

A Randomized, Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy of Carvedilol vs. Propranolol to Reduce Portal Pressure in Patients With Liver Cirrhosis.

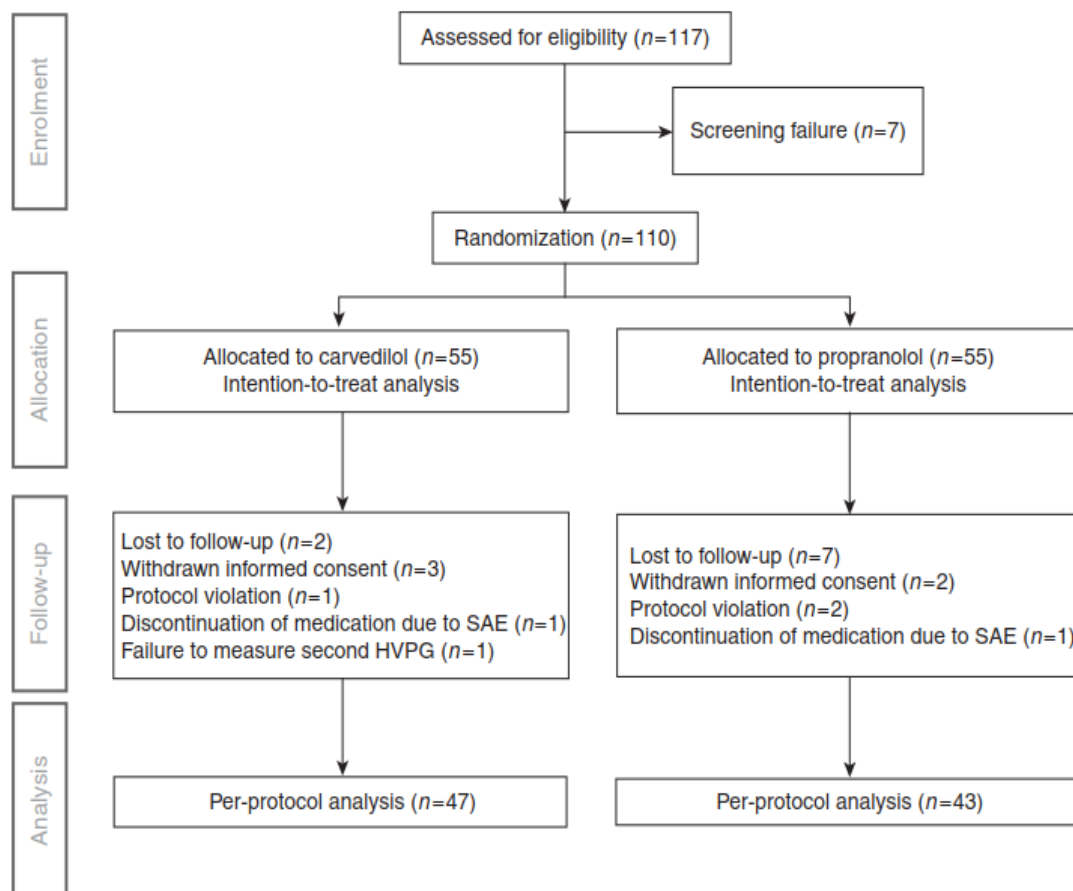
Kim SG, Kim TY, Sohn JH, Um SH, Seo YS, Baik SK, Kim MY, Jang JY, Jeong SW, Lee B, Kim YS, Suk KT, Kim DJ.

Am J Gastroenterol 2016;111:1582-90

Στους κίρρωτικούς ασθενείς που επιτυγχάνουν μείωση της HVPG κατά 20% της αρχικής τιμής ή <12mmHg η εμφάνιση κίρρωτικής αιμορραγίας είναι σπάνια. Η χρήση καρβεδιλόλης σε πρόσφατη μεταανάλυση αποδείχθηκε ανώτερη των κλασικών μη εκλεκτικών β-αναστολέων (προπρανολόλη). Πρόκειται για τυχαιοποιημένη (1:1) Κορεατική μελέτη αξιολόγησης της καρβεδιλόλης όσον αφορά τη μείωση της HVPG σε ασθενείς με κίρρωση και σοβαρή πυλαία υπέρταση (κίρσοι 2^{ου}/3^{ου} βαθμού) σε σύγκριση με την προπρανολόλη.

Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με σοβαρή πυλαία υπέρταση (HVPG >12mmHg) και Child-Pugh score <12. Δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με αρτηριακή πίεση <90mmHg, σφύξεις <55/min, ανθεκτικό ασκίτη, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, θρόμβωση πυλαίας φλέβας, ολική χολερυθρίνη >10mg/dl και κρεατινίνη ≥1.2mg/dl.

