

# Jetrna dializa

## Liver dialysis

Nina Kobilica  
Eldar Gadžijev

### Povzetek

Za jetrno dializo so bili uporabljeni številni različni sistemi, ki so skušali bolnikom z akutno jetrno odpovedjo podaljšati življenje ali premostiti čas do transplantacije jeter. Vsi dosedanja sistemi, uporabljeni klinično, temeljijo na preprostih fizikalno-kemijskih procesih kot so osmoza, konvekcija, difuzija, prehajanje (filtracija) skozi polprepustne membrane, separacija krvnih komponent (plazmafereza) in adsorpcija. V prispevku je prikazan pregled doslej razvitih sistemov za jetrno dializo (MARS (*Molecular Adsorbents Recirculation System*), SPAD (*Single Pass Albumin Dialysis*), Prometej (*Fractionated Plasma Separation, Adsorption and Dialysis*) in BAL (*biological artificial liver*)).

### Abstract

There are many different systems used for liver dialysis. Their main aim is detoxification in acute liver failure. All used systems are based on simple bio-physical principles of osmosis, convection, diffusion, filtration and plasmapheresis. Authors present a review of currently applied liver dialysis systems (MARS (*Molecular Adsorbents Recirculation System*), SPAD (*Single Pass Albumin Dialysis*), Prometheus (*Fractionated Plasma Separation, Adsorption and Dialysis*) and BAL (*biological artificial liver*)).

Nina Kobilica

Oddelek za žilno kirurgijo, Univerzitetni  
klinični center Maribor, Ljubljanska 5,  
2000 Maribor.

Prof. dr. Eldar Gadžijev

Kirurške klinike. Univerzitetni klinični  
center Maribor, Ljubljanska 5, 2000  
Maribor.

### Ključne besede

dializa jeter, MARS, SPAD, Prometej

### Key words

liver dialysis, MARS, SPAD,  
Prometheus

## Uvod

V ZDA letno zboli okoli 2500 bolnikov za akutno jetrno odpovedjo. Ocenjuje se, da ob ustrezni intenzivni terapiji okoli 40% bolnikov spontano ozdravi (1). Če so ti bolniki dodatno zdravljeni s presaditvijo jeter, se preživetje giblje okoli 60%. Na najbolj preprostem nivoju ločimo akutno odpoved jeter in kronično jetrno bolezen z akutno jetrno odpovedjo. Kot merilo opredelitve vrste akutne odpovedi jeter uporabljamo časovni interval, ki se razteza od trenutka klinične ugotovitve jetrne odpovedi in pričetkom encefalopatije ali hude okrnjenosti jetrne funkcije (2,3,4). O fulminantni odpovedi jeter govorimo, ko je ta čas manj kot dva tedna; ko to obdobje traja med dvema in osmimi tedni govorimo subfulminantni odpovedi in po osmem tednu (do 24 tedna) govorimo o poznem nastopu jetrne odpovedi.

## Akutna jetrna odpoved

Do akutne jetrne odpovedi privede obsežna inhibicija delovanja hepatocitov (izguba funkcije) ali nekroza hepatocitov ali oboje (5). Specifični vzrok lahko ugotovimo v približno 60-80% primerov. Vzroki so številni in med najpogostejše sodijo zastrupitev z zdravili, strupi in okužba z virusi hepatitisa (hepatitis B, non-A, non-B in non-C). Acetaminofen je povzročitelj jetrne odpovedi v okoli 10% primerov v ZDA. Diagnozo postavimo na osnovi kliničnih kriterijev (hiter pojav zlatenice, zmanjšana velikost jeter, pojav jetrne encefalopatije) in spremenjenih biokemijskih parametrov. Slikovne preiskave so dopolnilo pri postavljanju pravilne diagnoze in pomagajo oceniti velikost jeter ter pokažejo znake portalne hipertenzije (ascites, varice požiralnika, splenomegalija).

