

## UPORABA HUMANIH ALBUMINOV V HEPATOLOGIJI

Matjaž Hafner

**Izveček.** Nastanek ascitesa in motenj delovanja ledvic pri bolniku s cirozo je končna posledica cirkulacijske odpovedi. Nimamo dokazov, ki bi potrjevali vlogo hipoalbuminemije in znižanega onkotskega tlaka pri njihovem nastanku. Klinični podatki zdravljenja ascitesa in ledvične odpovedi z infuzijami albuminov ne opravičujejo. Pač pa so infuzije albuminov učinkovite pri preprečevanju poslabšanja delovanja ledvic po obilni razbremenilni punkciji ascitesa in pri spontanem bakterijskem peritonitisu. Zdravljenje hepatorenalnega sindroma s sočasnim dajanjem albuminov in vazokonstriktorskih zdravil skoraj povsem normalizira obtok in izboljša ledvično delovanje.

**Abstract.** The renal functional abnormalities and ascites formation in cirrhosis are the final consequence of circulatory dysfunction. There is no evidence to support a role of reduced vascular oncotic pressure due to hypoalbuminemia in their pathogenesis. The available clinical evidence does not support the use of albumin infusions for such indications. In contrast, albumin infusions are very effective in preventing the deterioration in renal function associated with large volume paracentesis or spontaneous bacterial peritonitis. Concomitant administration of albumin and vasoconstrictor drugs normalises almost completely circulatory function and improves renal function in patients with hepatorenal syndrome.

### Uvod

Pri bolnikih z napredovalo jetrno boleznijo se pogosto srečamo z motnjami homeostaze telesnih tekočin. Kažejo se z nabiranjem zunajcelične tekočine v peritonealni votlini in intersticijskem tkivu. Že v prvi polovici 20. stoletja so nastanek ascitesa in edemov pripisali neravnovesju Starlingovih sil v sistemskih in v splahnihčnih kapilarah – povečanemu hidrostatskemu tlaku zaradi portalne hipertenzije in zmanjšanemu onkotskemu tlaku zaradi znižane koncentracije albuminov v serumu bolnikov z jetrno cirozo. Posledično pride do bega tekočine iz ožilja v intersticijski prostor (1). Kasnejše raziskave so pokazale, da imajo bolniki z jetrno cirozo in ascitesom pomembne motnje v obtoku, ki se kažejo z zmanjšanim sistemskim žilnim uporom in znižanjem arterijskega tlaka, nenormalno razporeditvijo krvnega volumna z zmanjšanim krožečim volumenom krvi ter s spodbujenimi vazokonstriktorskimi in antinatriuretičnimi mehanizmi (sistem renin-angiotenzin-aldosteron in simpatični živčni sistem) (2,3). Pri nekaterih jetrnih bolnikih so motnje v obtoku tako izrazite, da privedejo do resno okrnjene funkcije ledvic, kar označujemo kot hepatorenalni sindrom (3,4). Že v preteklosti so bolnike z napredovalo jetrno cirozo in ascitesom zdravili z infuzijami albuminov (5). V zadnjem desetletju so raziskave potrdile varnost zdravljenja obilnega ascitesa s popolno paracentezo in nadomestitvijo albuminov (6). Visoki stroški in omejena dostopnost zahtevajo razmislek o smotrnosti in mestu tovrstnega nadomestnega zdravljenja (7).

