νοσοκομείο.

Τα υψηλότερα επίπεδα γαλακτικού οξέος στην ομάδα τερλιπρεσσίνης, στα πλαίσια σπλαγγχνικής αγγειοσύσπασης και υποάρδευσης αναδεικνύει αφενός την ανάγκη εξατομικευμένης και συνετής χορήγησης της τερλιπρεσσίνης, και αφετέρου την ανάγκη υποστήριξης της κυκλοφορίας με υγρά προκειμένου να προληφθεί σημαντική υποάρδευση των ιστών περιεγχειρητικά. Οι μεταβολές αυτές του γαλακτικού οξέος είναι ωστόσο εύκολα αναστρέψιμες εφόσον επιτευχθεί καλή λειτουργία του μοσχεύματος και περιεγχειρητική υποστήριξη της κυκλοφορίας.

Ως προς την καρδιακή ασφάλεια της τερλιπρεσσίνης η μελέτη των Reddy et al. αναδεικνύει ένα παραγνωρισμένο από προηγούμενες μελέτες προφίλ σημαντικών καρδιακών παρενεργειών που καθιστά αναγκαία τη συνετή χρήση τερλιπρεσσίνης περιεγχειρητικά και μόνο κάτω από στενή παρακολούθηση.

Συνοψίζοντας, η μελέτη των Ruddy et al δεν υποστηρίζει την καθολική χρήση της τερλιπρεσσίνης στα πλαίσια της μεταμόσχευσης του ήπατος, αλλά την εξατομικευμένη χρήση της σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης νεφρικής δυσλειτουργίας, ή σε ασθενείς που μόλις ανένηψαν από ηπατονεφρικό σύνδρομο και ανθεκτικό ασκίτη. Η δε χρήση της θα πρέπει να γίνεται κάτω από στενή-εντατική παρακολούθηση για την πρόληψη και αντιμετώπιση των σημαντικών

καρδιακών παρενεργειών του φαρμάκου.

Αστέριος Ι. Σαΐτης

Παθολόγος

Υποψήφιος Διδάκτωρ

Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας