

Η Επίδραση του Συστήματος Ανακυκλούμενης Μοριακής Προσρόφησης στους Ασθενείς με Οξεία Ηπατική Ανεπάρκεια

Χαρίκλεια Δρουδάκη

Molecular Adsorbent Recycling System and Acute Liver Failure

Abstract at the end of the article

Επισμηναγός, Νοσηλεύτρια, MSc (cand.)
251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Αθήνα

Υποβλήθηκε: 20 Οκτωβρίου 2013
Επανυποβλήθηκε: 22 Νοεμβρίου 2013
Εγκρίθηκε: 13 Δεκεμβρίου 2013

Υπεύθυνη αλληλογραφίας:
Χαρίκλεια Δρουδάκη
Υδρας 45, Τ.Κ. 13451 Καματερό
Τηλ. 2102321732, 6936 491 815
email: chdroudaki@gmail.com

Εισαγωγή: Η οξεία ηπατική ανεπάρκεια (ΟΗΑ) είναι μια επείγουσα και απειλητική για τη ζωή κατάσταση. Το σύστημα ανακυκλούμενης μοριακής προσρόφησης (Molecular Adsorbent Recycling System-MARS) χρησιμοποιείται στην κλινική πρακτική τα τελευταία είκοσι χρόνια και το κύριο πλεονέκτημα του είναι η απομάκρυνση των τοξικών μεταβολιτών που είναι δεσμευμένοι στην αλβουμίνη, οι οποίοι πιστεύεται ότι προκαλούν την τελική καταστροφή του ήπατος στην ΟΗΑ. **Σκοπός:** Η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση του MARS στην ΟΗΑ, όσον αφορά: α) τις αιμοδυναμικές παραμέτρους, β) την νευρολογική εικόνα εξαιτίας της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, γ) τους βιοχημικούς δείκτες και, δ) την επιβίωση. **Υλικό και Μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων (Medline/PubMed, Scopus και Cochrane library) και κριτική ανάλυση των άρθρων που βρέθηκαν από το έτος 1993 έως 31/08/2013. Οι όροι του Medical Subject Headings και οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν περιελάμβαναν τις ακόλουθες: "Acute liver failure", "MARS", "Molecular Adsorbent Recycling System", "extracorporeal support". Μετά τη διερεύνηση των διεθνών βάσεων δεδομένων, 14 άρθρα πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στην παρούσα μελέτη. Τα κριτήρια εισαγωγής ήταν: α) η σχετικότητα των μελετών με το ερευνώμενο θέμα, β) η μελέτη να είναι στην αγγλική γλώσσα και να είναι δημοσιευμένη σε περιοδικό με σύστημα αξιολόγησης των άρθρων από ειδικούς και γ) να έχει σαφή μεθοδολογία και να περιλαμβάνει σημαντικά κλινικές εκβάσεις. Έγινε διερεύνηση μεταξύ 209 άρθρων που ανακτήθηκαν από τις διεθνείς βάσεις δεδομένων, 14 από τα οποία πληρούσαν τα κριτήρια και επιλέχθηκαν για να συμπεριληφθούν στην παρούσα μελέτη. Τα 14 άρθρα που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη ήταν: μία προοπτική τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, μία προοπτική ελεγχόμενη κλινική μελέτη, τέσσερις κλινικές μελέτες, τέσσερις αναδρομικές μελέτες, δύο προοπτικές μελέτες παρατήρησης, μία μελέτη κοόρτης και μία πολυκεντρική μελέτη. **Αποτελέσματα:** Η θεραπεία με το σύστημα MARS μειώνει τα επίπεδα χολερυθρίνης στους ασθενείς με ΟΗΑ, βελτιώνει τις αιμοδυναμικές παραμέτρους καθώς και την εικόνα της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Οι ασθενείς φαίνεται να κερδίζουν χρόνο, είτε για την αναγέννηση του ήπατος, είτε μέχρι να βρεθεί κατάλληλο μόσχευμα. Η σχέση του MARS και της επιβίωσης παραμένει ακόμα υπό διερεύνηση. **Συμπεράσματα:** Παρ' όλη την ανο-

μοιογένεια του πληθυσμού των ασθενών με ΟΗΑ και την πληθώρα των αιτίων που την προκαλούν, η θεραπεία με το MARS φαίνεται να βελτιώνει την κλινική εικόνα των ασθενών και τους δίνει χρόνο ώστε να βρεθεί μια οριστική θεραπεία όπως η μεταμόσχευση.

Λέξεις ευρητηρίου: Οξεία ηπατική ανεπάρκεια, MARS, Σύστημα Ανακυκλούμενης Μοριακής Προσρόφησης, εξωσωματική υποστήριξη.

Εισαγωγή

Η Οξεία Ηπατική Ανεπάρκεια (ΟΗΑ) είναι μια επείγουσα και απειλητική για τη ζωή κατάσταση. Η θεραπεία της απαιτεί μονάδα εντατικής θεραπείας και στενή συνεργασία γιατρών διαφόρων ειδικοτήτων, ειδικευμένων στις νόσους του ήπατος.¹

Η οξεία ηπατική ανεπάρκεια (ΟΗΑ) αποτελεί την κλινική εκδήλωση της ξαφνικής και σοβαρής βλάβης του ήπατος που προκύπτει από πολλές αιτίες, με συνακόλουθη βλάβη της συνθετικής του λειτουργίας και παρουσία εγκεφαλοπάθειας, σε ασθενή χωρίς προηγούμενο ιστορικό νόσου.² Είναι μια σπάνια κατάσταση με 1-6 περιστατικά ανά εκατομμύριο ατόμων κάθε έτος.³

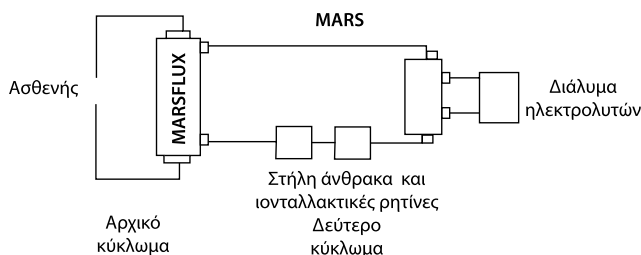
Τα αίτια οφείλονται σε οξεία προσβολή όπως ηπατίτιδα Β, C, E ή άλλη, υπερδοσολογία φαρμάκων (π.χ. παρακεταμόλη), τοξικότητα (χημικά, δηλητηρίαση από μανιτάρια), αντίδραση υπερευαισθησίας σε φάρμακα, νόσος Wilson ή άλλα άγνωστα αίτια.⁴ Σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη 2095 ασθενών παρατηρήθηκε αύξηση κατά 400% των εισαγωγών περιστατικών ΟΗΑ, οφειλόμενη σε λήψη παρακεταμόλης στην Αγγλία, τα διαστήματα μεταξύ των ετών 1973-1978 και 1994-1998. Η κυβέρνηση περιόρισε τις πωλήσεις της παρακεταμόλης από το 1998, οπότε υπήρξε σημαντική μείωση στις εισαγωγές ασθενών με ΟΗΑ εξαιτίας παρακεταμόλης. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την παρατηρούμενη αύξηση σε ΗΠΑ (46%) και Γαλλία (20%). Σημαντική μείωση έχει σημειωθεί στην ΟΗΑ εξαιτίας ιογενούς ηπατίτιδας σε όλη την Ευρώπη και τις ΗΠΑ και συνδέεται με τους εμβολιασμούς και την ενημέρωση για την πρόληψη της μετάδοσης του ιού.⁵

Η επακόλουθη προοδευτική απώλεια των αποτοξινωτικών, μεταβολικών και ρυθμιστικών λειτουργιών του ήπατος, έχουν σαν αποτέλεσμα απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές όπως νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική εγκεφαλοπάθεια με ή χωρίς εγκεφαλικό οίδημα, αυξανόμενη ευαισθησία στη σηψαιμία, υπερδυναμική κυκλοφορία και τελικά πολυοργανική ανεπάρκεια και θάνατο.^{6,7}

Ανάλογα με το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την εμφάνιση του ίκτερου έως την εγκατάσταση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (HE), οι O'Grady et al. κατηγοριοποίησαν την ΟΗΑ σε «υπεροξεία» (0-7 ημέρες από την εμφάνιση ίκτερου μέχρι εμφάνισης HE), «οξεία» (8-28 ημέρες), και «υποξεία» (4-12 εβδομάδες).⁸ Στην κλινική πράξη η κατηγοριοποίηση αυτή είναι χρήσιμη γιατί η διάρκεια των συμπτωμάτων είναι ενδεικτική της αιτίας και της πρόγνωσης της ΟΗΑ. Η πρόγνωση για την επιβίωση στην προ μεταμοσχεύσεων εποχή ήταν 15%.⁹ Αν και η πρώτη μεταμόσχευση στην ΟΗΑ πραγματοποιήθηκε 20 χρόνια πριν, η ενός έτους επιβίωση μόλις πρόσφατα έφτασε το 70%.¹⁰

Για την αντιμετώπιση της ΟΗΑ, χρησιμοποιείται στην κλινική πρακτική το σύστημα ανακυκλούμενης μοριακής προσρόφησης (Molecular Adsorbent Recycling System-MARS) ήδη από το 1993. Η επίδραση του βασίζεται στην ικανότητά του να απομακρύνει από το αίμα του ασθενούς, τόσο τις υδατοδιαλυτές τοξίνες, αλλά επίσης και κατά κύριο λόγο τους τοξικούς μεταβολίτες που είναι δεσμευμένοι στην αλβουμίνη, οι οποίοι πιστεύεται ότι προκαλούν την τελική καταστροφή του ήπατος στην ΟΗΑ.¹¹

Πρόκειται για το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο και ίσως το καλύτερο μελετημένο σύστημα εξωσωματικής υποστήριξης του ήπατος. Χρησιμοποιεί συμβατικά μηχανήματα αιμοκάθαρσης και χωρίζεται σε δύο κυκλώματα (Σχήμα 1).



