

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wydział Nauki o Zdrowiu

## **Albuminowa afereza jako nowa metoda leczenia wątrobowozastępczego**

Rozprawa doktorska na stopień doktora nauk o zdrowiu

mgr Tomasz Piątek

Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego, Transplantacyjnego i Leczenia Pozaustrojowego

### **STRESZCZENIE**

Obecnie nie ma bezpośredniej metody leczenia niewydolności wątroby. Do niestandardowych rozwiązań należą techniki wspomagające funkcje wątroby, wśród których prym wiodą urządzenia służące do dializy wątrobowej (albuminowej), takie jak MARS<sup>®</sup>, Prometheus<sup>®</sup> oraz technika SPAD (hemodializa z użyciem dializatu wzbogaconego w albuminę). Jednakże pomimo korzystnych efektów tych terapii na wyniki testów laboratoryjnych, przebieg encefalopatii wątrobowej oraz wskaźniki nerkowe i hemodynamiczne, ich skuteczność jest ograniczona. W szczególności, w randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych RELIEF (MARS<sup>®</sup>) i HELIOS (Prometheus<sup>®</sup>), wskaźniki śmiertelności u chorych z zaostreniem przewlekłej niewydolności wątroby nie uległy poprawie. Zdaniem wielu autorów główną tego przyczyną była ograniczona zdolność tych urządzeń do usuwania z krwi toksyn kowalennie związanych z białkiem, czynników prozapalnych (np. cytokin, chemokin), oraz inhibitorów regeneracji wątroby. Doświadczenie kliniczne z metodą SPAD jest ograniczone. Jedną z nowych technik jest selektywna afereza (wymiana) osocza (SEPET), w której zastosowano hemofiltr o wysokim (100 kDa) punkcie odcięcia. Umożliwia to usunięcie z krwiobiegu frakcji osocza, zawierającej pełne spektrum związków powiązanych z patofizjologią niewydolności wątroby, w tym wszystkich znanych wolnych i związanych z białkiem neuro- i hepatotoksyn, mediatorów reakcji zapalnej, czynników regulujących odruchy naczyniowe (wazodylatacja), TGF-β1 (inhibitor regeneracji), C3, lipidu A, itd. Twórcy tej techniki od początku podkreślali, że SEPET umożliwia wymianę endogennej opłaszczonej toksynami albuminy na albuminę zdolną do wiązania toksyn (albuminowa afereza). W latach 2000 - 2008 SEPET przeszedł pomyślnie badania przedkliniczne oraz badania fazy I na chorych

z dekompensacją marskości i ostrą encefalopatią wątrobową. W 2008 roku FDA dopuściło urządzenie do badań kontrolnych fazy II/III, których, niestety, nie podjęto z braku odpowiednich środków finansowych.

W świetle powyższych uwag istnieje potrzeba określenia racjonalnych wskazań do leczenia dializą wątrobową. Porażka programów badawczych RELIEF i HELIOS zachęca zarazem do szukania nowych, skutecznych form leczenia wspomagającego wątrobę.

Przedmiotem niniejszej rozprawy są badania przedkliniczne innowacyjnego filtra ALEX, który zaprojektowano z myślą o leczeniu niewydolności wątroby z użyciem albuminowej aferezy (AA). W badaniach tych mierzono wskaźniki przesiewowe i klirensy związków drobnocząsteczkowych rozpuszczalnych w wodzie (mocznik, kreatynina, amoniak, inulina, vit. B12), albuminy oraz związków transportowanych w osoczu przez białka (tryptofan, kwas cholowy), oraz oceniano funkcjonalność urządzenia ALEX z użyciem różnych form filtracji i dializy. W badaniach *in vitro*, w których stosowano biologiczne medium (surowica cielęca z dodatkiem albuminy), filtry ALEX cechowała wysoka odporność na tzw. *fouling* (utrata filtracji wskutek zatykania się por w błonie kapilarnej). Wydajność i szybkość eliminacji toksyn związanych z białkiem była najwyższa w warunkach wysokoprzepływowej diafiltracji *on-line*, a następnie (w kolejności) wolno-przepływowej albuminowej diafiltracji, wolno-przepływowej diafiltracji oraz ultrafiltracji. Przedstawione w rozprawie wyniki badań przedklinicznych wskazują na to, że filtr ALEX nadaje się do detoksykacji oraz albuminowej aferezy, i że hemodiafiltracja *on-line* z użyciem filtra ALEX stanowić może skuteczną, szeroko dostępną i niskokosztową technikę leczenia wspomagającego niewydolną wątrobę.