Patofiziologija še vedno ni popolnoma pojasnjena. Jetra ne opravljajo več detoksifikacije (razgradnja amonija in bilirubina), izgubi se sposobnost sinteze (koagulacijskih faktorjev in albumina). Posledično pri bolniku opazujemo zlatenico, encefalopatijo, motnje koagulacije, hiperdinamičnost cirkulacije in multiorgansko odpoved. Tudi vzroka za hepaticno encefalopatijo še ne znamo popolnoma pojasniti. Najverjetneje je pa vzrok nesposobnost jeter da »očistijo« kri iz črevesja absorbiranih presnovnih produktov bakterij (amonij, endotoksini, endotoksin inducibilni proinflamatorni citokini, itd).

## Motnje srčno-žilnega sistema in prometa tekočin

Akutna okvara jeter ob kronični jetrni okvari poslabša že prizadet sistemski krvni obtok in tako povzroči močno poslabšanje splošnega stanja bolnika (6). Cirku-

latorni sistem je pri bolnikih s kronično okvaro jeter že spremenjen zaradi portalne hipertenzije. Akutna okvara jeter pa privede do stanja zmanjšanja sistemskega upora v ožilju, padca srednjega arterijskega pritiska in povečanja srčne frekvence. Poveča se celotna prostornina plazme, poveča pa se tudi srčni indeks. Govorimo o tako imenovani hiperdinamični cirkulaciji. Pomembno vlogo pri patofiziologiji naj bi imele endogene vazodilatatorne učinkovine (NO), katerih metabolizem je moten. Ključna je tudi porazdelitev prostornine plazme: razvijeta se splanhnična hipervolemija in posledična relativna centralna hipovolemija. Senzorni mehanizmi v telesu reagirajo na centralno hipovolemijo na tri načine: a) z zadrževanjem tekočine (renin-angiotenzin-aldosteron sistem) zaradi kopičenja natrija; b) s sproščanjem vazopresina in aktivacijo simpatikusa; c) z vazokonstrikcijo. Ti mehanizmi dodatno poslabšajo portalno hipertenzijo in zmanjšajo perfuzijo pomembnih organov, kar povzroči razvoj hepatorenalnega sindroma, portopulmonalne hipertenzije in končno multiorganske odpovedi.

Pri akutni jetrni odpovedi se zmanjša ali popolnoma oslabi tudi avtoregulacija pretoka krvi v možganih (2). Pojavi se možganska hiperemija, poslabša pa se tudi zmožnost nevronov za ekstrakcijo glukoze in kisika iz krvi. Nastane možganski edem. Pomembno vlogo igra tudi sistemski vnetni odgovor telesa (SIRS), ki ga je pri bolnikih z akutno odpovedjo jeter pogosto najti. Cilji zdravljenja pri jetrni encefalopatiji so zmanjšanje produkcije amonija, izboljšanje avtoregulacije možganskega krvotoka in zmanjšanje možganskega edema.

Opisani mehanizmi razložijo, zakaj je del vsakega aparata za jetrno dializo tudi klasična ledvična dializa enota oziroma hemodiafiltracijska enota.

## Kronična jetrna odpoved

Kronična jetrna odpoved je progresiven upad jetrnih funkcij, ki je posledica kronične jetrne bolezni. Pogosto jo spremljajo intermitentne epizode encefalopatije. Jetrna encefalopatija lahko spremlja katero koli vrsto ciroze in je značilno povezana s pomembno portalno hipertenzijo v končnem obdobju kronične jetrne odpovedi. Pri teh bolnikih pogosto pride do akutne dekompenzacije jeter zaradi infekta, sepse, poslabšanja ledvične funkcije, gastrointestinalne krvavitve ali akutne hepaticne nekroze ob virusni infekciji, prekomernem uživanju nekaterih analgetikov (paracetamol) ali hudem akutnem alkoholnem opoju. V teh primerih je za klinično delo posebno pomembno premostiti akutno

fazo, kadar gre za potencialno reverzibilno akutno odpoved jeter (7,8).

Najnižjo smrtnost ob akutni jetrni odpovedi prinaša transplantacija jeter (preživetje je okoli 80 %). Vendar so se zaradi omejitev pri samem posegu in premajhnem številu za transplantacijo razpoložljivih organov razvile alternativne metode. Z dializo jeter skušamo premostiti akutno fazo reverzibilne odpovedi jeter, da bi ta po regeneraciji spet prevzela svoje funkcije ali pa bolniku podaljšamo čas, ko lahko čaka na transplantacijo.