Σχήμα 1. Σχηματική απεικόνιση της λειτουργίας του συστήματος MARS¹²

Στο πρώτο κύκλωμα το αίμα του ασθενή διέρχεται από μία μεμβράνη (Marsflux) που δεν είναι διαπερατή από την αλβουμίνη, αλλά από μικρού και μέσου μοριακού βάρους χημικές ουσίες έως 60 kDa. Έτσι η αλβουμίνη του ασθενή παραμένει στην κυκλοφορία του αίματος και δεν διέρχεται από τη μεμβράνη. Από τους πόρους του φίλτρου περνούν μέσω κλίσης συγκέντρωσης, τοξικές ουσίες που είναι προσδεμένες στην αλβουμίνη.

Ωστόσο από το σύνολο των ουσιών αυτών, διαπερνά τη μεμβράνη μόνο το ελεύθερο κλάσμα που βρίσκεται διαλυμένο στο πλάσμα και που δεν είναι προσδεμένο στην αλβουμίνη. Κατά συνέπεια ουσίες με ισχυρή σύνδεση με την αλβουμίνη, όπως η έμμεση χολερυθρίνη, περνούν το φίλτρο σε μικρότερο βαθμό. Επίσης, λόγω των μικρών πόρων της μεμβράνης δε διέρχονται από αυτήν ουσίες με μεγαλύτερο μοριακό βάρος, όπως οι παράγοντες αναγέννησης (ορμόνες και αυξητικοί παράγοντες).¹³

Μετά τη διαπίδυση από τη μεμβράνη του φίλτρου οι τοξικές ουσίες διέρχονται από το δεύτερο κύκλωμα του συστήματος. Το δεύτερο κύκλωμα, που δέχεται το διήθημα του πρώτου, αποτελεί ουσιαστικά ένα κλειστό κύκλωμα στο οποίο το υγρό διάλυσης αποτελείται από διάλυμα 600ml καθαρής αλβουμίνης 20%. Οι τοξικές ουσίες που έχουν αποσυνδεθεί από την αλβουμίνη του ασθενή και έχουν διαπεράσει την ημιδιαπερατή μεμβράνη συνδέονται με την καθαρή αλβουμίνη του διαλύματος.

Οι τοξικές ουσίες έχουν μεγαλύτερη δεσμευτική ικανότητα για την αλβουμίνη του δεύτερου κυκλώματος, εξαιτίας του μεγάλου αριθμού των ελεύθερων θέσεων δέσμευσης συγκριτικά με τις υπερκορεσμένες δεσμευτικές θέσεις της αλβουμίνης του ασθενή. Το διάλυμα της «καθαρής» αλβουμίνης, αφού εμπλουτιστεί από τις τοξικές ουσίες του αίματος του ασθενή, διέρχεται από φίλτρο κάθαρσης υψηλής ροής με σκοπό την απομάκρυνση των υδατοδιαλυτών τοξικών ουσιών. Έπειτα το διάλυμα αλβουμίνης «αναγεννάται» διερχόμενο από μία στήλη άνθρακα και συστήματος ιονανταλλακτικών ρητινών.¹⁴

Μετά την κάθαρσή του, το διάλυμα της «καθαρής» αλβουμίνης επανεισάγεται στο φίλτρο μικρών πόρων του πρώτου κυκλώματος. Η ικανότητα αναγέννησης της αλβουμίνης του δεύτερου κυκλώματος χάνεται μετά από 6-8 ώρες. Η μεμβράνη του MARS επιτρέπει την απομάκρυνση μικρών ουσιών (<50 kDa) αλλά αποτρέπει τη μεταφορά μεγαλύτερων (όπως λευκωμάτων, παραγόντων πήξης κ.ά.). Τα ευεργετικά αποτελέσματα του MARS οφείλονται στην απομάκρυνση νευροτοξικών και αγγειοδραστικών ουσιών όπως χολερυθρίνης, χολικών οξέων,

ενδογενών βενζοδιαζεπινών, ουρίας, κρεατινίνης, αμμωνίας και νιτρικού οξειδίου.¹¹

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση του συστήματος MARS (Molecular Adsorbent Recycling System) στους ασθενείς που εμφανίζουν Οξεία Ηπατική Ανεπάρκεια όσον αφορά στην επιβίωση, στη βελτίωση της νευρολογικής εικόνας εξαιτίας της ηπατικής τους εγκεφαλοπάθειας, στη βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων και των βιοχημικών δεικτών.

Υλικό και Μέθοδος

Συστηματική ανασκόπηση των βιβλιογραφικών βάσεων δεδομένων Medline/PubMed, Scopus και Cochrane library. Οι όροι του Medical Subject Headings και οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη διερεύνηση της βιβλιογραφίας περιελάμβαναν τις ακόλουθες: "Acute liver failure", "MARS", "Molecular Adsorbent Recycling System", "extracorporeal support".

Η διερεύνηση πραγματοποιήθηκε για δημοσιευμένες μελέτες το χρονικό διάστημα από το 1993 - οπότε άρχισε η χρήση του MARS στην κλινική πράξη - έως και 31 Αυγούστου 2013. Οι λέξεις κλειδιά χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε βάση δεδομένων ξεχωριστά και σε συνδυασμό. Για το σύνολο των μελετών που προέκυψαν από την αναζήτηση, ως κριτήρια ένταξης χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα:

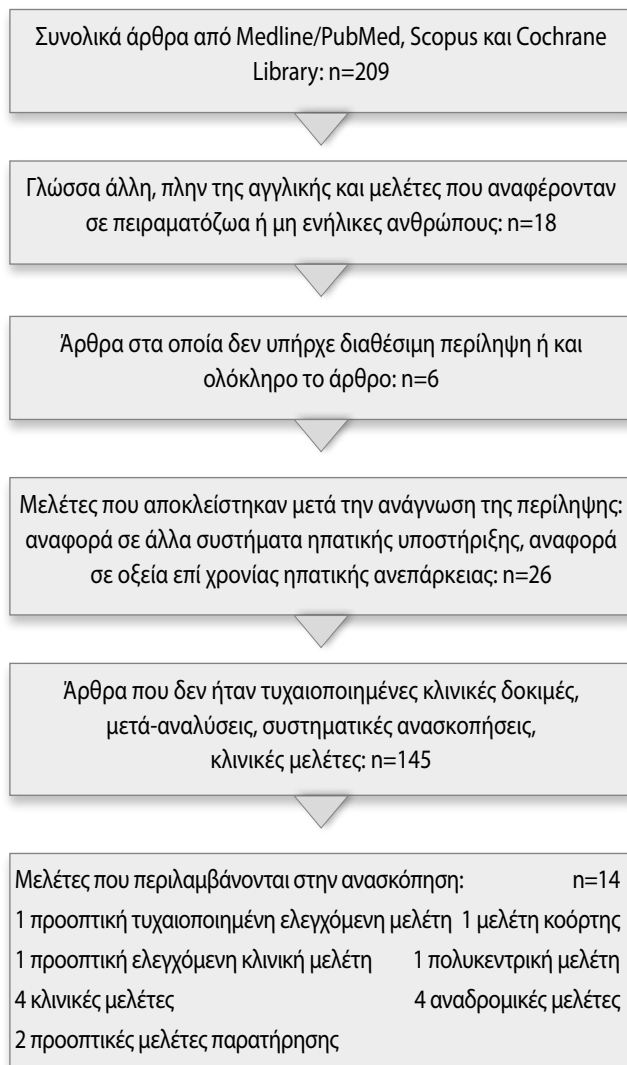
1. Αξιολόγηση των μελετών για τη σχετικότητα τους με το ερευνώμενο θέμα.
2. Η μελέτη να είναι στην αγγλική γλώσσα και να είναι δημοσιευμένη σε περιοδικό με σύστημα αξιολόγησης των άρθρων από ειδικούς.
3. Να έχει σαφή μεθοδολογία και να περιλαμβάνει σημαντικά κλινικές εκβάσεις όπως αιμοδυναμικές παραμέτρους, νευρολογική εικόνα και ηπατική εγκεφαλοπάθεια, βιοχημικούς δείκτες και επιβίωση.

