



ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΜΙΔΟΔΡΙΝΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΑΛΒΟΥΜΙΝΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΕΙΤΑΙ ΑΠΟ ΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ (PICD): ΜΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Σιδηροπούλου Ουρανία¹; Πάνας Παντελής²; Γουλής Ιωάννης², Γερμανίδης Γεώργιος³, Σινάκος Εμμανουήλ²

¹Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Γ. Γεννηματάς, Θεσσαλονίκη ²Δ΄ Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη ³Α΄ Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κυκλοφορική δυσλειτουργία που προκαλείται από παρακέντηση (PICD) είναι ένα κλινικά σιωπηλό σύνδρομο που εμφανίζεται μετά από παρακέντηση μεγάλης ποσότητας ασκитικού υγρού και συνδέεται με επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία, υπονατρίαμια, αιμοδυναμική αστάθεια και αυξημένη θνητότητα.

Η πρόληψη του PICD, με βάση τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες επιτυγχάνεται με την ενδοφλέβια χορήγηση διαλυμάτων αλβουμίνης σε δοσολογία 6-8 g/λίτρο ασκитικού υγρού (1). Παρολ΄ αυτά, η χορήγηση αλβουμίνης είναι μία παρέμβαση αυξημένου κόστους η οποία επίσης σχετίζεται με αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η υποογκαιμία, η υπερφόρτωση με υγρά και οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

Πρόσφατα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η χορήγηση α-αγωνιστών, όπως η μιδοδρίνη μπορεί επίσης να είναι αποτελεσματική στην πρόληψη της PICD. Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση έχει σκοπό την σύγκριση της αποτελεσματικότητας της μιδοδρίνης έναντι της αλβουμίνης για την πρόληψη της PICD.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης διενεργήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων MEDLINE, Embase, SCOPUS και Cochrane Library το Μάρτιο του 2024.

Έγινε διαλογή των εργασιών που ανακτήθηκαν από 2 διαφορετικούς ερευνητές βάσει προκαθορισμένων κριτηρίων. Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν όλες οι εργασίες που είχαν διενεργηθεί σε ενήλικες ασθενείς με κίρρωση οι οποίοι υποβάλλονταν σε θεραπευτική παρακέντηση ασκитικού υγρού και αφορούσαν σύγκριση της μιδοδρίνης με την αλβουμίνη στην πρόληψη της PICD. Ως δευτερογενή αποτελέσματα ενδιαφέροντος ήταν η μεταβολή στην συγκέντρωση κρεατινίνης και νατρίου ορού καθώς και μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ) πριν και μετά την παρακέντηση. Κάθε εργασία που συμπεριλήφθηκε αξιολογήθηκε ως προς τον κίνδυνο μεροληψίας χρησιμοποιώντας το εργαλείο RoB 2.0.

Η ετερογένεια για κάθε αποτέλεσμα υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την στατιστική του Higgins και έγινε στατιστική ανάλυση μόνο για τα αποτελέσματα στα οποία δεν βρέθηκε σημαντική ετερογένεια ($i^2 < 50\%$). Για την στατιστική ανάλυση επιλέχθηκε ένα μοντέλο σταθερών επιδράσεων.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Ουρανία Σιδηροπούλου
Email: raniasisd12@gmail.com
Phone: 00306984677473

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μετά από διαλογή των εργασιών που ανακτήθηκαν από την αρχική αναζήτηση βρέθηκε ότι 7 εργασίες (2-8), έξι πιλοτικές μελέτες και μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, πληρούσαν τα κριτήρια συμπερίληψης στην τελική ανάλυση. Οι μελέτες συμπεριλάμβαναν συνολικά 389 ασθενείς. Τα χαρακτηριστικά των μελετών που φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

