

ΔΑ
610
Α
ΠΑΠ 558

ΑΠΟ ΤΟΝ ΤΟΜΕΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ GEORGETOWN MEDICAL CENTER
ΟΥΑΣΙΝΓΚΤΟΝ Η.Π.Α
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Ο ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ PHILIP CALCAGNO
ΚΑΙ ΑΠΟ ΤΟΝ ΤΟΜΕΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝ/ΜΙΟΥ
ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

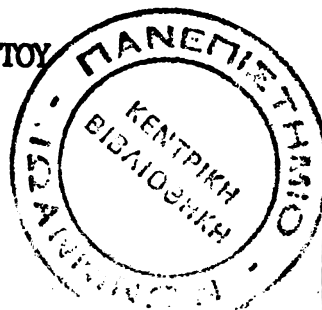
336

• Η ΑΙΜΟΠΡΟΣΡΟΦΗΣΗ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΤΟΥ ΗΠΑΤΙΚΟΥ ΚΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗΣ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΑ

Σταμάτης
5.2. 59/5-11-85

ΑΠΟ ΤΗΝ: ΖΩΗ Α. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ-ΚΟΥΛΟΥΜΠΗ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ - ΝΕΦΡΟΛΟΓΟΣ
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΜΟΝΙΜΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΓΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΑ
ΠΟΥ ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΤΟΥ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



ΕΠΙΣΤΟΛΗ ΑΡΙΘΜΟΣ 1002
ΣΤΗΝ ΠΡΟΕΔΡΟ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ
ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΑΠΟ ΤΟΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗ ΚΑΙ
ΥΠΟΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΟ ΤΟΥ
ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ
ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

1002 / 543



" Η 'εγκρισις διδακτορικής διατριβής υπό του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλοῖ την αποδοχήν των γνωμών του συγγραφέως".

(Νόμος 5343/1932, 'άρθρον 202, παράγραφος 2).



Π Ε Ρ Ι Ε Χ Ο Μ Ε Ν Α

	ΣΕΛΙΔΑ
Α. ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
Β. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	3
Γ. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	6
1. Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΤΕΧΝΙΚΗΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΠΡΟΣΡΟΦΗΣΗΣ	6
2. ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΕΝΕΡΓΟΥ ΑΝΘΡΑΚΑ	8
3. ΠΟΛΥΜΕΡΗ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΑΝ ΠΕΡΙΒΛΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΑΚΑ-ΤΥΠΟΙ ΣΥΣΚΕΥΩΝ ΑΙΜΟΠΡΟΣΡΟΦΗΣΗΣ	9
4. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΑΙΜΟΠΡΟΣΡΟΦΗΣΗΣ: ΒΑΣΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ	11
5. ΧΡΗΣΕΙΣ ΑΙΜΟΠΡΟΣΡΟΦΗΣΗΣ	14
Δ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ	20
2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	24
α. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ	24
β. ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ	28
γ. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	29
3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	30
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	45
Ε. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	
1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ	49
2. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ	52
ΣΤ. ΣΧΕΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ - ΠΙΝΑΚΕΣ	55
Ζ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	74

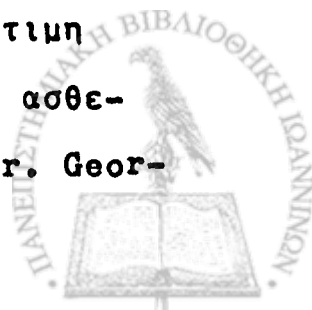


Α. Π Ρ Ο Λ Ο Γ Ο Σ

Η αλματώδης εξέλιξη του κλάδου της Νεφρολογίας τα τελευταία 20 χρόνια είναι πραγματικά εντυπωσιακή. Η ανακάλυψη της εξωσωματικής μεθόδου, όπως είναι η αιμοδιάλυση, ως ένας τρόπος απομάκρυνσης από το αίμα διάφορων τοξικών ουσιών, άνοιξε καινούργιους ορίζοντες στη θεραπευτική αγωγή αρρώστων με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Στη συνέχεια η μέθοδος της αιμοδιάλυσης επεκτάθηκε στη θεραπεία αρρώστων με βαριά δηλητηρίαση με φάρμακα, αλλά γρήγορα αποδείχθηκε ότι δεν είναι αποτελεσματική στην απομάκρυνση από το αίμα τοξικών ουσιών που είναι λιποδιαλυτές και που έχουν μεγάλη συγγένεια με τις πρωτεΐνες του ορού. Αυτό οδήγησε στην αναζήτηση διάφορων προσροφητικών μέσων που να έχουν αυτή την ιδιότητα και έτσι ανακαλύφθηκε και αναπτύχθηκε η μέθοδος της αιμοπροσρόφησης.

Το Νεφρολογικό τμήμα του Πανεπιστημίου Georgetown Medical Center στην Ουάσινγκτον, Η.Π.Α. έχει αφιερώσει σημαντικό μέρος της ερευνητικής του δραστηριότητας στην εφαρμογή της αιμοπροσρόφησης σε αρρώστους με βαριά δηλητηρίαση με φάρμακα καθώς και σε αρρώστους με ηπατικό κώμα. Οι πρωτοποριακές αυτές έρευνες έχουν υποκινήσει και ζωντανέψει το ενδιαφέρον άλλων ερευνητών στην επιτυχή χρήση της αιμοπροσρόφησης σε αρρώστους που διαφορετικά θα είχαν κακή πρόγνωση.

Αυτή η εργασία δεν θα γινόταν χωρίς την πολύτιμη βοήθεια των συναδέλφων μας στη θεραπεία αυτών των ασθενών. Ιδιαίτερα θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τους Dr. Geor-



ge Schreiner, Dr. Michael Gelfand, Dr. James Knerpshield και Dr. James Winchester για τις πολύτιμες συμβουλές και τη συνεργασία τους στην εφαρμογή της τεχνικής και την προσαρμογή της στα παιδιά. Επίσης θέλουμε να εκφράσουμε τη βαθιά μας εκτίμηση στις αδελφές της Παιδιατρικής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού για την αφοσίωση και την επιδεξιότητα τους στη φροντίδα των αρρώστων μέρα και νύχτα. Στον αξιότιμο κ. Λαπατσάνη, Καθηγητή της Παιδιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, θα θέλαμε να εκφράσουμε τις άπειρες ευχαριστίες μας για το ενδιαφέρον του και τις πολύτιμες συμβουλές που μας έδωσε για τη σωστή παρουσίαση του κειμένου.

Στη μεταφορά του κειμένου στα Ελληνικά βοήθησε ο Δημήτρης Μπούμπας και τον ευχαριστούμε γι' αυτό. Τέλος θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τη γραμματέα μας κ. Barbara Runner για τη δακτυλογράφηση του αγγλικού κειμένου και την καλή μας φίλη κ. Ευδοξία Cutler για τη δακτυλογράφηση του κειμένου στα ελληνικά.



B. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αιμοπροσρόφηση είναι το πέρασμα του αίματος μέσα από ποικίλα προσροφητικά μέσα, όπως είναι ο άνθρακας και οι ρητίνες, με σκοπό την απομάκρυνση τοξικών ενώσεων από το κυκλοφορικό σύστημα. Έχει χρησιμοποιηθεί μέχρι τώρα πειραματικά ή θεραπευτικά για τη θεραπεία της ουραιμίας^{10-15, 38, 46, 78, 82, 92, 99}, της δηλητηρίασης από φάρμακα ή άλλες ουσίες^{24, 25, 34, 45, 58, 67, 70, 71, 88, 101}, του ηπατικού κώματος και της ηπατικής ανεπάρκειας^{11, 17, 20, 32, 37, 54} και για την αύξηση της κάθαρσης ποικίλων άλλων επιβλαβών ενώσεων^{47, 57}.

Η θνησιμότητα της ηπατικής ανεπάρκειας και της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (κώμα IV σταδίου) σε παιδιά ηλικίας μικρότερης από 15 χρόνια ανέρχεται σε 60% - 70%.⁸⁰ Παρά τη σοβαρότητα αυτού του προβλήματος, δεν υπάρχει απόλυτα ικανοποιητική υποστηρικτική θεραπεία γι' αυτούς τους ασθενείς αν και έχουν δοκιμασθεί πολλά θεραπευτικά μέσα. Η μείωση της αμμωνίας του αίματος, η μείωση της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας, η χορήγηση αμινών²¹, η διδρθωση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών και η πρόληψη ή θεραπεία των λοιμώξεων^{2, 22} δεν απέδωσαν τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Επίσης οι προσπάθειες για θεραπεία της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας με τη βοήθεια της αιμοπροσρόφησης από cuprophane ή cellophane, ή με τη χρησιμοποίηση αφαιμαξομεταγγίσεων ή τέλος με τη σύζευξη της κυκλοφορίας του αίματος των ασθενών με ζώα δεν άλλαξαν καθόλου την πρόγνωση^{33, 52}.