Τα άρθρα που ανασκοπήθηκαν ήταν τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, αναδρομικές μελέτες, μελέτες κοόρτης και ανασκοπήσεις ή μετα-ανάλυσεις αυτών.

Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν μελέτες που αναφέρονταν σε πειραματόζωα, παιδιά, γλώσσα άλλη εκτός της αγγλικής και οι περιπτώσεις που δεν βρέθηκε ολό-

κληρο το άρθρο. Τα βήματα που ακολουθήθηκαν κατά την επιλογή και απόρριψη των άρθρων φαίνονται στο διάγραμμα ροής (Σχήμα 2).

Σχήμα 2: Διάγραμμα ροής επιλογής άρθρων για την ανασκόπηση



Έγινε διερεύνηση μεταξύ 209 άρθρων που ανακτήθηκαν από τις διεθνείς βάσεις δεδομένων, 14 από τα οποία πληρούσαν τα κριτήρια και επιλέχθηκαν για να συμπεριληφθούν στην παρούσα μελέτη.

Αποτελέσματα

Τα 14 άρθρα που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν: μία προοπτική τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, μία προοπτική ελεγχόμενη κλινική μελέτη, τέσσερις κλινικές

μελέτες, τέσσερις αναδρομικές μελέτες, δύο προοπτικές μελέτες παρατήρησης, μία μελέτη κόορτης και μία πολυκεντρική μελέτη. Θα πρέπει να σημειωθεί η έλλειψη μελετών με μεγάλο αριθμό ασθενών. Τα χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα των μελετών φαίνονται στους Πίνακες 1 και 2, αντίστοιχα.

Η Επίδραση του MARS στις Αιμοδυναμικές Παραμέτρους

Οι ασθενείς με ΟΗΑ αναπτύσσουν πυλαία υπέρταση, που τελικά οδηγεί σε συστηματική κυκλοφορική δυσλειτουργία. Είναι γνωστή σαν υπερδυναμική κυκλοφορία και ορίζεται ως αύξηση της καρδιακής παροχής (Cardiac Output-CO) και της καρδιακής συχνότητας (Heart Rate-HR) και μείωση της Μέσης Αρτηριακής Πίεσης (ΜΑΠ) και των συστημικών περιφερικών αντιστάσεων (SVRI-Systemic Vascular Resistance Index).¹⁵

Σε προοπτική ελεγχόμενη κλινική δοκιμή από τους Schmidt et al., 8 ασθενείς με ΟΗΑ (2 λόγω ιογενούς ηπατίτιδας Β και 6 λόγω τοξικότητας από παρακεταμόλη) αντιμετωπίστηκαν εκτός της κλασσικής θεραπείας και με μία δωρη συνεδρία με MARS και συγκρίθηκαν με ομάδα ελέγχου 6 ατόμων με ΟΗΑ, εξαιτίας τοξικότητας από παρακεταμόλη, η οποία πήρε κλασσική θεραπεία και εφαρμόστηκε ήπια υποθερμία. Αναφέρθηκε σημαντική αύξηση, 17% στη μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) ($p<0,0001$) ενώ οι συστημικές περιφερικές αντιστάσεις (SVRI - Systemic Vascular Resistance Index) αυξήθηκαν κατά 46% ($p<0,0001$), σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.¹⁶

Σε προοπτική μελέτη παρατήρησης 10 ασθενείς που εισήχθησαν με ΟΗΑ (εξαιτίας παρακεταμόλης 8, λόγω ηπατίτιδας 1 και ισονιαζίδης 1) και ηπατική εγκεφαλοπάθεια 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού, υποβλήθηκαν σε δύο συνεδρίες των 8 ωρών με MARS. Στην πρώτη συνεδρία σημειώθηκε σημαντική αύξηση στις SVRI ($p=0,02$) και στον καρδιακό δείκτη, Cardiac Index, (CI) ($p=0,01$). Οι αλλαγές αυτές όμως δεν διατηρήθηκαν στο τέλος της δεύτερης συνεδρίας.¹⁷

Στη μελέτη των Tsai et al. εξετάστηκε αν η θεραπεία με το MARS, επηρεάζει την πολυοργανική ανεπάρκεια που σχετίζεται με ιογενή ηπατίτιδα Β και κεραυνοβόλα ηπατική ανεπάρκεια. Αιμοδυναμικά, η ΜΑΠ αυξήθηκε 17% ($p<0,001$) ενώ συνοδεύτηκε από μείωση της ρενίνης στο πλάσμα ($p<0,027$).¹⁸

Σε αναδρομική μελέτη των Novelli et al. χωρίστηκαν οι ασθενείς σε τρεις ομάδες με κριτήριο 6 παράγοντες κινδύνου (το ποσοστό μείωσης του γαλακτικού οξέος, την ενδοκράνια πίεση, τα επίπεδα ιντερλευκίνης-6 (IL-6), τις SVRI, την κλίμακα Γλασκώβης (Glaskow Coma Scale)

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά μελετών.

Συγγραφέας και έτος δημοσίευσης	Σκοπός μελέτης	Ερευνητικός σχεδιασμός	Αίτια ΟΗΑ***
Schmidt et al. (2003) ¹⁶	Η επίδραση του MARS* στην αιμοδυναμική κατάσταση και στην κατανάλωση O ₂ ** στην ΟΗΑ.***	Προοπτική κλινική δοκιμή	Ιογενής ηπατίτιδα Β Ακεταμινοφαίνη
Lai et al. (2005) ¹⁷	Η επίδραση του MARS* στις αιμοδυναμικές παραμέτρους στην ΟΗΑ.***	Προοπτική μελέτη παρατήρησης	Τοξικότητα φαρμάκων(9) Non A-Non B ηπατίτιδα(1)
Tsai et al. (2005) ¹⁸	Η επίδραση του MARS* στην πολυοργανική ανεπάρκεια εξαιτίας ΟΗΑ,*** η οποία οφείλεται σε ιογενή ηπατίτιδα Β.	Κλινική μελέτη	Ιογενής ηπατίτιδα Β
Novelli et al. (2009) ¹⁹	Η αξιολόγηση προγνωστικών παραμέτρων σε ασθενείς με ΟΗΑ,*** μετά τη χρήση του MARS*.	Αναδρομική μελέτη	Ιογενής (21) Άλλα (19) Αβέβια (5)
Wang et al. (2008) ²⁰	Η επίδραση του MARS* στην ΟΗΑ *** οφειλόμενη κυρίως σε ιογενή ηπατίτιδα Β.	Πολυκεντρική μελέτη	Ιογενής ηπατίτιδα Β
Doria C,et al. (2006) ²¹	Η επίδραση του MARS στην ΟΗΑ.***	Αναδρομική μελέτη	Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα Β (6) Τοξικότητα nimesulide (1)
Isoniemi et al. (2005) ²²	Η επίδραση του MARS* στα επίπεδα των κυτταροκινών στην ΟΗΑ.***	Κλινική μελέτη	Τοξικοί(26) Άγνωστοι(19) Ποικίλοι(4)
Koivusalo et al. (2008) ²³	Η επίδραση του MARS* στην ΟΗΑ*** όσον αφορά τα επίπεδα των αμινοξέων, που σχετίζονται με HE ⁺ , στο πλάσμα των ασθενών.	Κλινική μελέτη	Δεν αναφέρονται
Camus et al. (2006) ²⁵	Η χρησιμότητα του MARS* σε ασθενείς με ΟΗΑ,*** οι οποίοι πληρούν τα κριτήρια για μεταμόσχευση.	Μελέτη κοόρτης	Παθολογικοί και μετεγχειρητικοί ασθενείς
Zhou et al. (2004) ²⁶	Τα κλινικά αποτελέσματα του MARS* σε ασθενείς με ΟΗΑ,*** που οφείλεται σε τοξικότητα φαρμάκων.	Κλινική μελέτη	Τοξικότητα φαρμάκων
El Banayosi et al. (2004) ²⁷	Να προσδιορίσει αν ασθενείς με υποξεία ηπατική ανεπάρκεια εξαιτίας καρδιογενούς shock μετά καρδιοχειρουργική επέμβαση επωφελούνται με το MARS*.	Προοπτική τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη	Ισχαιμία
Lee et al. (2005) ²⁸	Η επίδραση του MARS* στην ΟΗΑ*** που οφείλεται σε φάρμακα και σε τοξικότητα άλλων σκευασμάτων	Αναδρομική μελέτη	Τοξικότητα από σκευάσματα φαρμάκων και βοτάνων
Kantola et al. (2009) ²⁹	Να αξιολογήσει την έκβαση ασθενών που δηλητηριάστηκαν μεμανιτάρια και υποβλήθηκαν σε θεραπεία MARS*.	Αναδρομική μελέτη	Δηλητηρίαση απόμανιτάρια «Amanita»
Kantola et al. (2009) ³⁰	Να προσδιορίσει τους προγνωστικούς παράγοντες για την επιβίωση, στους ασθενείς με ΟΗΑ*** που βρίσκονται υπό θεραπεία με MARS*.	Προοπτική μελέτη παρατήρησης	Τοξικά: α. σχετιζόμενα με παρακεταμόλη:32 β. μη σχετιζόμενα με παρακεταμόλη :31 Άγνωστα: 41 Άλλα :9

*: σύστημα ανακυκλούμενης μοριακής προσρόφησης, **: Οξυγόνο, ***: Οξεία ηπατική ανεπάρκεια, +: ηπατική εγκεφαλοπάθεια.