Author, Year	Study Design	Sample Size	Country	Mean age, years	% Male	Intervention	Comparator	Outcomes Measured
Alsebaey et al., 2013	RCT	125	Egypt	50.33	55.2	Midodrine 5-10 mg thrice daily for 3 days	Albumin 6 g/l of fluid removed, Albumin 2 g/l of fluid removed	PICD, renal impairment, hyponatremia
Appenrodt et al., 2008	Pilot Study	24	Germany	56.33	66.6	Midodrine 12.5 mg thrice daily for two days	Albumin 8 g/l of fluid removed	PICD, renal impairment, creatinine clearance and serum aldosterone changes
Hamdy et al., 2014	Pilot Study	50	Egypt	57.02	76	Midodrine 12.5 mg thrice daily for three days	Albumin 8 g/l of fluid removed	PICD, renal impairment, hyponatremia
Reddy et al., 2023	Pilot Study	50	India	55.85	72	Midodrine 7.5 mg thrice daily for three days	Albumin 100 ml of 20% infusion over 2h	PICD, sodium and creatinine changes, post-paracentesis hepatic encephalopathy, mortality
Singh et al., 2008	Pilot Study	40	India	46.6	87.5	Midodrine 5-10 mg thrice daily for 3 days	Albumin 8 g/l of fluid removed	PICD, renal impairment, hyponatremia
Yosry et al. 2019	Pilot Study	75	Egypt	50.08	70.6	Renal impairment, hyponatremia, hemodynamic changes in portal/systemic circulation	Albumin 8 g/l of fluid removed	PICD, time to ascites recurrence, HR and MAP changes, HRS
Bari et al., 2012	Pilot Study	25	USA	57.4	88	Midodrine 10 mg x 3 for a median of 8 days + Octreotide 20 mg/month	Albumin 8 g/l of fluid removed	PICD, time to ascites recurrence, HR and MAP changes, HRS

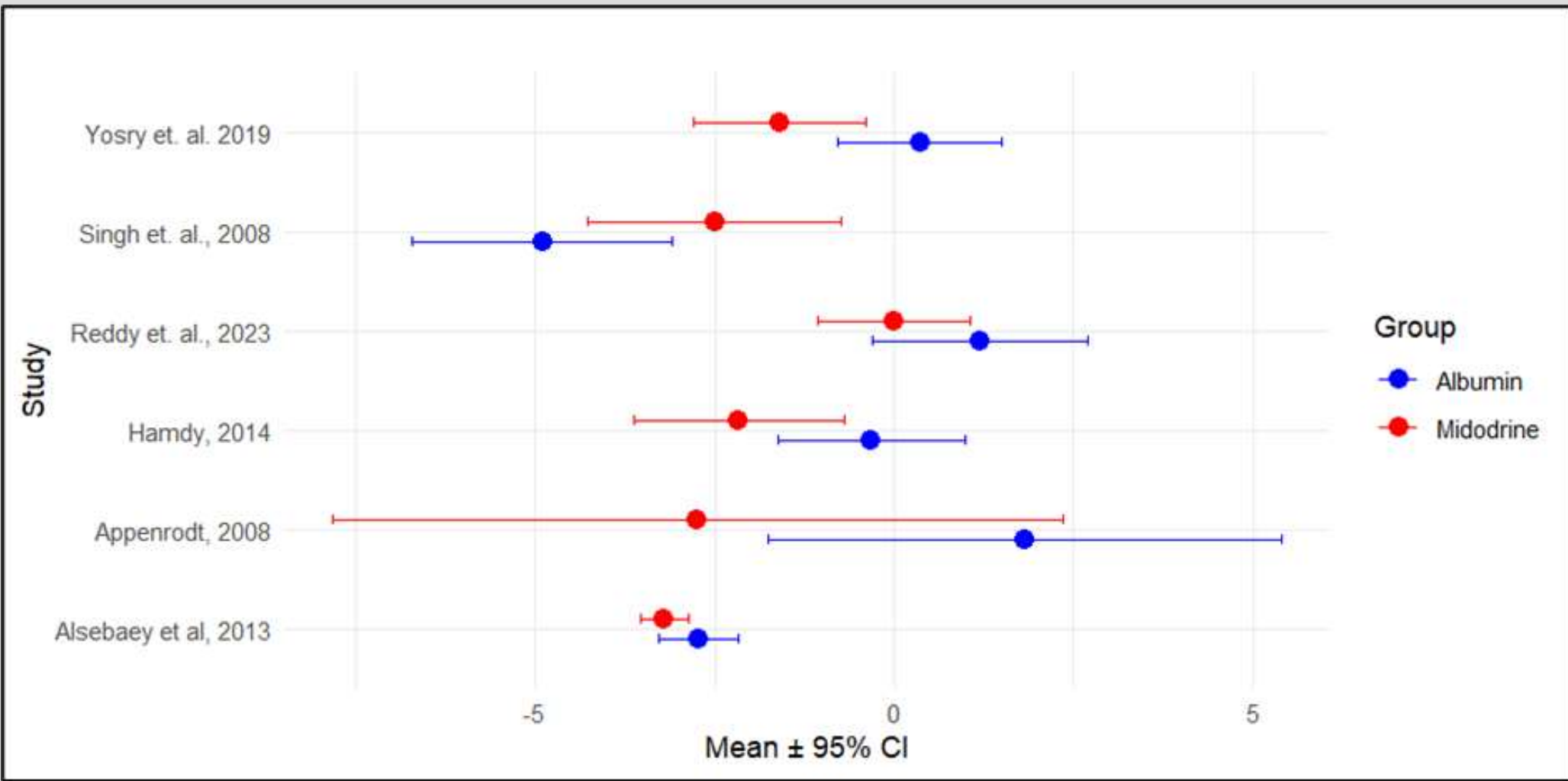
Αναφορικά με την σύγκριση της αποτελεσματικότητας της μιδοδρίνης με την αλβουμίνη, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στην συχνότητα εμφάνισης PICD μεταξύ των δύο θεραπευτικών ομάδων (OR = 1,65, 95% CI = (0,80, 3,41), p = 0,1787).