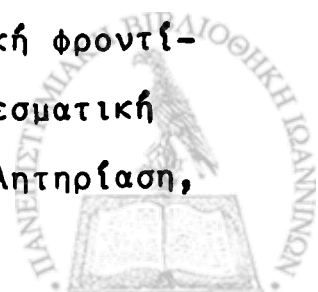
Αν και η αναγεννητική ικανότητα του ήπατος είναι με-



γάλη, οι περισσότεροι ασθενείς με ηπατικό κώμα πεθαίνουν από τις καρδιαγγειακές και πνευμονικές επιπλοκές και από τις λοιμώξεις πριν προλάβει να αναγεννηθεί το ήπαρ. Η διόρθωση των μεταβολικών διαταραχών που συνοδεύουν το ηπατικό κώμα μπορεί να δώσει στο ήπαρ τον απαιτούμενο χρόνο για να αναγεννηθεί. Πρόσφατα εφαρμόσθηκε η αιμοπροσρόφηση σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και είχε ποικίλα αποτελέσματα 20, 32, 37, 54. Στα παιδιά όμως η εμπειρία που υπάρχει από τη χρησιμοποίηση της αιμοπροσρόφησης στη θεραπεία του ηπατικού κώματος είναι πολύ περιορισμένη.

Η δηλητηρίαση των παιδιών με φάρμακα ή άλλες τοξικές ουσίες που παίρνουν είτε από πρόθεση είτε από άγνοια είναι ένα πρόβλημα που διαρκώς επιτείνεται. Τα παιδιά και οι έφηβοι είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς και είναι υπεύθυνοι για 2 εκατομμύρια περίπου δηλητηριάσεις με 400 θανάτους κάθε χρόνο στις Η.Π.Α. Στα παιδιά, το 74% όλων των δηλητηριάσεων οφείλεται στη λήψη φαρμάκων που δεν είναι κρυμμένα και μόνο 26% στη λήψη φαρμάκων που οι γονείς φρόντισαν να κρύψουν⁴. Αν και η συντριπτική πλειοψηφία αυτών των αρρώστων μπορεί να θεραπευτεί με συντηρητικά μέσα, η θνησιμότητα για τους αρρώστους που φθάνουν στο Νοσοκομείο σε βαθύ κώμα (Στάδιο IV) ή που πέφτουν αργότερα μετά την εισαγωγή τους σε κώμα παραμένει υπερβολικά ψηλή.

Σ' αυτούς τους αρρώστους η θνησιμότητα κυμαίνεται μεταξύ 5% ⁶⁰ και 38% ⁵ παρ' όλη την εξαιρετική ιατρική φροντίδα. Η αιμοπροσρόφηση αποδείχθηκε ότι είναι αποτελεσματική για τη θεραπεία αρρώστων με βαριά φαρμακευτική δηλητηρίαση,



με την προϋπόθεση ότι τα φάρμακα αυτά έχουν ορισμένες ιδιότητες, όπως είναι η ψηλή συγγένεια με τις πρωτεΐνες, η μικρή υδατοδιαλυτότητα και η περιορισμένη διάχυση στο νερό του πλάσματος. Η επανειλημμένη χρησιμοποίηση αυτής της μεθόδου θα πρέπει να αφαιρεί μεγάλη ποσότητα της ουσίας σε μικρό χρονικό διάστημα, να μειώνει τη διάρκεια του κώματος και τον κίνδυνο των πνευμονικών επιπλοκών και να προλαβαίνει αντίδραστική αύξηση (τεβουήδ) της συγκέντρωσης των υοσιών που αφαιρούνται.

Αν και η αιμοπροσρόφηση με άνθρακα είναι πολύ σημαντικό θεραπευτικό μέσο για τη θεραπεία πολλών νόσων, η χρήση της στα παιδιά είναι περιορισμένη. Ένας από τους λόγους είναι ο μεγάλος νεκρός χώρος των συσκευών που κυκλοφορούν στο εμπόριο, που καθιστά δύσκολη τη χρήση τους σε παιδιά στα οποία ο όγκος αίματος είναι μικρότερος των ενηλίκων.

Σ' αυτή την εργασία περιγράφεται η επιτυχής χρησιμοποίηση της αιμοπροσρόφησης στη θεραπεία οχτώ παιδιών με βαρύ ηπατικό κώμα ή βαριά δηλητηρίαση με φάρμακα. Στην πραγματικότητα, αυτή η εργασία αποτελεί την πρώτη προσπάθεια και εμπειρία στις Η.Π.Α. για τη θεραπεία τεσσάρων παιδιών με ηπατική εγκεφαλοπάθεια με αυτή τη μέθοδο.



Γ. Γ Ε Ν Ι Κ Ο Μ Ε Ρ Ο Σ

1. Η εξέλιξη της τεχνικής της αιμοπροσρόφησης

Η πρόοδος της Ιατρικής επιστήμης ακολουθεί συχνά πολύπλοκους δρόμους, εξερευνώντας μερικές φορές παραπλανητικά ή ακόμη άσχετα πεδία έρευνας πριν τελικά προσεγγίσει σε πρακτικές θεραπευτικές μεθόδους. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η εξέλιξη της αιμοπροσρόφησης και η εφαρμογή της στην κλινική ιατρική.

Η χρήση διάφορων προσροφητικών μέσων, και ιδίως του άνθρακα, ως θεραπευτικά βοηθήματα χρονολογείται από τους αρχαίους χρόνους, ιδίως στην Αρχαία Ελλάδα και στην Κίνα. Η ιδέα όμως της εφαρμογής τους στην αιμοπροσρόφηση εξερευνήθηκε αρχικά το 1948 από τους Muirhead και Reid⁶⁴ οι οποίοι χρησιμοποίησαν αιμοπροσρόφηση με ρητίνες σε πειραματόζωα και απέδειξαν ότι η ρητίνη έχει την ιδιότητα να απομακρύνει διάφορες τοξίνες από το αίμα. Το 1958 ο Schreiner⁷⁵ προσπάθησε να εφαρμόσει αυτή τη μέθοδο στην κλινική πράξη κάνοντας αιμοπροσρόφηση σ'έναν ασθενή με δηλητηρίαση από πεντοβαρβιτάλη, όπου χρησιμοποίησε μια στήλη που περιείχε ρητίνη ανταλλαγής ιόντων⁵⁸. Η τροποποίηση της μεθόδου αυτής από τον Schreiner δεν έγινε γενικά αποδεκτή επειδή συνοδευόταν από αρκετά σοβαρές επιπλοκές λόγω της ασυμβατότητας της στήλης αιμοπροσρόφησης με το αίμα του ασθενή. Έτσι άρχισε η επίμονη αναζήτηση ενός υλικού που να έχει προσροφητική ιδιότητα και βιοσυμβατότητα ώστε να καταστήσει την αιμοπροσρόφηση πιο ασφαλή.

Για πρώτη φορά το 1964 οι Yatzidis et al¹⁰⁰ απέδειξαν

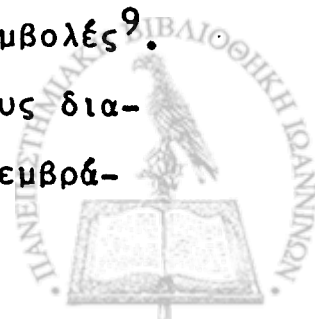


δτι η αιμοπροσρόφηση μέσα από κοκκία ενεργού άνθρακα χωρίς περίβλημα είχε σαν αποτέλεσμα την απομάκρυνση αρκετών μεταβολιτών της ουρίας από ζώα και ουραιμικούς αρρώστους, καθώς και την απομάκρυνση εξωγενών τοξίνων όπως τα βαρβιτουρικά, ακετύλ σαλικυλικό οξύ και γλουταϊθιμίδη. Ο ίδιος ερευνητής ένα χρόνο αργότερα δημοσίευσε την επιτυχή θεραπεία δύο αρρώστων με δηλητηρίαση από βαρβιτουρικά χρησιμοποιώντας μια στήλη που περιείχε 300 gr ενεργού άνθρακα χωρίς περίβλημα.¹⁰¹

Και οι δύο άρρωστοι απέκτεισαν τις αισθήσεις τους ύστερα από 3-5 συνεδρίες αιμοπροσρόφησης που η κάθε μία διαρκούσε επί μία ώρα. Η μέθοδος αυτή είχε ελάχιστες επιπλοκές, εκτός από την ελάττωση των αιμοπεταλίων και των παραγόντων πήξης. Οι μελέτες του Yatzidis ανανέωσαν το ενδιαφέρον για την εφαρμογή

της αιμοπροσρόφησης με άνθρακα. Όμως η παραπέρα χρησιμοποίηση της αιμοπροσρόφησης με αυτά τα όχι καλά πλυμένα κοκκία άνθρακα χωρίς περίβλημα σταμάτησε επειδή συχνά παρατηρούνταν ασυμβατότητα με τα έμμορφα στοιχεία του αίματος και εμβολές από σωματίδια άνθρακα²⁶.

Στη συνέχεια έγιναν πολλές προσπάθειες με σκοπό να αυξήσουν τη βιοσυμβατότητα της μεθόδου και να τοποθετηθούν τα κοκκία σε τέτοια θέση μέσα στη συσκευή ώστε να αποφεύγονται οι εμβολές. Ο Chang, συνέχισε τις έρευνες βασισμένος στα επιτεύγματα του Yatzidis και με μια πολύ πρωτοπορα εργασία έδειξε ότι ο ενεργός άνθρακας μπορεί να περιβληθεί με μικροσκοπικά περιβλήματα από αλβουμίνη ή κολλοειδή αλβουμίνη (συσκευή ACAC) και έτσι να προληφθούν οι εμβολές⁹. Ταυτόχρονα το περίβλημα αυτό δίνει τη δυνατότητα στους διαλυτούς μεταβολιτές να περνούν από το αίμα μέσω της μεμβρά-



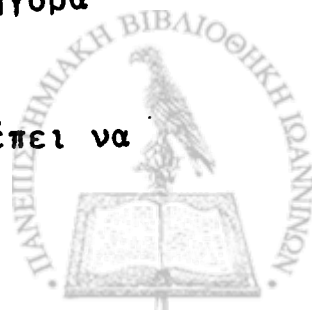
νης στο εσωτερικό και έτσι να δεσμεύονται από το προσροφητικό μέσο. Επιπλέον, η μεμβράνη του περιβλήματος, αν είναι συμβατή με το αίμα, αποτρέπει την άμεση επαφή των εμδρόφων συστατικών του αίματος με τον ενεργό άνθρακα και έτσι αποφεύγεται η απώλεια τους. Η σημαντική αυτή εργασία του Chang απέδειξε ότι η αιμαπροσρόφηση με άνθρακα, χρησιμοποιώντας τη συσκευή ACAC, είναι εξαιρετικά αποτελεσματική όχι μόνο για τη θεραπεία αρρώστων με δηλητηρίαση αλλά και για τη θεραπεία του ηπατικού κώματος και της ουραιμίας. Από τότε, διάφορα πολυμερή έχουν κατά καιρούς δοκιμασθεί σαν περιβλήματα του ενεργού άνθρακα, όλα με την ελπίδα ότι θα αυξήσουν τη βιοσυμβατότητά του και θα αποτρέψουν τις εμβολές.

2. Ιδιότητες του ενεργού άνθρακα

Ο ενεργός άνθρακας είναι ένα προσροφητικό μέσο με πάρα πολλούς πόρους και μεγάλη επιφάνεια. Παρασκευάζεται με φυσικές μεθόδους (αντίδραση με ατμό ή CO_2) ή χημικές μεθόδους (αντίδραση με χλωριούχο ψευδάργυρο). Τα σωματίδια του άνθρακα που σχηματίζονται μετά από αυτή την κατεργασία μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με το μέγεθός τους σε σωματίδια με μικρούς, μεσαίους ή μεγάλους πόρους, με ακτίνα που κυμαίνεται από μικρότερη από 20 \AA μέχρι μεγαλύτερη από 500 \AA αντίστοιχα⁹.

Όσο πιο μικρό είναι το σωματίδιο τόσο πιο γρήγορα φθάνει το προσροφητικό σύστημα σε ισορροπία.

Τα μεταβολικά προϊόντα ή οι τοξίνες που θα πρέπει να



απομακρυνθούν αρχικά διαχέονται εξωτερικά από το υγρό μέσο στο μόριο του άνθρακα. Στη συνέχεια διαχέονται εσωτερικά μέσω των μεγάλων πόρων στους μικρούς πόρους όπου και συντελείται η κυρίως προσρόφηση. Μερικοί από τους παράγοντες που επηρεάζουν την ταχύτητα της προσρόφησης είναι το μέγεθος των σωματιδίων του άνθρακα, η θερμοκρασία, το pH και η παρουσία άλλων συστατικών⁹.

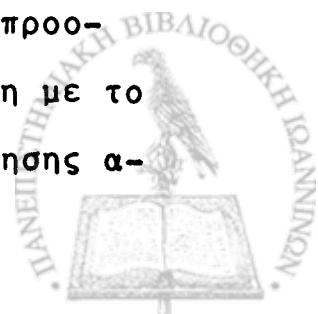
3. Πολυμερή που χρησιμοποιούνται σαν περίβλημα του άνθρακα - Τύποι συσκευών αιμοπροσρόφησης

Με την ανάπτυξη των πολυμερών και τη χρησιμοποίηση τους σαν περιβλημάτων των σωματιδίων του άνθρακα η αιμοπροσρόφηση στην κλινική πράξη έγινε πιο ασφαλής για αρρώστους με δηλητηρίαση. Πολλές τεχνικές υπάρχουν για την επένδυση του άνθρακα, όπως είναι αυτές που χρησιμοποιούν αλβουμίνη με νιτρική κυτταρίνη, ακρυλική υδροπηκτή και οξεική κυτταρίνη. Οι αντίστοιχες συσκευές που έχουν εξελιχθεί και κυκλοφορούν στην αγορά απεικονίζονται στον Πίνακα 1. Διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τον τύπο του άνθρακα που περιέχουν, το είδος των πολυμερών που χρησιμοποιούνται ως περίβλημα, και το πάχος της μεμβράνης. Η συσκευή ACAC του Chang περιέχει ενεργό άνθρακα με περίβλημα αλβουμίνης και κολλόδιο. Οι συσκευές Hemosorba και Nipro Hemocarbo περιέχουν σφαιρικό άνθρακα με περίβλημα από κολλόδιο αλλά διαφέρουν μεταξύ τους ως προς το πάχος της μεμβράνης. Οι συσκευές Hemosol³⁰, ⁸³ και Biotec Hemoperfusion System (HMAC)⁸³ χρησιμοποιούν ως περίβλημα διάφορους τύπους ακρυλικής υδροπη-



κτης και διαφέρουν ως προς το πάχος της μεμβράνης και της βιοσυμβατότητας της συσκευής. Η συσκευή Adsorba 300 C χρησιμοποιεί ένα καινούργιο είδος διαμορφωμένου άνθρακα με περίβλημα οξεικής κυτταρίνης^{40, 51}. Μία άλλη συσκευή που έχει κατασκευαστεί με μεγάλη επιτηδειότητα είναι το B-D Hemodetoxifier της εταιρίας Becton-Dickinson που περιέχει άνθρακα χωρίς περίβλημα^{42, 48}. Σ' αυτό το σύστημα μικρά ενεργοποιημένα κοκκία άνθρακα προσηλώνονται σε μια λεπτή στοιβάδα χλωροθειϊκού πολυαιθυλενίου που στη συνέχεια τυλίγεται σ' ένα σωλήνα⁴⁸. Είναι η μόνη συσκευή που κυκλοφορεί στην αγορά που περιέχει άνθρακα χωρίς περίβλημα και θεωρείται ασφαλής γιατί είναι κατασκευασμένη με τέτοιο τρόπο ώστε να αποφεύγονται οι εμβολές με κοκκία άνθρακα.

Όλα αυτά τα παραπάνω συστήματα έχουν σαν αποτέλεσμα να ελαχιστοποιούνται οι εμβολές. Δυστυχώς το περίβλημα του άνθρακα μπορεί να ελαττώσει την προσρόφηση του φαρμάκου και την κάθαρση του από το αίμα. Ο βαθμός της ελάττωσης εξαρτάται από το μοριακό βάρος της ουσίας, το πάχος και τη διαβατότητα του περιβλήματος από πολυμερές και τη βιοσυμβατότητα της επιφάνειας του περιβλήματος²⁷. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι ο ρυθμός της προσρόφησης μέσω του περιβλήματος από πολυμερές είναι πολύ μεγαλύτερος για ενώσεις χαμηλού μοριακού βάρους, δείχνοντας έτσι ότι για ενώσεις μεγάλου μοριακού βάρους η μειωμένη προσροφητική ικανότητα του άνθρακα οφείλεται στη δυσχέρεια της διόδου της ουσίας μέσα από το περίβλημα από πολυμερές²⁷ (Σχ. 1). Επιπλέον κατά τη διάρκεια της αιμοπροσρόφησης παρατηρείται μια προοδευτική μείωση στην κάθαρση των φαρμάκων σε συνάρτηση με το χρόνο που οφείλεται στην κατάληψη των θέσεων προσρόφησης α-



πό άλλες ουσίες του αίματος.