Πίνακας 2: Αποτελέσματα μελετών.

Πρώτος συγγραφέας και έτος δημοσίευσης	Μέγεθος δείγματος	Συνοπτικά αποτελέσματα
Schmidt et al. (2003) ¹⁶	13	Βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων (αύξηση MAP*,SVRI** και μείωση HR***,Cl ⁺). Δεν υπήρχε αλλαγή στο βαθμό της HE ⁺⁺ ενώ οι τιμές της χολερυθρίνης, της ουρίας και της κρεατινίνης είχαν στατιστικά σημαντική μείωση. Η επιβίωση δεν επηρεάστηκε.
Lai et al. (2005) ¹⁷	10	Στατιστικά σημαντική βελτίωση SVRI** μετά την πρώτη θεραπεία αλλά όχι και μετά τη δεύτερη, ενώ δεν υπήρξε βελτίωση στη νευρολογική εικόνα. Η επιβίωση ήταν 30%.
Tsai et al. (2005) ¹⁸	10	Βελτίωση της MAP* με σημαντική βελτίωση στο βαθμό της HE ⁺⁺ καθώς και των βιοχημικών δεικτών (αμμωνία, χολερυθρίνη, ουρία και κρεατινίνη). Η επιβίωση ήταν 30% στις 90 ημέρες.
Novelli et al.(2009) ¹⁹	45	Βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων (αύξηση MAP*,SVRI** και μείωση HR***,Cl ⁺). Σημαντική βελτίωση του GCS ⁵ με μέση αύξηση 3,8 και 1,9 βαθμούς στην α και β ομάδα αντίστοιχα. Σημαντική βελτίωση των βιοχημικών παραμέτρων εκτός της κρεατινίνης. Η επιβίωση ήταν 77,8% στις 8 εβδομάδες.
Wang et al.(2008) ²⁰	44	Σημαντική αύξηση της MAP*, σημαντική μείωση του βαθμού της HE ⁺⁺ ενώ στους βιοχημικούς δείκτες υπήρχε στατιστικά σημαντική βελτίωση. Η επιβίωση ήταν 62,5%.
Doria C,et al.(2006) ²¹	7	Σημαντική βελτίωση στη GCS ⁵ και στο βαθμό HE ⁺⁺ . Μειώθηκαν οι τιμές της ολικής χολερυθρίνης, της αμμωνίας και των τρανσαμινασών στατιστικά σημαντικά. Η επιβίωση ήταν 85,7%.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ - SYSTEMATIC REVIEW

ΣΥΣΤΗΜΑ ΑΝΑΚΥΚΛΟΥΜΕΝΗΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΠΡΟΣΡΟΦΗΣΗΣ ΚΑΙ ΟΞΕΙΑ ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Πίνακας 2: Αποτελέσματα μελετών (συνέχεια).

Πρώτος συγγραφέας και έτος δημοσίευσης	Μέγεθος δείγματος	Συνοπτικά αποτελέσματα
Isoniemi et al.(2005) ²²	49	Σταθεροποίηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων, βελτίωση του μέσου βαθμού HE ⁺⁺ και σημαντική βελτίωση της αμωνίας, της χολερυθρίνης, της ουρίας, της κρεατινίνης και της αμινοτρανσφεράσης αλανίνης. Η επιβίωση ήταν 82% στους 6 μήνες.
Koivusalo et al.(2008) ²³	50	Βελτίωση της νευρολογικής εικόνας και του βαθμού HE ⁺⁺ ενώ η αμωνία, η χολερυθρίνη, η ουρία και η κρεατινίνη μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά. Η επιβίωση ήταν 84%.
Camous et al. (2006) ²⁵	22	Σημαντική αύξηση GCS [§] , και μείωση του βαθμού της HE ⁺⁺ ενώ στατιστικά σημαντική μείωση υπήρξε στις τιμές της χολερυθρίνης και της κρεατινίνης. Η επιβίωση ήταν 68% στις 30 ημέρες.
Zhou et al.(2004) ²⁶	14	Σημαντική βελτίωση στη νευρολογική εικόνα ενώ στατιστικά σημαντική βελτίωση υπήρξε στις τιμές της χολερυθρίνης και της αμωνίας. Η επιβίωση ήταν 79%.
El Banayosi et al.(2004) ²⁷	27	Στατιστικά σημαντική μείωση των τιμών της χολερυθρίνης και σημαντική βελτίωση στην επιβίωση στην ομάδα θεραπείας MARS ^{§§} , σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (50% vs 32%).
Lee et al.(2005) ²⁸	13	Σημαντική βελτίωση των τιμών της χολερυθρίνης. Η επιβίωση ήταν 15% στις 20 ημέρες.
Kantola et al.(2009) ²⁹	10	Η επιβίωση ήταν 100%.
Kantola et al.(2009) ³⁰	113	Επιβίωση ενός έτους είχε το 74% των ασθενών.

*: Μέση αρτηριακή πίεση, **: Συστημικές περιφερικές αντιστάσεις, ***: Καρδιακός ρυθμός, +: Καρδιακός δείκτης, ++: Ηπατική εγκεφαλοπάθεια, §: Κλίμακα Γλασκώβης, §§: Σύστημα ανακυκλούμενης μοριακής προσρόφησης.

GCS<9 και τον αριθμό των MARS συνεδριών) και μελέτησαν την έκβαση των ασθενών με ΟΗΑ. Οι τρεις ομάδες ήταν οι εξής: α) ασθενείς που είχαν φυσική αναγέννηση ήπατος, β) ασθενείς που πληρούσαν κριτήρια προς μεταμόσχευση και γ) ασθενείς που πέθαναν πριν από τη μεταμόσχευση. Στους ασθενείς της πρώτης ομάδας παρατηρήθηκε βελτίωση της αιμοδυναμικής αστάθειας με αύξηση της ΜΑΠ και των SVRI και μείωση του καρδιακού ρυθμού HR, του καρδιακού δείκτη CI και της ποσότητας των ινóτροπων φαρμάκων. Στην 2^η ομάδα σημειώθηκε, στους 7 από τους 21, αλλαγή από την υπερδυναμική κυκλοφορία σε πιο φυσιολογικές παραμέτρους.¹⁹

Πολυκεντρική μελέτη των Wang et al. με 44 ασθενείς με ΟΗΑ, κυρίως λόγω ιογενούς ηπατίτιδας στην Κίνα, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με το MARS αύξησε σημαντικά τη ΜΑΠ.²⁰ Στις περισσότερες μελέτες παρατηρείται βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων.

Επίδραση του MARS στην Ηπατική Εγκεφαλοπάθεια (HE)

Σημαντικό πρόβλημα που επιφέρει η ΟΗΑ είναι η ηπατική εγκεφαλοπάθεια η οποία μεταβάλλει τη διανοητική κατάσταση των ασθενών ανάλογα με το στάδιο που βρίσκονται, καθώς και το σκορ της κλίμακας Γλασκώβης.

Σε αναδρομική μελέτη, 7 ασθενείς (6 με κεραυνοβόλο ηπατίτιδα Β και 1 με τοξικότητα από Nimesulide), υποβλήθηκαν σε συνεδρίες με το MARS ενώ ήταν σε αναμονή για μεταμόσχευση. Υπήρξε σταθερή βελτίωση στην κλίμακα Γλασκώβης μετά την πρώτη αλλά και μετά από κάθε συνεδρία, ενώ πριν από την πραγματοποίηση της μεταμόσχευσης η βελτίωση της HE ήταν 95%.²¹ Κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 49 ασθενείς με ΟΗΑ (αίτια: 26 τοξικότητα, 19 άγνωστα, 4 άλλα) ο μέσος βαθμός εγκεφαλοπάθειας βελτιώθηκε από 1.6 (SD 1,6) σε 1.0 (SD 1,5).²²

Σε άλλη κλινική μελέτη²³ με 50 ασθενείς με ΟΗΑ διάφορης αιτιολογίας, πραγματοποιήθηκε κατηγοριοποίηση των ασθενών σε τρεις ομάδες ανάλογα με το βαθμό ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (HE). Στην πρώτη απουσίαζε η HE=0, στη δεύτερη υπήρχε HE 1^{ου} και 2^{ου} βαθμού και στην τρίτη η HE ήταν 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού. Η HE κατά μία θεωρία οφείλεται στην ανισορροπία στο πλάσμα των επιπέδων των διακλαδωμένων αλύσων αμινοξέων (BCAAs) και των αρωματικών αμινοξέων (AAAs). Ο Fischer's ratio καθορίζεται ως η σχέση μεταξύ των επιπέδων στο πλάσμα των τριών BCAAs (βαλίνη, ισολευκίνη και λευκίνη) και δύο AAAs (φαιτυλαλανίνη και τυροσίνη). Ο Fischer's ratio συσχετίζεται με το βαθμό της εγκεφαλοπάθειας: όσο μικρότερο ratio τόσο υψηλότερος ο βαθμός της HE.²⁴ Η μελέτη έδειξε ότι ο βαθμός της HE μειώθηκε σημαντικά

($p < 0,001$) στους ασθενείς της δεύτερης όπως και στους ασθενείς της τρίτης ομάδας ($p < 0,01$). Ανάλογη ήταν και η βελτίωση του Fischer's ratio στις δύο ομάδες (δεύτερη $p < 0,001$ και τρίτη $p < 0,01$).