### Jetрна dializa

Jetrna dializa je zdravljenje bolnika z akutno jetrno odpovedjo in encefalopatijo (4,7,8), katerega namen je selektivna odstranitev specifičnih organskih snovi s pomočjo določenih fizikalno-kemijskih procesov (hemodiabsorpcija). Temeljni princip je podoben hemodializi pri kronični ledvični odpovedi. Snovi se odstranjujejo skozi polprepustno membrano. Ko preidejo membrano, se vežejo na specifične učinkovine in tako se zmanjša njihova koncentracija. Namen jetrne dialize je odstraniti toksične substance, kot so lipofilne, na albumine vezane snovi, npr. bilirubin in žolčne kisline, metabolite aromatskih aminokislin, amonij, citokine in maščobne kisline srednje dolgih verig. Proces imenujemo hemodiabsorpcija. Jetrna dializa odstrani sorazmerno več aromatskih aminokislin kot ostalih in tako zmanjša produkcijo amonija. Zlatenica se ublaži predvsem zaradi izboljšanja intrinzične funkcije hepatocitov.

Z jetrno dializo praviloma ne moremo odstraniti zdravil ali snovi, katerih molekulska masa je manjša od 100 in večja od 5000 npr. alkoholov (etanol, metanol, etilen), litija, vankomicina (2,3,4). V ZDA sta za klinično rabo dovoljena sistema HemoTherapies Liver Dialysis Unit in MARS (4). Oba sistema sta odobrena za zdravljenje akutne jetrne encefalopatije zaradi dekompenzacije kronične jetrne odpovedi, fulminantne jetrne odpovedi in zdravljenja zastrupitev z zdravili ali strupi. Edina zahteva pri zdravljenju zastrupitev je, da je učinkovino v nevezani obliki mogoče dializirati (prehajati mora polprepustno membrano) in da jo je mogoče vezati na aktivno oglje. Značilni primeri so acetaminofen, triciklični antidepresivi in barbiturati. HemoTherapies Liver Dialysis Unit v ZDA ni registrirana za zdravljenje kronične jetrne odpovedi brez jetrne dekompenzacije in brez encefalopatije pri bolnikih, ki čakajo na presaditev jeter (*bridge to transplant*). En cikel jetrne dialize pomeni 3 do 5 dnevno 4 do 6 urno dializo. Kriteriji za prekinitvev jetrne dialize so izboljšanje nevrološkega sta-

tusa, izboljšanje fizioloških parametrov ali stanje ireverzibilne okvare jeter.

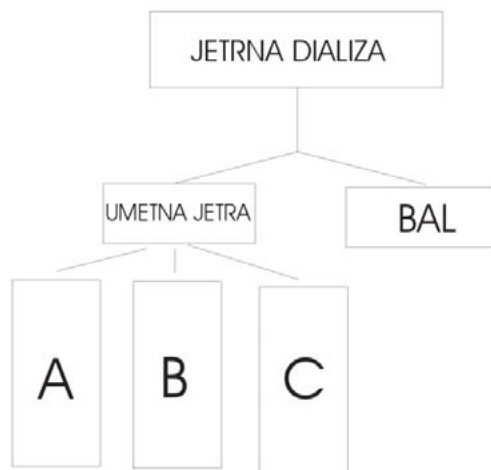
Indikacije za jetrno dializo so (2,3,4):

- zaplet kronične jetrne bolezni z akutno odpovedjo jeter
- fulminantna akutna jetrna nekroza
- zastrupitev, vnos čezmernih odmerkov zdravil, kar povzroči akutno jetrno odpoved in jetrno encefalopatijo.