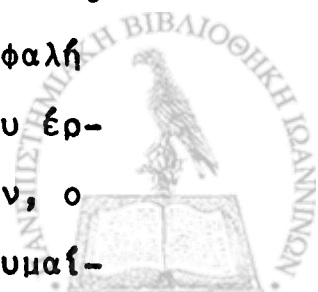
Εκτός από τον άνθρακα, υπάρχουν και άλλα προσροφητικά μέσα, όπως είναι ρητίνες πολυστερενίου χωρίς φορτίο και περίβλημα (Amberlite XAD-2 και το πιο αποτελεσματικό XAD-4) τα οποία αποδείχθηκαν χρήσιμα στην κλινική πράξη. Εξαιτίας της ειδικότητας τους για λιποδιαλυτές ουσίες και της μεγάλης ικανότητας τους για προσρόφηση και κάθαρση, είναι σε θέση να απομακρύνουν από το αίμα σχεδόν εξολοκλήρου λιποδιαλυτά φάρμακα αποφεύγοντας έτσι την προοδευτική μείωση με το χρόνο της κάθαρσης της στήλης. Τα υλικά αυτά υπερτερούν των άλλων όταν πρόκειται για την απομάκρυνση λιποδιαλυτών φαρμάκων από το αίμα.

4. Αξιολόγηση της μεθόδου αιμοπροσρόφησης :

Βασικά κριτήρια

Τα αποτελέσματα των ερευνών που έγιναν τα τελευταία 25 χρόνια πάνω στην τελειοποίηση των συσκευών αιμοπροσρόφησης βοήθησαν να ανανεωθεί το ενδιαφέρον για τη χρήση αυτής της μεθόδου στην απομάκρυνση εξωγενών και ενδογενών τοξίνων από το αίμα. Η πραγματοποίηση των αντικειμενικών σκοπών της αιμοπροσρόφησης προϋποθέτει ότι η μέθοδος αυτή ανταποκρίνεται σε ορισμένα βασικά κριτήρια, δηλαδή πρέπει να είναι ακίνδυνη, αποδοτική και αποτελεσματική.

Όσον αφορά την ασφάλεια της μεθόδου, οι περισσότερες συσκευές που κυκλοφορούν στο εμπόριο ανταποκρίνονται στις καθιερωμένες οδηγίες που έχουν διατυπωθεί για την ασφαλή χρήση των ενδοφλεβίων ορών καθώς και των συσκευών που έρχονται σ' επαφή με το κυκλοφορικό σύστημα. Επιπλέον, ο υπολειπόμενος όγκος αίματος στις διάφορες συσκευές κυμαί-



νεται μεταξύ 3-7 ml, οπότε δεν υπάρχει κίνδυνος ελάττωσης του αιματοκρίτη. Ίσως το κυριότερο πρόβλημα με ορισμένα είδη συσκευών αιμοπροσρόφησης είναι η κατακράτηση των αιμοπεταλίων από τη στήλη του άνθρακα, με αποτέλεσμα την πρόκληση θρομβοπενίας. Όπως θα συζητηθεί παρακάτω, η σοβαρότητα της θρομβοπενίας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον τύπο της στήλης που χρησιμοποιείται. Από όλα τα συστήματα αιμοπροσρόφησης που υπάρχουν έως τώρα οι πιο βιοσυμβατές συσκευές είναι: α. η συσκευή του Chang¹² (ενεργός άνθρακας με περίβλημα αλβουμίνης και κολλόδιο, ACAC) και β. η συσκευή του Stefoni et al⁸³ (διαμορφωμένος ενεργός άνθρακας με περίβλημα από μεθακρυλική υδροπηκτική, "Biotec Hemoperfusion System, HMAC). Γενικά, η θρομβοπενία δεν προκαλεί πρόβλημα όταν η αιμοπροσρόφηση γίνεται σε αρρώστους με φαρμακευτική δηλητηρίαση. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι περισσότεροι από αυτούς τους αρρώστους είναι υγιείς πριν από την έναρξη της αιμοπροσρόφησης και στο ότι η διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής είναι περιορισμένη και συνήθως δεν υπερβαίνει τις 2-3 συνεδρίες αιμοπροσρόφησης. Αντίθετα, οι άρρωστοι με ηπατικό κώμα, συνήθως παρουσιάζουν σοβαρές επιπλοκές λόγω της θρομβοπενίας που επιδεινώνεται μετά την έναρξη της αιμοπροσρόφησης. Για να ξεπερασθεί αυτό το πρόβλημα, συνήθως δίνονται μεταγγίσεις αιμοπεταλίων και πλάσματος στο τέλος κάθε συνεδρίας αιμοπροσρόφησης.

Τα περισσότερα σχεδόν συστήματα αιμοπροσρόφησης που κυκλοφορούν στο εμπόριο είναι αρκετά αποδοτικά και γενικά η μέθοδος για τη χρήση τους είναι ευκολότερη από την αιμοδιάλυση. Υπάρχει βέβαια το πρόβλημα του ψηλού κόστους,



το οποίο όμως αντισταθμίζεται από τα ευεργετικά αποτελέσματα της θεραπείας. Είναι φανερό ότι στις περισσότερες περιπτώσεις σοβαρών δηλητηριάσεων με φάρμακα η αιμοπροσρόφηση προσφέρει την καλύτερη θεραπευτική αγωγή. Συγκρίνοντας την αιμοπροσρόφηση με άλλες μεθόδους απομάκρυνσης εξωγενών τοξίνων, π.χ. περιτοναϊκή διάλυση ή αιμοδιάλυση, προκύπτει ότι η αιμοπροσρόφηση πλεονεκτεί σημαντικά στο ότι φαίνεται να είναι δύο ως δέκα φορές πιο αποτελεσματική. Συμπληρωματικά, διάφορες μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα με βαριά δηλητηρίαση με βαρβιτουρικά απέδειξαν ότι η ανάνηψη από το κώμα ήταν σημαντικά ταχύτερη σε σύγκριση με άλλες μεθόδους⁶².

Για να θεωρηθεί η μέθοδος αποτελεσματική, πρέπει να αποδειχθεί ότι το σύστημα αιμοπροσρόφησης μπορεί να απομακρύνει από το αίμα διάφορα φάρμακα και τοξικές ουσίες. Οι διάφορες μελέτες που έχουν γίνει έως τώρα δείχνουν γενικά ότι από αυτή την άποψη η αιμοπροσρόφηση είναι αρκετά αποτελεσματική. Βέβαια υπάρχουν εξαιρέσεις, διότι η απομάκρυνση των φαρμάκων από το κυκλοφορικό σύστημα δεν είναι εφικτή σε όλες τις περιπτώσεις. Έτσι η αιμοπροσρόφηση δεν είναι αποτελεσματική στο να εξουδετερώνει δηλητηριάσεις από φάρμακα ταχείας δράσης, όπως είναι π.χ. το κυανιούχο άλας, ή δηλητηριάσεις από φάρμακα των οποίων ο ρυθμός της μεταβολικής τους απέκκρισης υπερβαίνει το ρυθμό απομάκρυνσης τους μέσω της αιμοπροσρόφησης²⁹. Συμπερασματικά, είναι γενικά αποδεκτό ότι με τις κατάλληλες συνθήκες η αιμοπροσρόφηση είναι αρκετά αποτελεσματική στο να απομακρύνει ένα μεγάλο αριθμό τοξικών φαρμάκων από το αίμα.

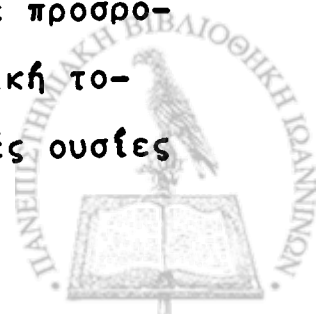


Τέλος, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι το απόλυτο κριτήριο για τη μέτρηση της αποτελεσματικότητας της αιμοπροσρόφησης στο ηπατικό κώμα πρέπει να είναι η επιβίωση του αρρώστου. Παρ'όλα αυτά, ένα άλλο κριτήριο με το οποίο μπορεί να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα είναι η ανάνηψη από το ηπατικό κώμα. Αν και η αιμοπροσρόφηση δεν αποκαθιστά σε φυσιολογικά επίπεδα τις διαταραγμένες ηπατικές λειτουργίες, έχει την ικανότητα να απομακρύνει τον άρρωστο από τον κίνδυνο του ηπατικού κώματος^{36, 37}. Αυτό είναι πολύ σημαντικό διότι η διατήρηση των αισθήσεων του αρρώστου και η διόρθωση των μεταβολικών διαταραχών που συνοδεύουν το κώμα μπορεί να δώσουν στο ήπαρ τον απαιτούμενο χρόνο για να μπορέσει να αναγεννηθεί.