Study	Midodrine Events	Midodrine Total	Albumin Events	Albumin Total	Odds Ratio	OR	95%-CI	Weight
Alsebaey, 2013	5	25	3	25		1.83	[0.39; 8.67]	21.3%
Appenrodt, 2008	7	11	4	13		3.94	[0.72; 21.59]	11.8%
Reddy, 2023	5	25	4	25		1.31	[0.31; 5.60]	28.3%
Singh, 2008	0	20	2	20		0.18	[0.01; 4.01]	21.6%
Bari, 2012	6	12	4	13		2.25	[0.44; 11.52]	17.0%
Common effect model	94	96				1.65	[0.80; 3.41]	100.0%
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 < 0.0001$, $p = 0.53$								

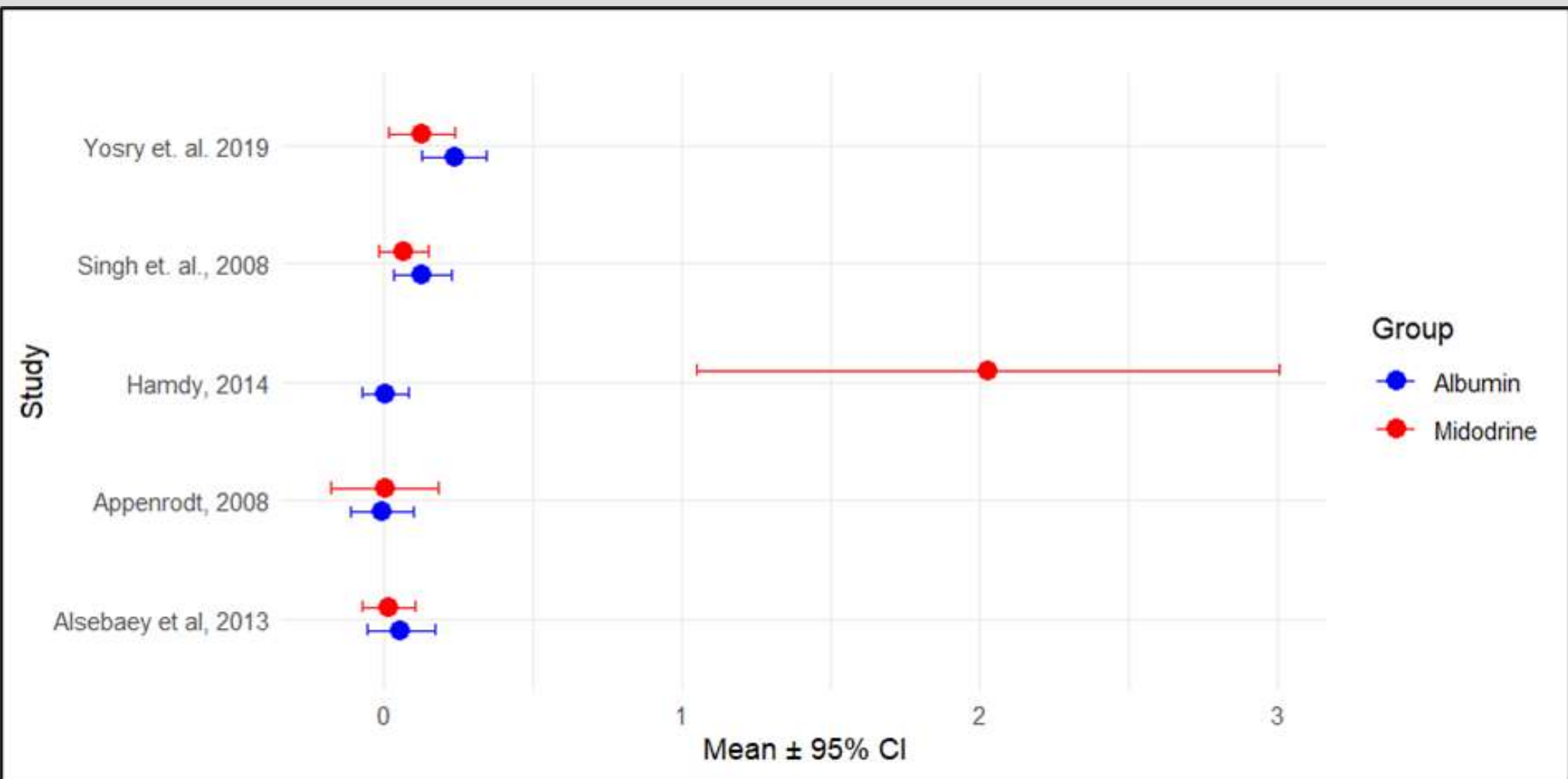
Οι τιμές ΜΑΠ μετά την παρακέντηση βρέθηκαν να είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς που έλαβαν μιδοδρίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν αλβουμίνη (MD = 1,55, 95% CI = [0,34, 2,75], p = 0,0116).

Study	MD	SE(MD)	Mean Difference	MD	95%-CI	Weight
Alsebaey et al, 2013	1.1900	1.9556		1.19	[-2.64; 5.02]	9.9%
Appenrodt, 2008	-3.4690	7.4812		-3.47	[-18.13; 11.19]	0.7%
Hamdy, 2014	2.9100	1.9496		2.91	[-0.91; 6.73]	9.9%
Reddy, 2023	0.8000	0.8506		0.80	[-0.87; 2.47]	52.2%
Singh et al., 2008	-0.0500	2.2281		-0.05	[-4.42; 4.32]	7.6%
Yosry et al. 2019	3.8000	1.3818		3.80	[1.09; 6.51]	19.8%
Common effect model				1.55	[0.34; 2.75]	100.0%
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0.6216$, $p = 0.43$						

Όσον αφορά τις μεταβολές στο νάτριο ορού πριν και μετά την παρακέντηση, στο συγκεκριμένο αποτέλεσμα υπήρχε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών, οπότε δεν έγινε στατιστική σύνθεση. Οι ασθενείς που έλαβαν μιδοδρίνη φάνηκε να έχουν χαμηλότερες τιμές νατρίου μετά την παρακέντηση, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν αλβουμίνη, παρολ΄ αυτά η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων δεν βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική στις περισσότερες μελέτες.