Στη μελέτη τους οι Novelli et al. στην πρώτη ομάδα ασθενών με φυσική αναγέννηση ήπατος παρατήρησαν σημαντική βελτίωση της GCS ($p < 0,0001$) με μέση αύξηση 3,8 βαθμών. Η προς μεταμόσχευση ομάδα ασθενών είχε επίσης σημαντική βελτίωση του GCS ($p < 0,02$) και παρατηρούμενη μέση αύξηση 1,9 βαθμών. Αντίθετα, στο τελευταίο γκρουπ των μη επιβιωσάντων για μεταμόσχευση ασθενών το GCS σκορ δεν είχε σημαντική βελτίωση.¹⁹

Οι Camus et al. πραγματοποίησαν θεραπεία με MARS σε 22 ασθενείς που εμφάνισαν ΟΗΑ ποικίλης αιτιολογίας. Ο βαθμός της ΗΕ μειώθηκε σημαντικά ($p = 0,02$) ενώ το GCS σκορ αυξήθηκε σημαντικά ($p = 0,02$).²⁵

Μελετήθηκαν από τους Tsai et al. 10 ασθενείς που εισήχθησαν με ΟΗΑ λόγω ιογενούς ηπατίτιδας Β και ανέπτυξαν ΗΕ 2^{ου} βαθμού δύο εβδομάδες μετά την εμφάνιση ίκτερου. Η θεραπεία MARS ξεκίνησε στο πρώτο 24ωρο από την εισαγωγή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Μετά από δύο θεραπείες ανέκτησαν τις αισθήσεις τους 6 στους 10 ασθενείς, κατά μέσον όρο. Βελτίωση της ΗΕ παρατηρήθηκε σε 3 ασθενείς χωρίς όμως πλήρη ανάκτηση συνείδησης. Ένας ασθενής δεν ανταποκρίθηκε στη θεραπεία όσο αφορά την ΗΕ. Γενικότερα υπήρξε βελτίωση στο βαθμό της ΗΕ ($p < 0,001$).¹⁸

Οι Zhou et al. στην κλινική τους μελέτη ασχολήθηκαν με 14 ασθενείς με ΟΗΑ λόγω τοξικότητας φαρμάκων. Οι 11 ασθενείς που είχαν 1^{ου} έως 3^{ου} βαθμού ΗΕ πέτυχαν αξιoσημείωτη βελτίωση με μία μόνο συνεδρία (8 απ' αυτούς ανέκτησαν πλήρη συνείδηση ενώ 2 ανάνηψαν από την κωματώδη κατάσταση).²⁶ Επίσης στην πολυκεντρική μελέτη τους οι Wang et al. παρατήρησαν μείωση του βαθμού της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.²⁰

Υπήρχαν και δύο μελέτες που δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στο βαθμό της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας¹⁶ ούτε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ενδοκράνια πίεση (ICP).¹⁷ Γενικότερα όμως παρατηρείται βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών μετά από τη συνεδρία με το MARS.

Επίδραση του MARS στις Βιοχημικές Παραμέτρους

Οι απεκκριτικές και αποτοξινωτικές λειτουργίες (χοληρυθρίνη και αμμωνία), η συνθετική ικανότητα (INR), τα επίπεδα του γαλακτικού και η νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη) αναλύονται ως προς την επίδραση που έχει σε αυτά η θεραπεία με το MARS.

Οι Schmidt et al. στην προοπτική ελεγχόμενη κλινική

δοκιμή σε ασθενείς με ΟΗΑ που πραγματοποίησαν, έδειξαν σημαντική μείωση της χοληρυθρίνης, της κρεατινίνης και των επιπέδων της ουρίας (Wilcoxon's test, $p < 0,05$) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.¹⁶

Οι El Banayosi et al. πραγματοποίησαν προοπτική τυχοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σε 27 ασθενείς, με υποξική ηπατική ανεπάρκεια λόγω καρδιογενούς shock, με κύριο στόχο τη μελέτη της επιβίωσης στην ομάδα που πήρε θεραπεία MARS, σε σχέση με την ομάδα που πήρε κλασσική θεραπεία. Στην ομάδα που εφαρμόστηκε θεραπεία με το MARS υπήρξε στατιστικά σημαντική ($p = 0,024$) μείωση της χοληρυθρίνης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ένα εικοσιτετράωρο μετά την πρώτη θεραπεία φάνηκε μείωση της χοληρυθρίνης από 11,10 σε 9,34 mg/dl ενώ στην ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε αύξηση από 11,12 mg/dl σε 14,42 mg/dl. Τέσσερις ημέρες μετά, η μέση ολική χοληρυθρίνη ήταν 11,7 mg/dl και η άμεση 8,7 mg/dl για τους υπό θεραπεία με MARS ασθενείς. Εφτά ημέρες μετά, μέση ολική χοληρυθρίνη 9,7 mg/dl και άμεση 7,4 mg/dl μπορούσε να μετρηθεί για τους υπό θεραπεία με MARS ασθενείς. Αυτές οι τιμές μειώθηκαν σε ένα μέσο επίπεδο 8,14 mg/dl για την ολική χοληρυθρίνη και 7,38 mg/dl για την άμεση, 14 ημέρες μετά.²⁷

Οι Tsai et al. στους 10 ασθενείς που μελέτησαν με ΟΗΑ λόγω ιογενούς ηπατίτιδας Β, 60 λεπτά πριν και μετά τη συνεδρία με το MARS μέτρησαν βιοχημικούς δείκτες. Σημαντική βελτίωση είχαν τα επίπεδα χοληρυθρίνης και αμμωνίας, καθώς και ουρίας και κρεατινίνης τα οποία σχετίζονται με τη νεφρική λειτουργία των ασθενών.¹⁸ Οι Lee et al. στη μελέτη τους, επιβεβαίωσαν τη σημαντική μείωση των τιμών χοληρυθρίνης ($p = 0,006$) σε ασθενείς με ΟΗΑ λόγω λήψης τοξικών σκευασμάτων, πριν και μετά τη θεραπεία MARS.²⁸ Αντίθετα, οι Lai et al. δεν παρατήρησαν μείωση των επιπέδων χοληρυθρίνης στους ασθενείς τους με ηπατική εγκεφαλοπάθεια 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού, λόγω τοξικότητας φαρμάκων (9 ασθενείς) και non A- non B ηπατίτιδα (1 ασθενής). Μείωση παρατηρήθηκε μόνο στην ουρία ($p = 0,02$) και στην κρεατινίνη ($p = 0,002$).¹⁷

Σε άλλη κλινική μελέτη των Isoniemi et al. αναφέρεται σημαντική βελτίωση ($p < 0,05$) της αμμωνίας, της χοληρυθρίνης, της αμινοτρανσφοράς αλανίνης (ALT), της ουρίας και της κρεατινίνης.²² Σε μελέτη των Koivosulo et al. παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της αμμωνίας ($p < 0,01$), όπως και της χοληρυθρίνης, της ουρίας και της κρεατινίνης ($p < 0,001$).²³ Οι Camus et al. παρατήρησαν σημαντική μείωση στην ολική χοληρυθρίνη ($p = 0,05$) και στην κρεατινίνη ($p = 0,002$).²⁵ Οι Novelli et al. στους 45 ασθενείς που μελέτησαν παρατήρησαν μείωση της χοληρυθρίνης ($p < 0,0001$) αλλά όχι στατιστικά σημαντική μείωση της κρεατινίνης.¹⁹

Μελέτες των Doria et al. και Zhou et al.^{21,26} σημείωσαν σημαντική μείωση στα επίπεδα της ολικής χολερυθρίνης ($p < 0,01$), της αμμωνίας ($p < 0,05$), στις τρανσαμινάσες, ενώ οι Wang et al. αναφέρουν σημαντική μείωση στις προσδεμένες με αλβουμίνη τοξίνες συμπεριλαμβανομένης της χολερυθρίνης, του οξειδίου του αζώτου και διαφόρων κυτταροκινών καθώς και υδατοδιαλυτών τοξινών όπως κρεατινίνη και αμμωνία.²⁰

Στην πλειοψηφία των μελετών υπάρχει θετική αποτίμηση όσον αφορά τη βελτίωση των βιοχημικών παραμέτρων.