5. Χρήσεις της αιμοπροσρόφησης

Η χρήση της αιμοπροσρόφησης για τη θεραπεία της δηλητηρίασης από φάρμακα καθώς και του ηπατικού κώματος και της ηπατικής ανεπάρκειας θα συζητηθεί εκτενώς παρακάτω στο κείμενο.

Τα τελευταία δέκα χρόνια έγιναν πολλές μελέτες και εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της αιμοπροσρόφησης στη θεραπεία της ουραιμίας. Η χρησιμοποίηση της αιμοπροσρόφησης στη θεραπεία της ουραιμίας είναι απόλυτα δικαιολογημένη αφού οι τοξικές ουσίες που είναι υπεύθυνες για την εμφάνιση του ουραιμικού συνδρόμου μπορούν να προσροφηθούν σε προσροφητικά μέσα όπως είναι ο άνθρακας. Αν και η "ουραιμική τοξίνη" παραμένει ακόμα αδιευκρίνιστη, μερικές διαλυτές ουσίες



ενοχοποιούνται για το ουραιμικό σύνδρομο και χρησιμοποιούνται για να εκτιμήσουν την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών μέσων που προδρίζονται να εξουδετερώσουν την ουραιμία. Το 1964 ο Yatziadis¹⁰⁰ απέδειξε για πρώτη φορά ότι η αιμοπροσρόφηση απομακρύνει τους "κλασικούς" δείκτες της ουραιμίας, όπως την κρεατινίνη το ουρικό οξύ, τις ινδόλες και τη γουανιδίνη. Στη συνέχεια, η αποτελεσματικότητα της αιμοπροσρόφησης στην απομάκρυνση αυτών των ουσιών επαληθεύθηκε σε πολλές άλλες μελέτες^{12, 78, 83, 94}. Οι διάφορες ουραιμικές ουσίες που θεωρούνται ότι είναι τοξικές στους αρρώστους με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και οι οποίες απομακρύνονται με την αιμοπροσρόφηση απεικονίζονται στον Πίνακα 2. Αν και η αιμοπροσρόφηση έχει τη δυνατότητα να απομακρύνει αποτελεσματικά από το αίμα τις περισσότερες από αυτές τις "τοξίνες", δεν διορθώνει απόλυτα τις μεταβολικές και ενδοκρινολογικές διαταραχές της ουραιμίας.

Πολυάριθμες δημοσιεύσεις έχουν δείξει ότι η αιμοπροσρόφηση αυτή καθαυτή δεν απομακρύνει την ουρία, τους ηλεκτρολύτες και το νερό. Πρόσφατα δημοσιεύτηκε μια συγκριτική μελέτη μεταξύ αιμοπροσρόφησης και αιμοδιάλυσης που χρησιμοποίησε συγκρίσιμες ροές αίματος¹⁵. Σ' αυτή τη δημοσίευση ανασκοπήθηκαν αρκετές εργασίες και αναλύθηκε η αποτελεσματικότητα της αιμοπροσρόφησης από άνθρακα για την απομάκρυνση των ποικίλων "τοξινών" της ουραιμίας. Αποδείχθηκε ότι η αιμοδιάλυση είναι πιο αποτελεσματική από την αιμοπροσρόφηση για την απομάκρυνση των ενώσεων της φαινόλης και των γουανιδινών. Και οι δύο μέθοδοι είναι το ίδιο αποτελεσματικές για την απομάκρυνση του ουρικού οξέως και ουσιών μέ-



σου μοριακού βάρους (ουραιμικές τοξίνες). Όσον αφορά την κάθαρση της κρεατίνης, ποικίλα αποτελέσματα ανακοινώθηκαν, αλλά φαίνεται ότι η αιμοπροσρόφηση υπερτερεί ελαφρά της αιμοδιάλυσης. Γι' αυτό οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι με τις σημερινές συσκευές αιμοπροσρόφησης, η αιμοπροσρόφηση δεν υπερτερεί της αιμοδιάλυσης για την απομάκρυνση των γνωστών ουραιμικών τοξινών. Επιπλέον οι επιπλοκές της αιμοπροσρόφησης είναι περισσότερες από αυτές της αιμοδιάλυσης. Πρέπει να τονισθεί όμως ότι ένα μεγάλο μέρος των κλινικών μελετών που έγιναν στο παρελθόν βασίζονταν στη χρήση ποικίλων συσκευών αιμοπροσρόφησης με διαφορετικά χαρακτηριστικά προσρόφησης και βιοσυμβατότητας. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 3, τα παλαιότερα μοντέλα συσκευών αιμοπροσρόφησης είχαν χαμηλότερες τιμές κάθαρσης των ουσιών μέσου μοριακού βάρους (middle molecules) του ουριακού οξέως και της κρεατίνινη καθώς και διαφορετική συμβατότητα αίματος. Για να γίνει η σωστή αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της αιμοπροσρόφησης στη θεραπεία της ουραιμίας, χρειάζεται να γίνει η διάκριση μεταξύ των αποτελεσμάτων που έχουν δημοσιευθεί χρησιμοποιώντας τις παλαιότερες συσκευές με αυτών που έχουν προκύψει από τη χρήση νεότερων και πιο αποτελεσματικών συσκευών αιμοπροσρόφησης.

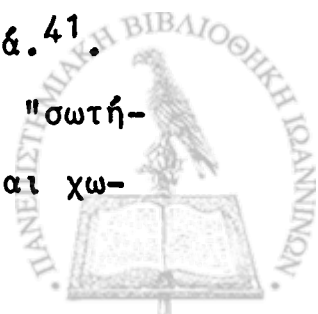
Τελευταία μια ενδιαφέρουσα εξέλιξη είναι η χρήση της αιμοπροσρόφησης σε συνδυασμό με την αιμοδιάλυση ή με την υπερδιήθηση. Αυτός ο συνδυασμός λύνει το πρόβλημα της απομάκρυνσης από το αίμα της ουρίας, των ηλεκτρολύτων και του νερού που δεν επιτυγχάνεται μόνο με την αιμοπροσρόφηση.



Έχει αποδειχθεί από διάφορες μελέτες ότι η χρόνια χρήση της αιμοπροσρόφησης σε συνδυασμό με την αιμοδιάλυση συντελεί στη μείωση ποικίλων ουραιμικών συμπτωμάτων, όπως είναι ο κνησμός, ο λήθαργος, τα γαστρεντερικά συμπτώματα, η περικαρδίτιδα και η περιφερειακή νευροπάθεια^{12, 83, 100}. Συμπληρωματικά οι μελέτες του Stefoni⁸³ και του Bononimi⁷ έχουν μεγάλο ενδιαφέρον διότι αποδεικνύουν ότι η χρόνια χρήση αυτής της μεθόδου έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική ελάττωση της ουρίας αίματος και προτείνεται η πιθανότητα ότι αυτό μπορεί να οφείλεται στην ελάττωση του ρυθμού του μεταβολισμού της λευκωματίνης του αίματος. Λόγω της μεγάλης σημασίας αυτών των ευρημάτων, θεωρείται απαραίτητη στο προσεχές μέλλον να γίνουν καλά ελεγχμένες πολυκεντρικές ή διεθνείς μελέτες που να ελέγξουν συστηματικά την αποτελεσματικότητα της αιμοπροσρόφησης στη βελτίωση των διαφόρων ουραιμικών συμπτωμάτων, ιδίως της περικαρδίτιδας και της περιφερειακής νευροπάθειας.