Ομοίως, αναφορικά με τις μεταβολές στην τιμή κρεατινίνης πριν και μετά την παρακέντηση η ετερογένεια βρέθηκε να είναι σημαντική και εδώ οπότε δεν έγινε στατιστική σύνθεση. Οι ασθενείς που έλαβαν μιδοδρίνη βρέθηκε να έχουν χαμηλότερες τιμές κρεατινίνης μετά την παρακέντηση σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν αλβουμίνη, παρολ΄ αυτά οι διαφορές μεταξύ των ομάδων δεν βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική στις περισσότερες μελέτες.



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο στόχος της παρούσας εργασίας ήταν η σύγκριση της αποτελεσματικότητας της μιδοδρίνης με την αλβουμίνη για την πρόληψη της PICD. Παρόλο που οι ασθενείς που ανέπτυξαν PICD ήταν περισσότεροι στην θεραπευτική ομάδα της μιδοδρίνης από ότι σε αυτήν της αλβουμίνης, η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική, υποδεικνύοντας ότι η μιδοδρίνη είναι εξίσου αποτελεσματική με την αλβουμίνη.

Όσον αφορά τα δευτερογενή ερευνητικά ερωτήματα, η μιδοδρίνη βρέθηκε να σχετίζεται με στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές ΜΑΠ μετά την παρακέντηση. Η μέση διαφορά παρολ΄ αυτά βρέθηκε να είναι χαμηλή και είναι αμφίβολο κατά πόσον είναι και κλινικά σημαντική. Αναφορικά με την μεταβολή των τιμών νατρίου και κρεατινίνης, οι περισσότερες μελέτες δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, παρολ΄ αυτά η ετερογένεια ήταν υψηλή και δεν έγινε στατιστική σύνθεση.

Ένας σημαντικός περιορισμός της εργασίας μας είναι ο μικρός αριθμός των μελετών που πληρούσαν τα κριτήρια συμπερίληψης. Παρόλο που η μιδοδρίνη φαίνεται να αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη εναλλακτική της αλβουμίνης στην πρόληψη της PICD χρειάζονται σίγουρα περισσότερα δεδομένα για να διερευνηθεί η θεραπευτική δυναμική της μιδοδρίνης για αυτή την ένδειξη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, Ginès P, Ling SC, Nadim MK, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2021 Aug 26;74(2):1014–48.
- Alsebaey A, Abdel-Razek W, Bassuni A, Rewisha E, Khalil M, Waked I. Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction. Egyptian Liver Journal. 2013 Oct;3(4):118–25.
- Appenrodt B, Wolf A, Grünhage F, Trebicka J, Schepke M, Rabe C, et al. Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction: midodrine vs albumin. A randomized pilot study. Liver International. 2008 Aug 8;28(7):1019–25.
- Hamdy H, ElBaz AA, Hassan A, Hassanin O. Comparison of Midodrine and Albumin in the Prevention of Paracentesis-induced Circulatory Dysfunction in Cirrhotic Patients. J Clin Gastroenterol. 2014 Feb;48(2):184–8.
- Sujith Reddy JSN, Jagtap N, Kalpala R, Kulkarni A, Gupta R, Nagaraja Rao P, et al. Midodrine versus Albumin to Prevent Paracentesis Induced Circulatory Dysfunction in Acute on Chronic Liver Failure Patients in the Outpatient Clinic—a Randomized Controlled Trial. J Clin Exp Hepatol. 2023 Jul;13(4):576–85.
- Singh V, Dheerendra PC, Singh B, Nain CK, Chawla D, Sharma N, et al. Midodrine Versus Albumin in the Prevention of Paracentesis-Induced Circulatory Dysfunction in Cirrhotics: A Randomized Pilot Study. Am J Gastroenterol. 2008 Jun;103(6):1399–405.
- Yosry A, Soliman ZA, Eletreby R, Hamza I, Ismail A, Elkady MA. Oral midodrine is comparable to albumin infusion in cirrhotic patients with refractory ascites undergoing large-volume paracentesis: results of a pilot study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019 Mar;31(3):345–51.
- Bari K, Miñano C, Shea M, Inayat IB, Hashem HJ, Gilles H, et al. The Combination of Octreotide and Midodrine Is Not Superior to Albumin in Preventing Recurrence of Ascites After Large-Volume Paracentesis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2012 Oct;10(10):1169–75.