Za jetrno dializo se uporablja več postopkov (7). Na temeljni ravni se ločijo postopki, ki uporabljajo zgolj fizikalne in kemijske procese in postopki, kjer so sistemu dodane jetrne celice različnega izvora. Med prvimi so v ospredju štirje sistemi za dializo jeter: MARS (*adsorbent recirculating system*), SPAD (*single pass albumin dialysis*), CVVHDV (*continuous veno-venous haemodiafiltration*), in Prometheus. Sistemi z živimi celicami BAL (*bioartificial liver*) in MELS (*modular extracorporeal liver support*) so zaenkrat samo v eksperimentalni uporabi.

### MARS

MARS je angleški akronim (*Molecular Adsorbents Recirculation System*). Deluje po načelu adsorpcije (8,9). V zaprtem sistemu krožijo albumini. Sistem za dializo je razvil Teraklin AG v Nemčiji pred desetimi leti in



**Slika 1.** Diagram shematsko prikazuje razvrstitev sistemov, ki se bodisi poskusno bodisi klinično uporabljajo za jetrno dializo. Sistemi so v osnovi razdeljeni na biološka umetna jetra (BAL) in na umetna jetra kot taka. A= sistemi, ki uporabljajo adsorpcijo. B= sistemi, ki uporabljajo hemodializo. C= sistemi, ki uporabljajo plazmaferezo. Posamezni aparati lahko uporabljajo kombinacijo naštetih postopkov.

je sorazmerno najpogosteje uporabljan sistem zunajtelesne dialize jeter. Sistem sestavljata dva ločena zaprta kroga. V prvem je kri bolnika, ki se s semipermeabilno membrano (sestavljeno iz dveh filtrov) stika s čistimi (praznimi) albumini drugega kroga. Ti prazni albumini so visoko koncentrirani (v sistemu je 600 ml 20 % humanih serumskih albuminov) in nase vežejo toksine bolnikovih albuminov. Pretok krvi v prvem krogu je 150-200 ml/min, v drugem pa 200 ml/min. Koagulacijo krvi preprečujemo s nefrakcioniranim heparinom. Pred začetkom jetrne dialize bolniku apliciramo enkratni odmerek, nato dobiva vzdrževalne odmerke glede na stanje koagulacijskih testov. MARS sistem zmanjšuje raven amonija in izloča žolčne kisline, bilirubin, baker, železo in fenole. Sistem ima dovoljenje Ameriškega urada za zdravila in hrano (FDA) za klinično uporabo od leta 2005.

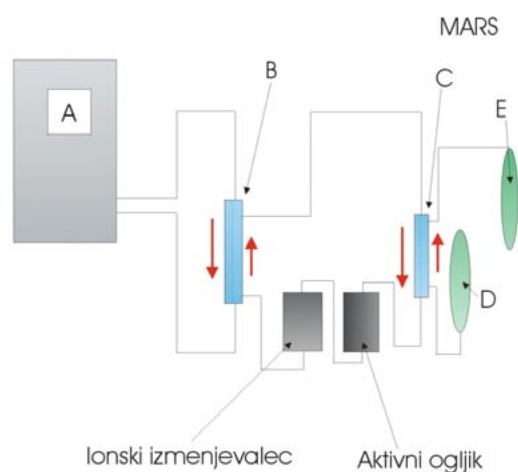
### SPAD

SPAD je prav tako angleški akronim (*Single Pass Albumin Dialysis*). Pri tem sistemu albumini enkrat preidejo skozi dializni modul in nato odtečejo v vsebnik za odpadlo tekočino (9). Sistem deluje na enakem princi-

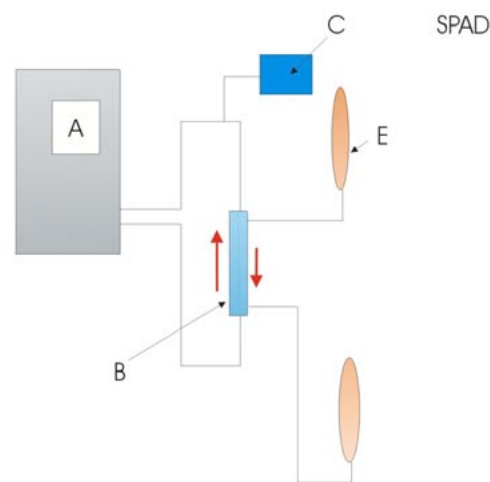
pu kot MARS sistem, vendar nima drugega, zaprtega kroga (sistema za čiščenje albuminov), v katerem bi albumini krožili ves čas. Albuminska raztopina omogoča samo en prehod skozi sistem. Albumine v dializatu je potrebno med dializo ves čas nadomeščati. Študije v in vitro pogojih so pokazale, da je očistek amonija in bilirubina pri sistemu SPAD višji, očistek drugih na albumine vezanih substanc in vodotopnih toksinov se ne razlikuje bistveno od očistkov pri sistemu MARS, vendar je SPAD sistem cenovno bolj ugoden.