Επίδραση του MARS στην Επιβίωση

Η έναρξη των μεταμοσχεύσεων του ήπατος έδωσε ελπίδα στους πάσχοντες. Η επιβίωση των ασθενών με ΟΗΑ πριν από την έναρξη των μεταμοσχεύσεων ήταν 15-20%. Το 1984-88 που αυτές ξεκίνησαν, η επιβίωση έφτασε στο 55,6% ενώ για το διάστημα 2004-08 καταγράφηκε ποσοστό 86%.⁵ Ο ρόλος του συστήματος MARS είναι να κερδηθεί χρόνος είτε μέχρι να γίνει μεταμόσχευση είτε μέχρι να υπάρξει αυτόματη ανάνηψη του ήπατος.

Οι Schmidt et al. δεν παρατήρησαν σημαντική διαφορά στην επιβίωση για 30 ημέρες, όσον αφορά την ομάδα που έλαβε θεραπεία υποκατάστασης με το MARS (62,5%) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (60%).¹⁶

Οι El Banayosy et al. στους ασθενείς που μελέτησαν με ΟΗΑ λόγω ισχαιμίας οφειλόμενη σε καρδιογενές shock, αναφέρουν επιβίωση 50% στην ομάδα που πήρε θεραπεία σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (32%). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στη συγκεκριμένη μελέτη δεν αναφέρεται ο βαθμός της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας των ασθενών.²⁷

Οι Tsai et al. αναφέρουν ποσοστό επιβίωσης 30% στις 90 ημέρες παρακολούθησης.¹⁸ Οι Lee et al. είχαν ποσοστό επιβίωσης 15% στις 20 ημέρες και το μέσο διάστημα θανάτου από την έναρξη της θεραπείας ήταν 8 ημέρες. Αξίζει να αναφερθεί ότι όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα King's College κριτήρια μεταμόσχευσης.²⁸ Οι Doria et al. παρατήρησαν επιβίωση 85,7%. Από τους 7 ασθενείς που μελέτησαν συνολικά, ο ένας απεβίωσε, 4 ασθενείς μεταμοσχεύτηκαν επιτυχώς (57%), ενώ οι άλλοι 2 ασθενείς (28,5%) ανένηψαν πλήρως χωρίς μεταμόσχευση.²¹ Οι Lai et al. από τους 10 ασθενείς που είχαν στη μελέτη τους, με 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού ηπατική εγκεφαλοπάθεια, επιβίωσε το 30% αυτών.¹⁷

Οι Koivusalo et al. χώρισαν τους ασθενείς τους σε τρεις ομάδες ανάλογα με το βαθμό της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (HE). Στην πρώτη ομάδα, όπου εντάχθηκαν ασθενείς χωρίς HE, η επιβίωση ήταν 100% με το 77% των ατόμων να έχει φυσική αναγέννηση. Στη δεύτερη ομάδα, με ασθενείς 1^{ου} και 2^{ου} βαθμού HE η επιβίωση ήταν 81%

με το 52% από αυτούς να ανανήπτει φυσικά. Η τρίτη ομάδα ασθενών με HE 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού είχαν επιβίωση 69%, με 31% εξ αυτών να έχει φυσική αναγέννηση.²³

Οι Camus et al. στους 22 ασθενείς που μελέτησαν, οι 15 επιβίωσαν στις 30 ημέρες (68%). Αναλυτικότερα, επιβίωσαν 12 από τους 14 που πληρούσαν τα κριτήρια μεταμόσχευσης (86%), και 3 από τους 8 που δεν πληρούσαν κριτήρια για μεταμόσχευση (38%), $p = 0,052$. Η επιβίωση έτεινε να είναι καλύτερη στους ασθενείς που τελικά μεταμοσχεύτηκαν, αν και η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,16$). Οι ασθενείς που ήταν στη λίστα μεταμόσχευσης είχαν μεγαλύτερη διάρκεια επιβίωσης, με 6 μήνες πιθανότητα επιβίωσης 0,69 (log rank $\chi^2 = 5,75$, $p = 0,02$) έναντι 0,25 εκείνων που δεν πληρούσαν κριτήρια για μεταμόσχευση.²⁵

Στους 45 ασθενείς που μελέτησαν οι Novelli et al., επιβίωση 8 εβδομάδων είχαν οι 35 (77,8%).¹⁹ Στην αναδρομική τους μελέτη οι Kantola et al. που αφορούσε 10 ασθενείς με δηλητηρίαση απόμανιτάρια «Amanita» παρατηρήθηκε επιβίωση 100%, ένα χρόνο μετά. Ο μέσος χρόνος από τη λήψη τωνμανιταριών μέχρι τη μεταφορά σε σταθμό Α' βοθητιών και στη θεραπεία με το MARS ήταν 18 και 48 ώρες αντίστοιχα. Στη μελέτη αυτή υπάρχουν δύο απάντητα ερωτήματα. Το πρώτο όσον αφορά την πιθανότητα αυτόματης ανάνηψης άσχετα με τη χρήση της υποκατάστασης και το δεύτερο ότι η διάγνωση της δηλητηρίασης ετέθη μόνον από τις μαρτυρίες των ασθενών. Αξίζει να σημειωθεί ότι από τους 10 ασθενείς μόνον οι 2 εμφάνισαν συμπτώματα HE (1^{ου} και 2^{ου} βαθμού).²⁹

Οι Zhou et al. μελέτησαν 14 ασθενείς με ΟΗΑ λόγω τοξικότητας φαρμάκων. Από τους 14, οι 11 ασθενείς ανέπτυξαν HE 1^{ου} έως 3^{ου} βαθμού. Η επιβίωση στα δύο χρόνια ήταν 79%.²⁶

Οι Isoniemi et al. στους 49 ασθενείς που μελέτησαν είχαν επιβίωση 82% στους 6 μήνες. Φυσική αναγέννηση ήπατος υπήρξε στις 26 περιπτώσεις, ενώ 14 οδηγήθηκαν σε επιτυχή μεταμόσχευση. Η επιβίωση στην ομάδα των ασθενών που μεταμοσχεύτηκαν ήταν 93% ενώ σε αυτούς χωρίς μεταμόσχευση, 76%. Από τους 26 που είχαν ΟΗΑ λόγω τοξικής αιτιολογίας, 20 ανένηψαν φυσικά, 3 μεταμοσχεύτηκαν με επιτυχία και 3 πέθαναν χωρίς μεταμόσχευση. Από εκείνους που έπασχαν από άγνωστη αιτιολογία ΟΗΑ (19 ασθενείς), 4 ανένηψαν φυσικά και 9 από τους 10 μεταμοσχεύτηκαν με επιτυχία. Πέντε ασθενείς πέθαναν χωρίς μεταμόσχευση.²²

Οι Kantola et al. σε προοπτική μελέτη παρατήρησης 113 ασθενών με ΟΗΑ χώρισαν τους ασθενείς ανάλογα με την αιτιολογία. Οι 63 ασθενείς με τοξική αιτιολογία χωρίστηκαν σε υποκατηγορία 32 ασθενών σχετική με παρακεταμόλη και σε 31 ασθενείς με τοξικότητα από άλλα φάρ-

μακα και τοξίνες (π.χ.μανιτάρια *Amanita phalloides* ή φυτικά παρασκευάσματα). Η αιτιολογία στους υπόλοιπους ασθενείς ήταν είτε άλλη, είτε άγνωστη. Το 74% των ασθενών είχε επιβίωση ενός έτους. Οι ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν είχαν επιβίωση ενός έτους σε ποσοστό 91%. Το ποσοστό των ασθενών που μεταμοσχεύθηκαν λόγω ΟΗΑ από παρακεταμόλη ήταν 3%, ενώ με τοξική αιτιολογία άσχετη της παρακεταμόλης ήταν 23%. Ποσοστό 56% εκείνων με άγνωστη αιτιολογία και 22% των ασθενών με άλλη αιτιολογία, μεταμοσχεύθηκαν.³⁰

Οι Wang et al. μελετώντας 44 ασθενείς με ΟΗΑ λόγω ιογενούς ηπατίτιδας Β, είχαν επιβίωση 81,2% στο γκρουπ που μεταμοσχεύθηκε και 50% στην ομάδα χωρίς μεταμόσχευση. Συνολικά η επιβίωση ήταν 62,5%. Φαίνεται δηλαδή ότι το MARS συνεισφέρει όχι μόνο στην αποφυγή της μεταμόσχευσης αλλά και υποστηρίζοντας ένα ασφαλές περιβάλλον γι' αυτήν.²⁰

Συζήτηση

Υπάρχουν πολλοί μεθοδολογικοί περιορισμοί στις δημοσιευμένες μελέτες μέχρι σήμερα για την θεραπεία με το MARS, στην ΟΗΑ. Πρώτον, πολλές μελέτες δεν έχουν ομογενοποιημένες ομάδες όσον αφορά την αιτιολογία της νόσου και δεν γίνεται διαστρωμάτωση των ασθενών με βάση τη σοβαρότητα της, ώστε να είναι γνωστή η θνησιμότητα της υποκείμενης νόσου, με ή χωρίς τη θεραπεία.