Η μέση δόση που χρησιμοποιήθηκε ήταν για την ομάδα της καρβεδιλόλης 11.6mg (6.25-12.5mg/d) και για την ομάδα της προπρανολόλης 152.6mg (40-320mg/d). Τελικά συμπεριλήφθηκαν 55 ασθενείς σε κάθε ομάδα ως ακολούθως:



Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.163$), όσον αφορά την πτώση της HVPG, μεταξύ των δύο ομάδων:

Variable	Intention-to-treat			Per-protocol		
	Carvedilol	Propranolol	P value	Carvedilol	Propranolol	P value
No. of patients	<i>n</i> =55	<i>n</i> =55		<i>n</i> =47	<i>n</i> =43	
Responder, <i>n</i> (%)	27 (49.1)	17 (30.9)	0.08	27 (57.4)	17 (39.5)	0.137
ΔHVPG (mmHg)	-3.5±4.8	-2±5.5	0.163	-3.5±4.8	-2±5.5	0.239
ΔSBP (mmHg)	-5.9±17.8	-1.2±13.9	0.174	-6.4±17.5	-1.2±13.9	0.307
ΔDBP (mmHg)	-4.8±12.3	-2.6±12	0.403	-5.4±11.6	-2.6±12	0.206
ΔMAP (mmHg)	-5±13.4	-2.2±11.4	0.288	-5.6±12.9	-2.2±11.4	0.185
ΔHeart rate (b.p.m.)	-10.1±10.2	-11.5±11.6	0.556	-9.9±10.2	-11.5±11.6	0.511

Δ, delta; b.p.m., beats per minutes; DBP, diastolic blood pressure; HVPG, hepatic venous pressure gradient; MAP, mean arterial pressure; SBP, systolic blood pressure. Data are mean±s.d. for continuous variables and counts (%) for categorical variables. P values computed by the χ^2 test for responders and the two sample t-tests for the others.

Προκειμένου να διερευνηθεί η σημασία της βαρύτητας της κίρρωσης στην μείωση της HVPG, έγινε υπο-ανάλυση με βάση το MELD score (≥ 15) και το Child-Pugh score (≥ 9). Οι ασθενείς με υψηλότερο MELD και Child-Pugh score παρουσίασαν καλύτερη ανταπόκριση στην καρβεδιλόλη ($p=0.005$ και $p=0.046$ αντίστοιχα):

Variable	Intention-to-treat			Per-protocol		
	Carvedilol	Propranolol	P value	Carvedilol	Propranolol	P value
With MELD score ≥ 15	<i>n</i> =12	<i>n</i> =10		<i>n</i> =10	<i>n</i> =9	
Responder, <i>n</i> (%)	7 (58.3)	0 (0)	0.005	7 (70)	0 (0)	0.003
With CP score $\geq 9^a$	<i>n</i> =13	<i>n</i> =8		<i>n</i> =11	<i>n</i> =6	
Responder, <i>n</i> (%)	6 (46.2)	0 (0)	0.046	6 (54.5)	0 (0)	0.043
With ascites	<i>n</i> =33	<i>n</i> =33		<i>n</i> =29	<i>n</i> =25	
Responder, <i>n</i> (%)	17 (51.5)	8 (24.2)	0.042	17 (58.6)	8 (32)	0.092

CP, Child-Pugh; MELD, model for end-stage liver disease.
Data are counts (%) for categorical variables. P values computed by the χ^2 -test for responders.
^aMaximum CP score was 11.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση, μετά από διόρθωση για το MELD score, κατέδειξε ότι οι ασθενείς της ομάδας της καρβεδιλόλης συσχετίστηκαν περισσότερο με μείωση της ΗVPG. Έτσι, οι ασθενείς που έλαβαν καρβεδιλόλη είχαν 2.58 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να απαντήσουν στη θεραπεία μετά 6 εβδομάδες αγωγής σε σχέση με αυτούς της ομάδας της προπρανολόλης όταν είχαν παρόμοιο MELD score:

Variable	Univariable		Multivariable		
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	GVIIF
Drug (ref: propranolol)	2.16 (1-4.76)	0.053	2.58 (1.14-5.86)	0.023	1.054
Age (year)	1.01 (0.96-1.05)	0.762			
Male	1.46 (0.6-3.76)	0.417			
<i>Etiology (ref: HBV)</i>					
HCV	3.04 (0.56-23.54)	0.223			
Alcohol	0.68 (0.28-1.62)	0.379			
Others	0.3 (0.01-2.35)	0.310			
PT (g/dl)	0.93 (0.81-1.06)	0.326			
Bilirubin (mg/dl)	0.65 (0.43-0.95)	0.033			
Albumin (mg/dl)	1.23 (0.62-2.46)	0.56			
Creatinine (mg/dl)	2.03 (0.25-17.01)	0.509			
Ascites	0.8 (0.37-1.75)	0.578			
CP score	0.82 (0.63-1.05)	0.122			
MELD score	0.89 (0.79-1)	0.059	0.87 (0.77-0.98)	0.026	1.054
<i>EV grade (ref: 1)</i>					
2	1.17 (0.43-3.09)	0.749			
3	1.17 (0.22-5.65)	0.842			
Gastric varices	1.24 (0.58-2.67)	0.586			
Goodness-of-fit	Nagelkerke $r^2=10.8\%$				
	H-L statistic=15.0, DF=8, $P=0.059$				

CI, confidence interval; CP, Child-Pugh; EV, esophageal varices; GVIIF, general variance inflation factor; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; H-L statistic, Hosmer-Lemeshow statistic; MELD, model for end-stage liver disease; OR, odds ratio; PT, prothrombin time.

<http://www.nature.com/ajg/journal/vaop/ncurrent/abs/ajg2016327a.html>

Επιμέλεια: Νικόλαος Παπαδόπουλος