### PROMETEJ

Prometheus je tudi angleški akronim (*Fractionated Plasma Separation, Adsorption and Dialysis*). Pri tem sistemu se albumini ločijo od plazme (10), v posebnih modulih (adsorpcija) oddajo toksične snovi in se vračajo v bolnikovo kri. Je novejši sistem, ki je bil leta 2003 prvič preizkušen na enajstih bolnikih z hepatorelnim sindromom in kronično boleznijo jeter z akutno jetrno odpovedjo. Sistem je kombinacija direktne albuminske adsorpcije (FSPA) in visoko-pretočne hemodialize. Bolnikovi albumini izstopajo iz krvi preko posebne membrane. Albumini se filtrirajo skozi polisulfonski filter (AlbuFlow) in se očiščeni vračajo v bolnikov krvni obtok. Albumini se čistijo preko dve adsorpcijski kolumeni Prometh 01 (nevtralna adsorpcija) in Prometh 02 (anionski izmenjevalec). Pretok regulira črpalka in znaša 300 ml/min.



**Slika 2:** Sistem MARS. Sistem je sestavljen iz dveh ločenih zaprtih krogotokov. V prvem (B) teče bolnikova kri. V drugem (C) so visoko koncentrirani humani albumini. Oba krogotoka komunicirata preko semipermeabilne membrane, ki ne prepušča albuminov. Preko membrane prosto prehajajo vodotopne snovi (glede na koncentracijski gradient) in na albumine v raztopini sistema C se vežejo substance iz bolnikovega albumina. Albumini v sistemu C se »očistijo« preko ionskega izmenjevalca in aktivnega ogljika. Vodotopne substance se iz sistema odstranijo z bikarbonatno dializno tekočino (klasična dializa – D). Očiščena kri se vrača v bolnika (A). Odpadne snovi klasične dialize se zbirajo v posebnem vsebniku (E)



**Slika 3.** SPAD sistem uporablja klasični dializni aparat. Skozi dializni modul (B) tečejo albumini iz posebnega vsebnika (E). Albumine je potrebno ves čas nadomeščati. Na sistem je priključena še klasična dializna tekočina (C). Očiščena kri se vrača v bolnika (A).



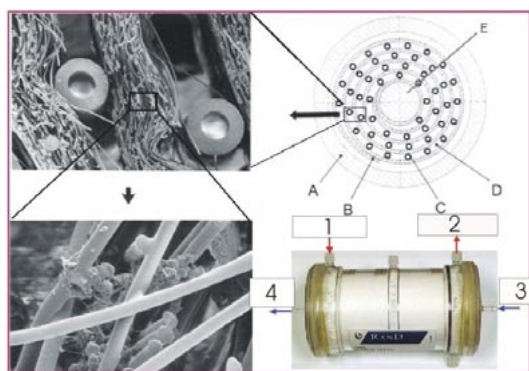
polprepustne membrane, separacija krvnih komponent (plazmafereza) in adsorpcija. Ti procesi tudi postavljajo omejitve, ko gre za naravo odstranjenih snovi. Doslej ni bilo opravljenih veliko raziskav na bolnikih. Še manj je bilo primerjalnih raziskav. Dodatno otežujejo analizo delovanja jetrnih dializnih sistemov različni proceduralni postopki in protokoli. Vsi se razlikujejo v dodatnih učinkovinah, ki se dovajajo telesu preko hemodializne (hemodialftracijske) enote. Dodatne učinkovine so na primer lahko različne nearomatične aminokisliline, laktuloza ali antibiotiki (2). Klinične raziskave, ki so bile opravljene, ne kažejo pomembnega izboljšanja bolnikovega stanja, ko gre za akutno odpoved jeter kot posledico jetrne bolezni (13).