Εκτός από την ουραιμία, η αιμοπροσρόφηση μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη σε πολλές άλλες κλινικές εφαρμογές. Έχει δοκιμαστεί αποτελεσματικά στη θεραπεία της θυροτοξικής κρίσης με σημαντική ελάττωση της συγκέντρωσης των T₃ και T₄⁴⁷. Επίσης αποδείχθηκε αποτελεσματική για τη θεραπεία ασθενών με έντονο κνησμό από χολόσταση που δεν υπάκουε σε καμιά θεραπεία^{56, 57}. Τελευταία γίνονται έρευνες για τη χρήση της αιμοπροσρόφησης στη θεραπεία του διαβητικού κώματος, αλλά τα αποτελέσματα δεν είναι ακόμη οριστικά.⁴¹

Οι δυνητικές εφαρμογές της αιμοπροσρόφησης σαν "σωτήριας" τεχνικής στη χημειοθεραπείας του καρκίνου είναι χω-



ρίς υπερβολή συναρπαστικές. Η αιμοπροσρόφηση με άνθρακα έχει αποδειχθεί αποτελεσματική για την ελάττωση από το πλάσμα των τοξικών επιπέδων της μεθοτρεξάτης²⁸ και της αδριαμυκίνης⁶⁸. Άλλοι ερευνητές όμως έχουν προτείνει ότι αν και η αιμοπροσρόφηση με άνθρακα είναι αποτελεσματική για την αδριαμυκίνη, η αποτελεσματικότητά της στην περίπτωση της μεθοτρεξάτης είναι πολύ περιορισμένη⁹⁵. Είναι σ'αλήθεια πιθανό ότι η αιμοπροσρόφηση μπορεί να παίξει κάποιο ρόλο στη χημειοθεραπεία του καρκίνου και πολλές κλινικές έρευνες αποβλέπουν σ'αυτό το σκοπό.

Άλλες καινούργιες εφαρμογές της αιμοπροσρόφησης περιλαμβάνουν τη χρησιμοποίηση της για την απομάκρυνση ανοσολογικών πρωτεϊνών με ανοσοπροσροφητικά μέσα⁸⁴ και αυτό είναι ένα πεδίο με πλατιούς ορίζοντες. Μελλοντικά μπορεί να παρασκευαστούν διάφορα προσροφητικά συστήματα για να δεσμεύουν αντιγόνα ή αντισώματα. Για παράδειγμα, μπορεί να απομακρύνονται τα αντισώματα κατά της βασικής μεμβράνης του νεφρικού σπειράματος στο σύνδρομο του Goodpasture ή τα αντι-DNA αντισώματα στο Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο αν η προσροφητική στήλη περιέχει τα αντίστοιχα αντιγόνα. Μια τέτοια εξωσωματική ανοσοπροσρόφηση επιτεύχθηκε πρόσφατα ενσωματώνοντας τον παράγοντα VIII σε ένα προσροφητικό σύστημα και αφαιρώντας τα αντισώματα κατά του παράγοντα VIII σε αρρώστους με αιμοφιλία⁴⁴. Αντίστροφα, μια προσροφητική στήλη που περιέχει αντισώματα κατά καρκινικών αντιγόνων μπορεί να εφευρεθεί στο μέλλον για τη θεραπεία ορισμένων όγκων. Πρόσφατα οι Terman et al⁸⁵, ανακοίνωσαν μερική υποστροφή του όγκου στα 3/5 των αρρώστων με αδενοκαρκίνωμα.



του μαστού διαχέοντας το πλάσμα τους μέσω πρωτεΐνης Α που ήταν πρόσηλωμένη σε μια μήτρα από κολλοειδή άνθρακα. Σ' αυτή την εργασία προτεινόταν ότι η επαφή του πλάσματος του αρρώστου με την πρωτεΐνη Α του χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου είχε σαν αποτέλεσμα την απομάκρυνση ορισμένων ανοσοσυμπλεγμάτων (δεσμευτικοί παράγοντες) που καταστέλλουν την ικανότητα των λεμφοκυττάρων να καταστρέφουν καρκινικά κύτταρα με αποτέλεσμα την υποτροφή του όγκου. Αν και πολύ πρώιμα, αυτά τα αποτελέσματα είναι πολύ ενδιαφέροντα.



Α. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Υλικό - Μέθοδοι

Οκτώ παιδιά ηλικίας 10-15 χρόνων (μέσος όρος 12,8 χρόνια) έχουν θεραπευτεί με αιμοπροσρόφηση με ενεργό άνθρακα από το 1975 μέχρι σήμερα στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Georgetown, Η.Π.Α. Οι κύριες ενδείξεις για αιμοπροσρόφηση ήταν: 1. ηπατικό κώμα III ως IV στάδιο, ή 2. βαριά δηλητηρίαση με φάρμακα που είχε σαν αποτέλεσμα υποαερισμό, υπόθερμία, υπόταση και μη απόκριση στην υποστηρικτική θεραπεία. Τα αίτια του κώματος ήταν σύνδρομο του Reye (2 ασθενείς), ηπατίτιδα από αλοθάνιο (1 ασθενής), οξεία κεραυνοβόλα ηπατίτιδα (1 ασθενής) και δηλητηρίαση με φάρμακα (4 ασθενείς). Σε ασθενείς με απορρύθμιση της ηπατικής λειτουργίας και εγκεφαλικό οίδημα χρησιμοποιήθηκε αιμοπροσρόφηση μόνο όταν δεν απαντούσαν στη συνηθισμένη θεραπεία.

Τα κριτήρια των διαφόρων σταδίων του κώματος ήταν τα εξής:

Στάδιο I : Απάθεια, ανησυχία, νευρικήτητα, έλλειψη προσήλωσης για μακρά διαστήματα. Ο άρρωστος εξεγείρεται αυθόρμητα, υπακούει σε προφορικές εντολές, μιλάει καθαρά, εντοπίζει σωστά τα επώδυνα σημεία του σώματος.

Στάδιο II : Υπνηλία, λήθαργος, ανικανότητας προσανατολισμού. Ο λήθαργος μπορεί να εναλλάσσεται με παραλήρημα. Ο άρρωστος εξεγείρεται μόνο με δυνατό θόρυβο, μιλάει συγκεχυμένα. Έχει φυσιολογική κάμψη όλων των άκρων και απαντάει σε ερεθίσματα με αποφευκτικές κινήσεις.



Στάδιο III : Βαθύς λήθαργος. Ο άρρωστος μπορεί να εξεγερθεί μόνο ύστερα από επώδυνα ερεθίσματα. Χρησιμοποιεί ασυνάρτητες λέξεις, βογγάει. Παρατηρείται κάμψη των άνω άκρων και σπαστική έκταση των κάτω άκρων.

Στάδιο IV : Βαθύτατος λήθαργος. Ο άρρωστος δεν εξεγείρεται. Τα επώδυνα ερεθίσματα όχι μόνο δεν απαντούνται, αλλά οδηγούν σε έκταση και πρηνισμό των άνω άκρων (θέση αποκεφαλισμού). Συνήθως υπάρχουν διαταραχές αναπνοής.

Στάδιο V : Ο άρρωστος είναι τελείως άτονος. Παρατηρούνται σοβαρές διαταραχές αναπνοής μέχρι άπνοια. Δυσλειτουργία του προμήκη μυελού. Εγκεφαλικός θάνατος.

Η σύνδεση των αρρώστων με τη συσκευή της αιμοπροσρόφησης έγινε με τη βοήθεια αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης (Shunt) ή κατάλληλου φλεβικού καθετήρα χρησιμοποιώντας τους αγωγούς (σωλήνες) της συνηθισμένης αιμοδιάλυσης (Σχήμα : 2). Συσκευές που χρησιμοποιούσαν μόνο μία βελόνα δεν χρησιμοποιήθηκαν καθόλου στη διάρκεια της αιμοπροσρόφησης. Ο τύπος των αγωγών του αίματος που χρησιμοποιήθηκε ήταν ανάλογος με τη σωματική διάπλαση του παιδιού και την ποσότητα του αίματος που θα μπορούσε να αφαιρεθεί από την κυκλοφορία χωρίς να δημιουργεί προβλήματα. Έτσι χρησιμοποιήθηκαν αγωγοί που προορίζονται για παιδιά ή για ενήλικες. Σε κάθε παιδί υπολογίστηκε προσεκτικά ο όγκος του κυκλοφορούντος αίματος και λήφθηκε μέριμνα ώστε ο συνολικός όγκος του αίματος που περιέχονταν στην εξωσωματική κυκλοφορία να μη υπερβαίνει το 10% του όγκου του αίματος του παιδιού. Αυτό είναι απόλυτα επιβεβλημένο γιατί η αφαίρεση από το κυκλοφορικό σύστημα περισσότε-



ρο από 10% του κυκλοφορούντος όγκου του αίματος μπορεί να προκαλέσει αιμοδυναμικά προβλήματα. Οι συσκευές αιμοπροσρόφησης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν είτε η συσκευή Hemacol (Smith and Nephew/Warner-Lambert) που περιείχε 300 gr ενεργοποιημένου coconut-shell άνθρακα με περίβλημα από 2% πολυμερές ακρυλικής υδροπηκτικής, ή η συσκευή B-D Hemodetoxifier (Becton Dickinson) που είναι βασισμένη στο σύστημα fixed-bed.