### **Patogeneza ascitesa in ledvične odpovedi pri bolniku s cirozo: vloga motene hemodinamike**

Poleg zadrževanja soli, ki je glavni dejavnik nastanka ascitesa pri bolnikih z jetrno cirozo, imajo tovrstni bolniki tudi zmanjšano sposobnost izločanja vode, kar vodi do dilucijske hiponatremije in vazokonstrikcije v ledvicah. Izrazita ledvična vazokonstrikcija pripelje do nastanka akutne ledvične odpovedi, t. i. hepatorenalnega sindroma (4). Raziskave zadnjih dveh desetletij so pokazale, da so pri bolnikih s cirozo vzrok nabiranju ascitesa in nastanku ledvične odpovedi motnje v hemodinamiki (8–10). Kažejo se z zmanjšanim sistemskim žilnim uporom, arterijsko hipotenzijo in povečanim minutnim volumnom srca. Skupni volumen krvi pri cirotikih v primerjavi z zdravimi ni zmanjšan, kot so menili pred desetletji, ampak je močno zvečan. Zmanjšanje skupnega sistema žilnega upora je posledica izrazite vazodilatacije v področju splahnika, medtem ko je žilni upor v področju ledvic, mišic in celo možganov povečan (8–10). Natančni mehanizmi, ki vodijo do nastanka splahnlične vazodilatacije, niso povsem pojasnjeni. Kaže, da se v pogojih portalne hipertenzije v področju splahnličnega žilja poveča lokalno izločanje vazodilatacijskih snovi, npr. dušikovega oksida in vazodilatacijskih peptidov (11,12). Zaradi splahnlične vazodilatacije pride do nenormalne razporeditve volumna krvi z zmanjšanim pretokom skozi srce, pljuča in osrednje arterije. To zaznajo arterijski baroreceptorji, ki sprožijo povečano izločanje vazokonstriktorskih in antinatriuretičnih snovi (npr. renina in vazopresina – antidiuretskega hormona), kar vodi po eni strani v zadrževanje soli, po drugi pa v zadrževanje vode v telesu (10). Tekočina se nabira predvsem v peritonealni votlini, ker je zaradi portalne hipertenzije filtracijska razlika tlakov v tem področju največja (13). Tudi hepatorenalni sindrom je patogenetsko povezan s sistemskimi motnjami obtoka – neozmotsko povečano izločanje vazopresina – antidiuretskega hormona povzroči konstrikcijo ledvičnega ožilja in zmanjšan pretok skozi ledvici. Ledvična odpoved v sklopu jetrne ciroze je zelo nevarna, ker močno poslabša napoved izida kronične jetrne bolezni (4).

### **Vloga albuminov pri zdravljenju ascitesa in ledvične odpovedi**

Infuzije albuminov uporabljamo z dvojnimi namenoma: zmanjšati tvorbo ascitesa in edemov s tem, ko zvečamo onkotski tlak v mikrocirkulaciji, in izboljšati delovanje obtoka in ledvic s tem, ko povečamo krožeči volumen krvi (5). V patofizioloških raziskavah z večdnevnimi infuzijami albuminov kljub povečanju koncentracije albuminov v serumu in normaliziranju onkotskega tlaka niso uspeli zaustaviti tvorbe ascitesa (14). S tem so dokazali, da znižan onkotski tlak v obtoku ni odločilni dejavnik nastanka ascitesa pri bolnikih z jetrno cirozo.

Z raziskavami so proučevali tudi, kako uspešna so različna sredstva pri povečanju krožečega volumna krvi in s tem pri izboljšanju delovanja ledvic bolnikov z jetrno cirozo. V klinični praksi največ uporabljamo albumine, ker imajo večji onkotski potencial in daljši razpolovni čas kot sintetični nadomestki plazme (15). Ugotovili so, da z infuzijo albuminov res povečamo volumen krvi in zmanjšamo dejavnost sistemskih vazokonstriktorskih in antinatriuretičnih sistemov, kar ugodno vpliva na pretok skozi ledvice in na glomerulno filtracijo. Vendar se ugodni učinek omejuje le na tiste jetrne bolnike, ki imajo še ohranjeno ali le blago zmanjšano ledvično funkcijo, medtem ko pri bolnikih z ledvično odpovedjo težje stopnje pravega učinka ni (16–18). Kaže sicer, da z infuzijami albuminov zavremo antinatriuretični učinek sistema renin-angiotenzin-aldosteron, kar nekoliko poveča natriuretični učinek diuretikov (19). Vendar je ugodni učinek klinično premalo izražen, da bi opravičeval tovrstno kombinirano zdravljenje.

Rezultati kliničnih raziskav torej kažejo, da samo z albumini pri bolnikih z jetrno cirozo ne uspemo pozdraviti obtočnih motenj in izboljšati ledvičnega delovanja. Menili so, da je morda vzrok v naglem prehodu albuminov iz žilnega prostora v intersticijsko tkivo, kar naj bi preprečilo izdatnejše povečanje celotnega plazminega volumna (20). Vendar se zdi ta razlaga netočna, ker tudi s trajno infuzijo albuminov ne pride do izboljšanja motene hemodinamike (16). Kaže, da so hemodinamske motnje predvsem posledica izjemne vazodilatacije v splahnličnem obtoku in da samo z dodatnim volumnom plazme ne moremo povečati krožečega volumna krvi (21). Temu v prid govori dejstvo, da nam v zadnjem času uspe izboljšati hemodinamiko in ledvično delovanje s kombiniranim zdravljenjem z vazokonstriktorskimi zdravili in albumini (22).