Nobeden izmed sistemov po svojih lastnostih pomembneje ne izstopa. SPAD se je v eksperimentalni rabi pokazal kot nekoliko cenejša izpeljanka od sistema MARS, vsebinsko pa med njima ni bistvenih razlik (9). V in vitro poskusih je SPAD pokazal boljši vpliv na zmanjševanje amonija in boljše izločanje bilirubina. Pri izločanju ostalih vodotopnih učinkovin med sistemoma ni bilo razlik (9). Vsebinsko tudi ni pomembnejših razlik med sistemoma MARS in PROMETEJ. Prometej ima majhno teoretično prednost zaradi načina čiščenja albuminov. Albumini pri sistemu PROMETEJ izstopajo iz plazme, kar pomeni, da so pore v polprepustni membrani dovolj velike, za prehod molekul v velikosti albuminov. Vendar se ta morebitna teoretična prednost pri primerjavi z ostalimi sistemi (MARS) v preizkusih ni

izkazala kot bistvena (6,14). Nekatere zadnje raziskave, opravljene na nekoliko večjem številu bolnikov, kažejo, da bi sistema kot sta MARS ali PROMETEJ lahko delovala blagodejno na bolnike, ki čakajo na presaditev jeter. Wagholikar in sodelavci so sistem MARS preizkusili na 70 bolnikih, ki so čakali na presaditev jeter (15). Vsi bolniki so imeli kronično jetrno odpoved z hudo jetrno dekompenzacijo. Pri bolnikih se je izboljšala ledvična funkcija in zmanjšala zlatenica. Avtorji sodijo, da taka pretransplantacijska optimizacija lahko izboljša rezultate presaditve jeter.

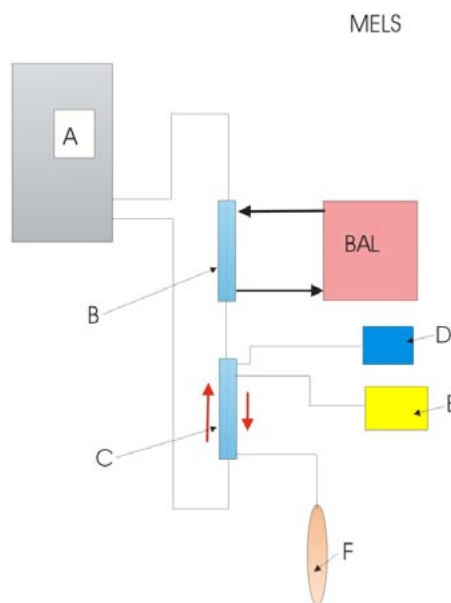
Ko gre za zastrupitve, so rezultati bistveno boljši. A odvisni so znova od fizikalnih in kemijskih omejitev sistemov. Z jetrno dializo praviloma ne moremo odstraniti zdravil ali snovi, katerih molekulska masa je manjša od 100 in večja od 5000, npr alkoholov (etanol, metanol, etilen), litija, vankomicina. (2,3,4). Značilni primeri učinkovitega razstrupljanja so acetaminofen, triciklični antidepressivi in barbiturati.

Velika pomanjkljivost sedanjih sistemov je dejstvo, da nobeden izmed njih ni zmožen nadomestiti zapletenega biokemijskega presnovnega procesa v hepatocitih. To pomanjkljivost skušajo preseči z uporabo bioloških umetnih jeter (BAL) ali kombiniranih sistemov (MELS). Vendar so ti sistemi še v zgodnji eksperimentalni



A = ohišje iz polikarbonata  
 B = neprepustna matrica iz poliestra  
 C = kapilare za pline  
 D = pretok plazme  
 E = notranje jedro  
 1 = vstop plazme  
 2 = izstop plazme  
 3 = vstop plinov  
 4 = izstop plinov

**Slika 6.** Eden izmed eksperimentalnih modulov s hepatociti. Hepatociti se ugnezdijo v mrežo iz polikarbonatnih nit. Zaradi njihove občutljivosti na pomanjkanje kisika ima modul poseben vhod za dovajanje plinov (kisika).