Η συσκευή πλυνόταν πριν από κάθε χρήση με 2 λίτρα φυσιολογικού ορού για να απομακρυνθούν όλα τα σωματίδια που πιθανόν δημιουργήθηκαν στη διάρκεια της μεταφοράς. Η συσκευή και οι αγωγοί της αιμοπροσρόφησης τροφοδοτούνταν στη συνέχεια με φυσιολογικό ορό που περιείχε ηπαρίνη (1 μονάδα/ml).

Εξαιτίας της μεγάλης χωρητικότητας αίματος των συσκευών αιμοπροσρόφησης που κυκλοφορούν σήμερα στην αγορά για τους μικρούς μας ασθενείς, χρησιμοποιήθηκε ηπαρισμένο αίμα (2 μονάδες ηπαρίνης/ml) αντί για τον φυσιολογικό ορό, προκειμένου να γεμίσουν οι αγωγοί και η στήλη της αιμοπροσρόφησης. Η μέθοδος αυτή συνετέλεσε να αποφευχθεί η μείωση του αίματος στο κυκλοφορικό σύστημα σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 10% του συνολικού όγκου αίματος του παιδιού. Πριν και μετά την αιμοπροσρόφηση τοποθετήθηκαν μανόμετρα για τη μέτρηση των διαφορών πίεσης. Αν η διαφορά πίεσης διαρκώς αυξανόταν (> 100 mmHg) αυτό θα σήμαινε ότι έπηξε η στήλη και η όλη διαδικασία θα έπρεπε να σταματήσει αμέσως, γιατί κάθε παραπέρα αύξηση της πίεσης θα μεγάλωνε τον κίνδυνο για πιθανή εμβολή. Περιφερικά του φλεβικού τμήματος του συστήματος τοποθετήθηκε ένας ανιχνευτής για να ανακαλύπτει



τυχόν διαφυγές αέρα. Το αίμα κυκλοφορούσε αντίθετα προς τη βαρύτητα, από τον άρρωστο προς τη συσκευή, με τη βοήθεια συμπιέστικής αντλίας. Πριν αρχίσει η αιμοπροσρόφηση χορηγήθηκε ηπαρίνη σε δόση 100 μονάδες/kg (δόση φόρτισης) και στη συνέχεια δίνονταν μικρότερες δόσεις ηπαρίνης κάθε φορά που κρινόταν απαραίτητο, έτσι ώστε ο χρόνος πήξης κατά Lee-White να κυμαίνεται μεταξύ 40-50 λεπτά.

Στη διάρκεια της αιμοπροσρόφησης χρησιμοποιήθηκαν ψηλές τιμές ροής αίματος επειδή οι προσροφητικές στήλες έχουν το πλεονέκτημα να έχουν ψηλά επίπεδα κάθαρσης. Τιμές ροής αίματος 2,3 - 4,8 ml/kg/min χρησιμοποιήθηκαν χωρίς κανένα πρόβλημα σ' όλους τους αρρώστους μας. Ο συνολικός χρόνος της αιμοπροσρόφησης κυμαινόταν μεταξύ 3-4 ώρες, ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενή. Στη διάρκεια της αιμοπροσρόφησης χορηγούνταν διάλυμα 5% D/W επειδή μεγάλες ποσότητες γλυκόζης και ασβεστίου μπορούν να χαθούν στη διάρκειά της.

Πριν και μετά την αιμοπροσρόφηση γίνονταν οι παρακάτω εργαστηριακές μετρήσεις: Νάτριο (Na^+), Κάλιο (K^+), χλώριο (Cl^-), διττανθρακικών (HCO_3^-), ασβέστιο (Ca^{++}), μαγνήσιο (Mg^{++}), οξαλική τρανσαμινάση (SGOT), πυροσταφυλική τρανσαμινάση (SGPT), αλκαλική φωσφατάση, γλυκόζη, άζωτο ουρίας αίματος (BUN), κρεατινίνη, χολερυθρίνη, λευκωματίνη, σφαιρίνες, αμμωνία, γενική αίματος, εξέταση περιφερικού επιχρίσματος, μέτρηση των αιμοπεταλίων, χρόνος προθρομβίνης (PT) και χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT). Στη διάρκεια της αιμοπροσρόφησης ανά ωριαία διαστήματα και 6, 12 και 24 ώρες μετά την αιμοπροσρόφηση μετριόνταν η συγκέντρωση του



φαρμάκου στον ορό, ο αιματοκρίτης, τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια στους αρρώστους με δηλητηρίαση από φάρμακα. Στους αρρώστους με ηπατικό κώμα μετριόνταν τα επίπεδα των αμινοξέων του πλάσματος.

Στους αρρώστους με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων με ενδείξεις για σημαντική αιμορραγία ή απορρύθμιση της ηπατικής λειτουργίας χορηγήθηκε φρέσκο παγωμένο πλάσμα και αιμοπετάλια, με ρυθμό 0,1 μονάδες/kg στο τέλος της αιμοπροσρόφησης.

Οι ασθενείς παρακολουθούνταν στενά για πιθανές επιπλοκές που αξιολογούνταν ως εξής: 1. Θρομβοπενία - Ήπια: < 25% ελάττωση των αιμοπεταλίων, Μέτρια: 25-30% ελάττωση των Α.Π., Βαριά: > 50% ελάττωση των Α.Π. 2. Υπόταση - Ήπια: Συστολική πίεση 80-90 mmHg, Μέτρια: 70-80 mmHg, Σοβαρή: < 70 mmHg. Σαν υποασβεστιαϊμία ορίστηκε η ελάττωση του Ca^{++} του ορού κάτω από 8,5 mg/dl. Οι καθάρσεις των ουσιών του πλάσματος υπολογίζονταν με βάση την παρακάτω εξίσωση:

$$\text{Κάθαρση της ουσίας} = \frac{\text{Συγκέντρωση της ουσίας πριν την αιμοπροσρόφ.} - \text{Συγκέντρωση της ουσίας μετά την αιμοπροσρόφ.}}{\text{Συγκέντρωση της ουσίας πριν την αιμοπροσρόφ.}} \times \text{Ροή αίματος}$$

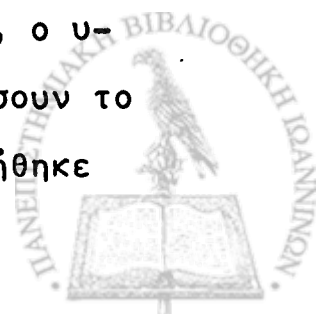
2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

α. Κλινική έκβαση

Τα κλινικά δεδομένα των 8 ασθενών συνοψίζονται στον Πίνακα 4. Τρεις ασθενείς (περιπτώσεις 1, 4, 7) υποβλή-

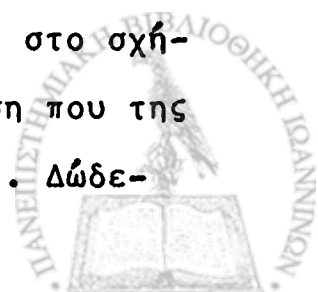


θηκαν σε αιμοπροσρόφηση δύο φορές. Οι περισσότεροι άρρωστοι (5/8 αρρώστους) βρίσκονταν σε κώμα III ως IV σταδίου εκτός από την περίπτωση 6 που βρισκόταν σε κώμα I σταδίου και που διατηρούσε τις αισθήσεις του αλλά είχε πάρει 25 g ακεταμινοφαίνης, και τις περιπτώσεις 7 και 8 που είχαν πάρει paraquat και βρίσκονταν σε κώμα I σταδίου. Από τους 4 αρρώστους με απορρύθμιση της ηπατικής λειτουργίας οι περιπτώσεις 2,3,4 είχαν εγκεφαλικό οίδημα και δεν αποκρίθηκαν στην αιμοπροσρόφηση. Στην περίπτωση 1, ο ασθενής έπεσε σε κώμα IV σταδίου σαν αποτέλεσμα βαριάς ηπατίτιδας από αλοθάνιο. Υποβλήθηκε σε δύο αφαιμαξομεταγγίσεις και σε δύο αιμοδιαλύσεις πριν από την αιμοπροσρόφηση, αλλά χωρίς αποτέλεσμα. Μετά την πρώτη αιμοπροσρόφηση (4 ώρες) έδειξε βελτίωση μεταπίπτοντας από κώμα IV σε κώμα III σταδίου. Μετά τη δεύτερη αιμοπροσρόφηση (4 ώρες) ξύπνησε και διατηρούσε πλήρως τις αισθήσεις του. Η ηπατική λειτουργία αποκαταστάθηκε στο φυσιολογικό στη διάρκεια των επομένων 10 ημερών και ένα μήνα αργότερα ο άρρωστος έφυγε από το Νοσοκομείο. Οι ηπατικές δοκιμασίες που έγιναν 8 μήνες και 2 χρόνια μετά την έξοδο του από το Νοσοκομείο ήταν τελείως φυσιολογικές. Στην περίπτωση 2, ο ασθενής εμφάνισε οξεία κεραυνοβόλα ηπατίτιδα περίπου 2 μήνες μετά από αμυγδαλεκτομή που είχε επιπλακεί από ακατάσχετη αιμορραγία που απαίτησε μετάγγιση αίματος. Όταν ήρθε στο Νοσοκομείο βρισκόταν σε κώμα IV σταδίου και έδειξε σημεία πρῶϊμου απεγκεφαλισμού (μυδριατικές κόρες και στάση απεγκεφαλισμού). Η υποθερμία, ο υπεραερισμός και η μαννιτόλη δεν πέτυχαν να περιορίσουν το εγκεφαλικό οίδημα και τις αυξημένες πιέσεις. Υποβλήθηκε