### **Vloga albuminov pri preprečevanju hemodinamskih zapletov in ledvične odpovedi pri jetrnih bolnikih z ascitesom**

Spremembe v hemodinamiki, ki vplivajo na zmanjšanje krožečega volumna krvi in s tem na ledvično delovanje pri cirotičnih bolnikih z ascitesom, niso nespremenljiva motnja. Na njihovo poslabšanje najbolj vplivata dve okoliščini: razbremenilna paracenteza velike količine ascitesa in spontani bakterijski peritonitis, ki je pogost infektivni zaplet pri bolnikih z ascitesom.

Po odstranitvi velike količine tekočine pri ascitesu pride do spodbude sistemskih vazokonstriktorskih in antinatriuretičnih mehanizmov, kar se odrazi v zmanjšanem pretoku skozi ledvica in zadrževanju vode v telesu s posledično ledvično odpovedjo in dilucijsko hiponatremijo (6,23,24). Oba zapleta, ki sta povezana z veliko smrtnostjo, uspešno preprečimo z infuzijo albuminov, s katero povečamo volumen plazme. Ob obilnejši paracentezi z odstranitvijo več kot 5 L ascitesa vedno dodamo **8 g albuminov na vsak liter odstranjenega ascitesa** (6,23,24).

Drugi zaplet, ki močno poslabša že sicer moten obtok pri bolniku z jetrno cirozo in ascitesom, je spontani bakterijski peritonitis. To je spontana okužba ascitesa z intestinalnimi bakterijami, ki s translokacijo preidejo črevesno steno (25). Ob okužbi se v ascitesu in plazmi poveča količina vazodilatacijskih citokinov. Antibiotično zdravljenje okužbe ne vpliva na hemodinamske motnje, zato je smrtnost bolnikov kljub tovrstnemu zdravljenju velika (26,27). Kaže, da infuzija albuminov (**1,5 g/kg telesne teže ob postavitvi diagnoze spontani bakterijski peritonitis in 1 g/kg po dveh dneh**) v kombinaciji z običajnim antibiotičnim zdravljenjem prepreči nastanek hemodinamskih zapletov in ledvične odpovedi ter izboljša napoved izida zapleta (28).

### **Vloga albuminov pri zdravljenju hepatorenalnega sindroma**

Hepatorenalni sindrom je skrajni izraz hemodinamskih motenj pri bolniku z jetrno cirozo in ascitesom (4,9,10). Za ta zaplet so značilni znižan srednji arterijski tlak, izrazito povečana dejavnost vazokonstriktorskih mehanizmov (renin-angiotenzin in simpatični živčni sistem, antidiuretski hormon in endotelin) ter vazokonstrikcija v vseh delih telesa, razen v področju prebavil. Vazokonstrikcija v ledvicah povzroči oligurično ledvično odpoved. S povečanjem volumna plazme z albumini je sicer mogoče doseči izboljšanje hemodinamskih kazalcev, toda povečanje ledvičnega pretoka in glomerulne filtracije je klinično nepomembno (4,29). Podobno nezadovoljiv je učinek, če hepatorenalni sindrom zdravimo samo z vazokonstriktorskimi zdravili (ornipresin, midodrin, terlipresin) (4,29–31). Klinične raziskave zadnjih let pa so pokazale, da s kombinacijo vazokonstrikcije z vazopresinskimi analogi in povečanja volumna plazme z albumini dosežemo dolgotrajno izboljšanje hemodinamike in s tem ledvičnega

delovanja. **Prvi dan uporabimo albumin v odmerku 1 g/kg telesne teže, v naslednjih dneh pa 20–50 g dnevno;** istočasno bolnik prejema enega od vazokonstriktorskih zdravil (22,32).