Δεύτερον, η διάρκεια και ο αριθμός των θεραπειών διαφέρουν μεταξύ των μελετών, έτσι ίσως να εξηγούνται τα αντιφατικά βιοχημικά και αιμοδυναμικά ευρήματα. Μερικές μελέτες δεν διευκρινίζουν ταυτόχρονες παρεμβάσεις είτε κατά τη θεραπεία με MARS είτε κατά την τυπική μη επεμβατική θεραπεία. Επίσης πολιτικές μετάγγισης, στρατηγικές αερισμού, αιμοδυναμικοί στόχοι και αλγόριθμοι για τον έλεγχο και τη θεραπεία μολυσματικών ασθενειών δεν ήταν ρητά καθορισμένα. Εξαιτίας της ανομοιογένειας των μελετών, κριτήρια όπως ο βαθμός της HE ή οι βιοχημικοί δείκτες όπως τα επίπεδα χολερυθρίνης, είναι δύσκολο να θεθούν για την έναρξη και τη διάρκεια της θεραπείας.¹³

Ενδιαφέρον είναι το γεγονός της σημαντικής μείωσης των επιπέδων χολερυθρίνης σε όλες τις μελέτες που μετρήθηκε, εκτός από αυτήν των Lai et al.¹⁷ Βέβαια η μείωση της χολερυθρίνης δε φάνηκε να συνοδεύεται από αύξηση της επιβίωσης.¹³ Στους ασθενείς με ΟΗΑ εξαιτίας ιογενούς ηπατίτιδας Β η θεραπεία μπορεί να βελτιώσει πολλές λειτουργίες όπως την ηπατική, την νεφρική, την νευρολογική καθώς και τις αιμοδυναμικές παραμέτρους.^{18,20} Στην κλινική πρακτική, η θεραπεία με

το MARS συνεισφέρει στη βελτίωση της νευρολογικής κατάστασης των ασθενών επιπρόσθετα της μείωσης της υπερδυναμικής κυκλοφορίας και της βελτίωσης της νεφρικής λειτουργίας, στους ασθενείς με ΟΗΑ. Σημαντική βελτίωση του βαθμού της εγκεφαλοπάθειας αναφέρεται σε διάφορες μελέτες.^{17-20,22,24,25}

Η απομάκρυνση της δεσμευμένης με το λεύκωμα χολερυθρίνης και της υδατοδιαλυτής αμμωνίας από το αίμα δεν μπορεί από μόνη της να εξηγήσει την κλινική βελτίωση. Η παραγωγή κυτταροκινών από το ήπαρ ίσως έχει σημαντικό ρόλο στην πολυοργανική ανεπάρκεια στην οποία καταλήγει η ΟΗΑ. Το νεκρωμένο ήπαρ απελευθερώνει φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, ενώ η αποτοξινωτική ικανότητα των ηπατοκυττάρων είναι μειωμένη. Ο ρόλος των κυτταροκινών δεν έχει ακόμα διερευνηθεί επαρκώς, όπως και η επίδραση που έχει το MARS στην απομάκρυνσή τους.²²

Η θεραπεία με το MARS μπορεί να είναι ασφαλής και συμπληρωματική σε ασθενείς με ΟΗΑ παθολογικής αιτιολογίας και είναι πιθανό να επισπεύσει την ηπατική αναγέννηση και τη βελτίωση των ηπατικών λειτουργιών.²⁵ Στις περιπτώσεις δηλητηρίασης από μανιτάρια, η επιθετική θεραπεία με το MARS παράλληλα με άλλες υποστηρικτικές θεραπείες συμβάλλει θετικά, χωρίς απαραίτητα να αναμένουμε πρώτα την ανάπτυξη της ΟΗΑ και της ανάγκης για μεταμόσχευση, γιατί τότε θα έχει χαθεί πολύτιμος χρόνος.²⁹ Αν η έναρξη της θεραπείας MARS γίνεται πριν την ανάπτυξη πολυοργανικής ανεπάρκειας, ίσως αποδειχθεί η πιο ευεργετική επιλογή για τους ασθενείς.¹³

Η αιτιολογία της ηπατικής ανεπάρκειας είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση. Στην οξεία ηπατική ανεπάρκεια, τη σχετιζόμενη με λήψη παρακεταμόλης, ο βαθμός της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας πριν από τη θεραπεία MARS είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας, ενώ σε τοξικής αιτιολογίας μη σχετιζόμενη με παρακεταμόλη ΟΗΑ προγνωστικοί είναι οι παράγοντες πήξης και ο βαθμός εγκεφαλοπάθειας. Σε ΟΗΑ άγνωστης αιτιολογίας, ο παράγοντας πήξης V και το ηπατικό ένζυμο αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) είναι οι προγνωστικοί παράγοντες.³⁰

Αναλύσεις δείχνουν ότι ασθενείς με ΟΗΑ εξαιτίας παρακεταμόλης έχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου ενώ βρίσκονται σε αναμονή για μεταμόσχευση σε σχέση με αυτούς άλλης αιτιολογίας (επιβίωση 68% έναντι 84%). Ίσως καταδεικνύεται μεγαλύτερο όφελος από την εξωσωματική υποστήριξη του ήπατος για την ομάδα της παρακεταμόλης.³¹

Μετανάλυση που περιελάμβανε δύο τυχαίοποιημένες μελέτες ασθενών με ΟΗΑ, δύο τυχαίοποιημένες μελέτες ασθενών με οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια και

δύο μη τυχαιοποιημένες μελέτες ασθενών με οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια, δε βρήκε όφελος από τη θεραπεία με το σύστημα MARS στην επιβίωση των ασθενών, συγκρινόμενη με τη συμβατική υποστηρικτική θεραπεία της ηπατικής ανεπάρκειας. Αξίζει να σημειωθεί, ο μικρός αριθμός των ασθενών στις μελέτες αυτές που ήταν συνολικά 128.³²

Σε μελέτη ασθενών με ΟΗΑ, που ήταν υποψήφιοι για επείγουσα μεταμόσχευση ήπατος, το 75% μεταμοσχεύθηκαν εντός 24ώρου. Αν και η περίοδος θεραπείας με το MARS ήταν πολύ μικρή, εντούτοις η επιβίωση στους ασθενείς που είχαν πάρει τη θεραπεία MARS πριν τη μεταμόσχευση ήταν μεγαλύτερη συγκρινόμενη με την ομάδα που είχε λάβει μόνο την καθιερωμένη ιατρική θεραπεία.³³

Η έναρξη επιθετικής θεραπείας με το MARS στα αρχικά στάδια της ΟΗΑ βελτιώνει την πρόγνωση των ασθενών. Πριν τη μεταμόσχευση, οι ασθενείς στους οποίους έχει προηγηθεί θεραπεία υποκατάστασης με το MARS βρίσκονται σε καλύτερη κλινική κατάσταση όσον αφορά την αιμοδυναμική σταθερότητα και τη νεφρολογική και νευρολογική τους λειτουργία. Αυτό αναμφίβολα επηρεάζει την έκβαση μετά την μεταμόσχευση.¹

Η μη λειτουργία του ήπατος είναι μια επείγουσα ιατρική κατάσταση που ενέχει υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας.

Το σύστημα ανακυκλούμενης μοριακής προσρόφησης (MARS) χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ηπατικής ανεπάρκειας μέχρι να επιτρέψει τη φυσική αναγέννηση του ήπατος ή ως γέφυρα για μεταμόσχευση ήπατος.²⁹

Συμπεράσματα

Η χρήση του συστήματος MARS στη θεραπεία υποκατάστασης της ΟΗΑ φαίνεται να είναι επιτυχημένη στη μείωση των επιπέδων χολερυθρίνης και στην κλινική βελτίωση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, ενώ η επίδραση στη θνητότητα είναι δύσκολο να δειχθεί εξαιτίας των διαφορετικών αιτιών που προκαλούν ΟΗΑ.

Η ετερογένεια των μελετών και οι διαφορετικοί ορισμοί της ηπατικής ανεπάρκειας αποκλείουν οριστικά συμπεράσματα. Αν και περαιτέρω μεγαλύτερες, επαρκώς αποτελεσματικές και πιο ομοιογενείς μελέτες είναι απαραίτητες για να παραχθούν οριστικά συμπεράσματα, αυτή η ανασκόπηση παρέχει υλικό για σκέψη ως προς το όφελος που έχει η θεραπεία με το MARS σε ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια, αναμένοντας είτε τη φυσική αναγέννηση του ήπατος είτε δημιουργώντας γέφυρα προς μεταμόσχευση.