**Slika 7.** MELS je modularna enota, sestavljena iz biološkega modula (BAL) in iz enega izmed modulov (C), poznanih iz sistemov SPAD; MARS ali PROMETEJ. D je dializna tekočina. E je vsebnik z albumini. F je vsebnik za odpadno tekočino. Očiščena kri se vrača v bolnika (A).

talni rabi. Ena izmed velikih težav, s katerimi se biološki sistemi srečujejo, je učinkovito naseljevanja hepatocitov umetnem okolju (13).

### Zaključek

Sistemi za jetrno dializo so še v svojem zgodnjem obdobju razvoja. Sorazmerno šibko se obnesejo pri akutni jetrni odpovedi kot posledici kronične jetrne bolezni. Sorazmerno zelo dobro se obnesejo pri določenih zastrupitvah (acetaminofen, triciklični depresivi in barbiturati). Vendar pa je nasploh mogoče reči, da so pripomogli k boljšemu intenzivnemu zdravljenju bolnikov z akutno jetrno odpovedjo. Tako zdravljenje lahko samo

zase prinese do 40% preživetje. V bodočnosti bodo sistemi za jetrno dializo najverjetneje kombinirani z biološkimi moduli, ki bodo vsebovali hepatocite (lahko tudi različnih živalskih vrst). Toda natančnega razvoja tega zapletenega področja medicine zaenkrat ni mogoče napovedati. Končni, četudi zelo oddaljeni teoretični cilj pa je vsekakor razvoj umetnih jeter.

### Literatura:

1. Pathophysiological basis of therapy of raised intracranial pressure in acute liver failure. *Neurochemistry international*. 2005;47:78-83.
2. Kramer L, Gendo A, Madl C et al. A controlled study of sorbent suspension in chronic liver disease in hepatic encephalopathy. *Int J Artif Organs* 2001;24(7):434-442.
3. Ash S. Powdered sorbent liver dialysis and pheresis in treatment of hepatic failure. *Therapeutic Apheresis* 2001;5(5):404-416.
4. Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen BA et al. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute on chronic liver failure. *JAMA* 2003;289(2):217-222.
5. Neuberger J. Prediction of survival for patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology*. 2005;41(1):19-22.
6. Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, et al. Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Critical care* 2006;10:R108-R121.
7. O'grady J. Personal view: current role of artificial liver support devices. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(11):1549-57.
8. Kerkhove MP, Hoekstra R, Chamuleau RA, van Gulik TM. Clinical application of bioartificial liver support systems. *Ann Surg*. 2004;240(2):216-30.
9. Sauer IM, Goetz M, Steffen I, Walter G, Kehr DC, Schwartlander R, Hwang YJ, Pascher A, Gerlach JC, Neuhaus P.: In vitro comparison of the molecular adsorbent recirculation system (MARS) and single-pass albumin dialysis (SPAD). *Hepatology*. 2004 May;39(5):1408-14.
10. Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, Bahr MJ, Schneider A, Hafer C, Haller H, Manns MP, Fliser D. Prometheus--a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J Hepatol*. 2003;39(6):984-90.
11. Page B, Baron-Vieillard A, Chergui K, et al. Early veno-venous haemodiafiltration for sepsis-related multiple organ failure. *Critical Care* 2005;9:R755-R763.
12. Rabindranath KS, Strippoli GF, Daly C, Roderick PJ, Wallace S, MacLeod AM. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD006258. Review
13. Pless G, Sauer IM. Bioartificial liver: Current status. *Transplantation proceedings* 2005;37:3839-3895.
14. Krisper P, Haditsch B, Stauber R. et al. In vivo quantification of liver dialysis: Comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation. *J Hepatology* 2005;43:451-457.
15. Waghlikar GD, Lee KH, Pandey D et al. Pre-transplant optimization by Molecular Adsorbent Recirculating System in patients with severely decompensated chronic liver disease. *Indian J Gastroenterol* 2007;26:110-112.