### **Sklep**

Čeprav je zdravljenje zapletov napredovale jetrne bolezni z infuzijami albuminov precej razširjeno, je klinični učinek tovrstnega zdravljenja nepomemben in se omejuje na bolnike, pri katerih je uspešno tudi običajno konvencionalno zdravljenje. Indikacije za zdravljenje z albumini je zato potrebno zožiti in zdraviti le tiste skupine bolnikov, pri katerih je po rezultatih kliničnih raziskav tovrstno zdravljenje nedvomno učinkovito. Sedaj so to bolniki z razbremenilno punkcijo velikega volumna ascitesa in bolniki s spontanim bakterijskim peritonitisom. Z infuzijo albuminov pri obeh skupinah bolnikov preprečimo nastanek hemodinamskih motenj in odpovedi ledvic. Ko pa hemodinamske motnje nastopijo, jih samo z albumini ne moremo več pozdraviti. V takem primeru učinkovito normaliziramo hemodinamiko in izboljšamo ledvično delovanje s hkratnim zdravljenjem z albumini in vazokonstriktorskimi zdravili.

## LITERATURA

1. Witte MH, Witte CL, Dumont AE. Progress in liver disease: physiological factors involved in the causation of cirrhotic ascites. *Gastroenterology* 1971; 61: 742–50.
2. Abelman WH. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: A historical perspective. *Hepatology* 1994; 20: 1356–8.
3. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164–76.
4. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1819–27.
5. Runyon BA. Historical aspects of treatment of patients with cirrhosis and ascites. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 163–75.
6. Arroyo V, Sort P, Gines P, Planas R. Treatment of ascites by paracentesis. In: Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW, eds. *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease*. Malden: Blackwell Publishing, 2005; 463–79.
7. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317: 235–40.
8. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8: 1151–7.
9. Schrier RW, Neiderberger M, Weigert A, Gines P. Peripheral arterial vasodilation: determinant of functional spectrum of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 14–22.
10. Gines P, Schrier RW. The arterial vasodilation hypothesis of ascites formation. In: Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW, eds. *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease*. Malden: Blackwell Publishing, 2005; 411–30.
11. Martin PY, Gines P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of haemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 533–41.
12. Bosch J, Garcia-Pagan JC. The splanchnic circulation in cirrhosis. In: Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW, eds. *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease*. Malden: Blackwell Publishing, 2005; 330–50.
13. Harris NR, Granger N. Alterations of hepatic and splanchnic microvascular exchange in cirrhosis: local factors in the formation of ascites. In: Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW, eds. *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease*. Malden: Blackwell Publishing, 2005; 351–64.
14. Wilkinson P, Sherlock S. The effect of repeated albumin infusions in patients with cirrhosis. *Lancet* 1962; ii: 1125–9.
15. Roberts JS, Bratton SL. Colloid volume expanders. Problems, pitfalls and possibilities. *Drugs* 1998; 55: 621–30.
16. McCloy RM, Baldus WP, Maher FT, Summerskill WHJ. Effects of changing plasma volume, serum albumin concentration, and plasma osmolality on renal function in cirrhosis. *Gastroenterology* 1967; 53: 229–39.
17. Wong PY, Carroll RE, Lipinsky TL, Capone RR. Studies on renin-angiotensin-aldosterone system in patients with cirrhosis and ascites: effect of saline and albumin infusion. *Gastroenterology* 1979; 77: 1171–6.
18. Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996; 23: 264–73.
19. Gentilini P, Cassini-Raggi V, DiFiori G, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized controlled trial. *J Hepatol* 1999; 30: 639–45.
20. Henriksen JH, Winkeir K. Transvascular escape rate of albumin in cirrhosis, and its possible role in the formation of ascites. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12: 877–84.
21. Moller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Effect of volume expansion on systemic hemodynamics and central and arterial blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology* 1995; 109: 1917–25.
22. Uriz J, Gines P, Carenas A, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000; 33: 43–8.
23. Gines P, Tito LI, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 84: 1492–502.
24. Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996; 111: 1002–10.
25. Navasa M, Rimola A, Rodes J. Bacterial infections in liver disease. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 323–33.
26. Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994; 20: 1495–501.
27. Navasa M, Follo A, Filella X, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998; 20: 819–20.
28. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341: 403–9.
29. Arroyo V, Bataller R, Guevara M. Treatment of hepatorenal syndrome. In: Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW, eds. *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease*. Malden: Blackwell Publishing, 2005; 492–510.

30. Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002; 122: 923–30.
31. Angeli P, Volpin R, Piovani D, et al. Acute effects of the oral administration of midodrine, an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998; 28: 937–43.
32. Ortega R, Gines P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective nonrandomized study. *Hepatology* 2002; 36: 941–8.