ABSTRACT

Molecular Adsorbent Recycling System (MARS) in Patients with Acute Liver Failure

Charikleia Droudaki, Major Nurse, MSc (cand.)

251 Hellenic Air Force General Hospital, Athens

Introduction: Acute liver failure (ALF) is an urgent and life-threatening condition. The molecular adsorbent recycling system (MARS) has been used in the intensive care unit for the last twenty years and allows for the safe and effective removal of albumin-bound and water-soluble substances. Clinically, this was accompanied by stable or improved single organ functions and improved overall status of the patient. **Aim:** The purpose of this review was the presentation of the effects of MARS in ALF regarding a) hemodynamic variables, b) neurological function and hepatic encephalopathy (HE), c) laboratory indices and d) survival. **Method:** A literature review was conducted in Medline/PubMed, Scopus and Cochrane library from 1993, when MARS first had been used, until 31/8/2013. The key words used in the literature search were "Acute liver failure", "MARS", "Molecular Adsorbent Recycling System", "extracorporeal support". The inclusion criteria were a) studies related with the title b) studies in English which were published in journals with peer review system and c) clear methodology including significant clinical outcomes. The search strategy revealed 209 studies. Fourteen were suitable for inclusion, 1 randomized control trial, 1 prospective controlled trial, 4 clinical studies, 4 retrospective studies, 2 prospective observational studies, 1 cohort study and 1 multicenter study. **Results:** The application of the Molecular Adsorbent Recycling System decreases the levels of

bilirubin in patients with ALF, improves hemodynamic indices as well as hepatic encephalopathy. The intervention with MARS may buy time for native liver recovery or serve as bridging therapy to liver transplantation, with reduced risk of cerebral complications. The relation between MARS and survival is still under research. **Conclusions:** A lack of homogeneity of the patients as well as a variety of different causes for the application of ALF was shown based on the literature search. Despite this, the intervention with MARS seems to improve the clinical condition of the patients with ALF and offers time until a definite therapy, i.e. transplantation, has been procured.

Key-words: Acute liver failure, MARS, Molecular Adsorbent Recycling System, extracorporeal support.



Corresponding Author: Charikleia Droudaki, 45 Hydras St., GR-13451 Kamatero, Greece, Tel. +30-2102321732, +30-6936491815, Email: chdroudaki@gmail.com

Βιβλιογραφία

- Kantola T, Ilmakunnas M, Koivusalo A-M, Isoniemi H. Bridging therapies and liver transplantation in acute liver failure: 10 years of MARS experience from Finland. *Scandinavian Journal of Surgery* 2011, 100: 8–13.
- Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970, 3:282-298.
- Lee WM, Squires RH, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 2008, 47:1401–1415.
- Mitzner S: Albumin dialysis: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007, 16: 589–595.
- Bernal W, Hyrylainen A, Gera A, Audimoolam K, McPhail M, Auzinger G. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J of Hepatology* 2013, 59: 74–80.
- Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Verslype C, Fevery J, Nevens F. Non-biological liver support in liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 23:351–363.
- Jalan R, Williams R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif* 2002, 20:252–261.
- O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure, redefining the Syndromes. *Lancet* 1993, 342(8866):273-275.
- Riordan SM, Williams R. Perspectives on liver failure: past and future. *Semin Liver Dis* 2008, 28:137–141.
- European Liver Transplant Registry 2009 – The European Liver and Intestinal Transplant Association (ELITA). Available at: [http:// www.ELTR.org](http://www.ELTR.org)
- Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Koball S, Hickstein H, Reisinger E. Albumin dialysis MARS: knowledge from 10 years of clinical investigation. *ASAIO J.* 2009, 55:498–502.
- Νάστος Κ, Γκιόκας Γ. Συστήματα εξωσωματικής υποστήριξης της ηπατικής λειτουργίας. Στο: Μπαλτόπουλος Γ. Εντατική Θεραπεία και Επείγουσα Ιατρική: Μηχανική υποστήριξη οργάνων συστημάτων. Αθήνα 2012, 869-882.
- Karvellas CJ, Gibney N, Kutsogiannis D, Wendon J, Bain VG. Bench-to-bedside review: current evidence for extracorporeal albumin dialysis systems in liver failure. *Crit Care* 2007, 11(3):215-223.
- Stange J, Ramlow W, Mitzner S, Schmidt R, Klinkmann H. Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins. *Artif. Organs* 1993, 17:809-813.
- Bihari DJ, Gimson AE, Williams R. Cardiovascular, pulmonary and renal complications of fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1986, 6:119–128.
- Schmidt LE, Wang LP, Hansen BA, Larsen FS. Systemic Hemodynamic Effects of Treatment With the Molecular Adsorbents Recirculating System in Patients With Hyperacute Liver Failure: A Prospective Controlled Trial. *Liver Transplantation* 2003, 9:290-297.
- Lai WK, Haydon G, Mutimer D, Murphy N. The effect of

- molecular adsorbent recirculating system on pathophysiological parameters in patients with acute liver failure. *Intensive Care Med* 2005, 31:1544–1549.
18. Tsai MH, Chen YC, Wu CS, Ho YP, Fang JT, Lien JM et al. Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with hepatitis B-associated fulminant hepatic failure. *Int J Clin Pract* 2005, 59: 1289–1294.
 19. Novelli G, Rossi M, Ferretti G, Pugliese F, Ruberto F, Lai Q et al. Predictive Criteria for the Outcome of Patients With Acute Liver Failure Treated With the Albumin Dialysis Molecular Adsorbent Recirculating System. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2009, 13:404–412.
 20. Wang MM, Chen SJ, Ye QF, Yang YJ, Chen SB, Zhou XM et al. Liver support therapy with molecular adsorbents recirculating system in liver failure: a summary of 252 cases from 14 centres in China. *Chinese Medical Journal* 2008, 121:2197-2201.
 21. Doria C, Mandalá L, Scott VL, Gruttadauria S, Marino IR. Fulminant hepatic failure bridged to liver transplantation with a molecular adsorbent recirculating system: a single-center experience. *Dig Dis Sci* 2006, 51(1):47-53.
 22. Isoniemi H, Koivusalo A-M, Repo H, Ilonen I, Hockerstedt. The Effect of Albumin Dialysis on Cytokine Levels in Acute Liver Failure and Need for Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2005, 37:1088–1090.
 23. Koivusalo A-M, Teikari T, Hockerstedt K, Isoniemi H. Albumin dialysis has a favorable effect on amino acid profile in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2008, 23:387–398.
 24. Fischer JE, Rosen HM, Ebeid AM, James JH, Keane JM, Soeters PB. The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. *Surgery* 1976, 80(1):77–91.
 25. Camus C, Lavoue S, Gacouin A, Tulzo YL, Lorho R, Boudjema K et al. Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation. *Intensive Care Med* 2006, 32:1817–1825.
 26. Zhou XM, Miao JY, Yang Y, Zhao L, Wang X, Xu L. Clinical Experience with Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) in Patients with Drug-induced Liver Failure. *Artificial Organs* 2004, 28:483–486.
 27. El Banayosy A, Kizner L, Schueler V, Bergmeier S, Cobaugh D, Koerfer R. First Use of the Molecular Adsorbent Recirculating System Technique on Patients with Hypoxic Liver Failure After Cardiogenic Shock. *ASAIO Journal* 2004, 50:332-327.
 28. Lee KH, Lee MK-H, Sutedja DS, Lim SG. Outcome from molecular adsorbent recycling system (MARS) liver dialysis following drug-induced liver failure. *Liver International* 2005, 25: 973–977.
 29. Kantola Ta, Kantola Te, Koivusalo A-M, Hockerstedt K, Isoniemi H. Early Molecular Adsorbents Recirculating System Treatment of Amanita Mushroom Poisoning. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2009, 13:399–403.
 30. Kantola T, Koivusalo A-M, Parmanen S, Höckerstedt K, Isoniemi H. Survival predictors in patients treated with a molecular adsorbent recirculating system. *World J Gastroenterol* 2009, 15: 3015-3024.
 31. Simpson KJ, Bates CM, Henderson NC, Wigmore SJ, Garden OJ, Lee A et al. The utilization of liver transplantation in the management of acute liver failure: comparison between acetaminophen and non-acetaminophen etiologies. *Liver Transpl* 2009, 15: 600–609.
 32. Khuroo MS, Khuroo MS, Farahat KL. Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2004, 10: 1099–1106.
 33. Saliba F, Camus C, Durand F, Mathurin P, Delafosse B, Barange K et al. Randomized controlled multicenter trial evaluating the efficacy and safety of albumin dialysis with MARS in patients with fulminant and subfulminant hepatic failure. *Hepatology* 2008, 48:4 (Suppl 1):LB1.