σε αιμοπροσρόφηση για 4 ώρες χωρίς αποτέλεσμα. Στις περιπτώσεις 3 και 4 οι ασθενείς είχαν σύνδρομο του Reye και εμφάνισαν και οι δύο εγκεφαλικό οίδημα και κώμα IV σταδίου. Άρχισε θεραπεία με στεροειδή, μαννιτόλη, αφαιμαξομετάγγιση και άλλα υποστηρικτικά μέσα, αλλά χωρίς αποτέλεσμα. Κανένας από αυτούς τους αρρώστους δεν αποκρίθηκε στην αιμοπροσρόφηση. Ο ασθενής της περίπτωσης 3 επέζησε αλλά είχε σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές, ενώ ο ασθενής της περίπτωσης 4 πέθανε.

Από τους αρρώστους με δηλητηρίαση με φάρμακα, ο ένας είχε πάρει πολλά φάρμακα (Seconal, Librium, Elavil, Percodan και Chloralhydrate) αφού προηγουμένα είχε πάρει αλκοόλ και μαριχουάνα· ο άλλος είχε πάρει ακεταμινοφαίνη και οι άλλοι δύο paraquat (Πίνακας 4). Ένας από τους αρρώστους βρισκόταν σε κώμα III σταδίου με επιπλόαια αναπνοή και απαίτησε διασωλήνωση της τραχείας και μηχανικό αναπνευστήρα (Περίπτωση 5). Μετά τη διασωλήνωση, τοποθετήθηκε ρινογαστρικός καθετήρας και χορηγήθηκε δύο φορές φυσοστιγμίνη (για αμυτριπτυλίνη και νορτριπτυλίνη) χωρίς σημαντικά αποτελέσματα. Η εξέταση του γαστρικού υγρού έδειξε ότι υπήρχε σεκοβαρβιτάλη, καφεΐνη και χλωροδιαζεποξείδη. Ο τοξικολογικός έλεγχος του αίματος ήταν θετικός για βαρβιτουρικά και έδειξε επίπεδα σεκοβαρβιτάλης 1,5 mg/dl, σαλικυλικά 7,5 mg/dl και αλκοόλ 3 mg/dl. Ο έλεγχος των ούρων ήταν θετικός για βαρβιτουρικά, σαλικυλικά και ένα αταυτοποίητο αλκαλοειδές. Η πορεία της περίπτωσης 5 στο Νοσοκομείο δείχνεται στο σχήμα 3. Δεν αποκρίθηκε καθόλου στην αλκαλική διούρηση που της έγινε για 4 ώρες και στην αιμοδιάλυση για 3,5 ώρες. Δώδε-



κα ώρες μετά την εισαγωγή της στο Νοσοκομείο δοκιμάστηκε η αιμοπροσρόφηση. Μιάμιση ώρες μετά την έναρξη της αιμοπροσρόφησης η άρρωστη άρχισε να βελτιώνεται και μέχρι το τέλος της θεραπείας, που κράτησε 3 ώρες, ανέκτησε τις αισθήσεις της και υπάκουσε σε οδηγίες. Οι ασθενείς στις περιπτώσεις 6, 7 και 8 βρισκόνταν σε κώμα I σταδίου και όλοι αποκαταστάθηκαν μετά την αιμοπροσρόφηση (Πίνακας 4).

Οι αρχικές και οι επόμενες μέσες καθάρσεις του φαρμάκου υπολογίστηκαν με τη βοήθεια της εξίσωσης που αναφέρθηκε (βλέπε μεθόδους). Η κάθαρση της ακεταμινοφαίνης γινόταν με μέση ταχύτητα 190 ml/min χρησιμοποιώντας ροή αίματος 380 ml/min. Η μέση κάθαρση του paraquat του πλάσματος στον άρρωστο της περίπτωσης 7 ήταν 86 ml/min με ροή αίματος από 118 μέχρι 230 ml/min.



β. Βιοχημικές μεταβολές

Η αμμωνία του αίματος ήταν αυξημένη και στους 4 αρρώστους με ηπατικό κώμα πριν την αιμοπροσρόφηση (φυσιολογικά = < 65 ug/dl) και ελαττώθηκε σε 3 από τις 6 ολικές συνεδρίες αιμοπροσρόφησης. Η μέση τιμή της αμμωνίας στο αίμα πριν τη θεραπεία ήταν 406 ug/dl και μειώθηκε στα 284ug/dl. Η αιμοπροσρόφηση είχε σαν αποτέλεσμα να μειωθεί η αμμωνία του αίματος στις περιπτώσεις 1 και 2, όχι όμως και στους ασθενείς με σύνδρομο του Reye (Περιπτώσεις 3 και 4) (Πίνακας 5). Όλοι οι άρρωστοι με ηπατικό κώμα έδειξαν ελάττωση της ολικής πρωτεΐνης στο αίμα μετά την αιμοπροσρόφηση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στον αιματοκρίτη, την αιμοσφαιρίνη, τους ηλεκτρολύτες, το BUN, το Mg, τα φωσφορικά, τη γλυκόζη ή τις τρανσαμινάσες του ήπατος. Μικρές, παροδικές μειώσεις παρατηρήθηκαν στην κρεατινίνη, το ουρικό οξύ, τη χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια του ορού. Όλα όμως επέστρεψαν στα πριν από την αιμοπροσρόφηση επίπεδα μετά το τέλος της.

Υπεραμινοξαιμία παρατηρήθηκε σε όλους τους αρρώστους με ηπατικό κώμα και βελτιώθηκε επιστρέφοντας στα φυσιολογικά επίπεδα μετά την αιμοπροσρόφηση. Στον πίνακα 6 δείχνονται οι συγκεντρώσεις των αμινοξέων του ορού της περίπτωσης 1 πριν και μετά την αιμοπροσρόφηση. Φαίνεται καθαρά σ' αυτό τον πίνακα η προοδευτική επάνοδος στο φυσιολογικό μετά την αιμοπροσρόφηση.



γ. Επιπλοκές

• Παρά τις διαταραχές της πήξης που παρατηρούνται στα 3/4 των αρρώστων με ηπατική ανεπάρκεια (αύξηση του χρόνου προθρομβίνης (PT) και του χρόνου μερικής θρομβοπλαστικής (PTT), η αιμοπροσρόφηση έγινε πολύ καλά ανεκτή χωρίς σοβαρές επιπλοκές.

Οι επιπλοκές της αιμοπροσρόφησης ήταν ήπιες και στους 8 ασθενείς και αντιμετωπίστηκαν εύκολα. Ο πίνακας 7 δείχνει τις επιπλοκές σε 8 ασθενείς στη διάρκεια της αιμοπροσρόφησης και τις συγκρίνει μ'αυτές που παρατήρησαν οι Chavers et al¹⁹ σε δύο νεογνά.

• Η θρομβοπενία και η υπόταση ήταν οι κύριες επιπλοκές (Πίνακας 7). Θρομβοπενία παρατηρήθηκε σε 5 από τους 8 αρρώστους και ήταν ήπια σε 3 και μέτρια σε 2 αρρώστους. Ο μέσος όρος της μείωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων ήταν 24,8[±] 5%. Οι ασθενείς των περιπτώσεων 1 και 4 μεταγγίστηκαν με αιμοπετάλια αμέσως έπειτα από κάθε αιμοπροσρόφηση, με αποτέλεσμα ο αριθμός των αιμοπεταλίων τους να επιστρέφει στα προ της αιμοπροσρόφησης επίπεδα. Μια μέτρια παράταση του χρόνου προθρομβίνης (PT) και του χρόνου μερικής θρομβοπλαστικής (PTT) παρατηρήθηκε στο τέλος της αιμοπροσρόφησης που οφειλόταν κατά ένα μέρος στην ηπαρίνη που χορηγήθηκε. Παρόλο που η αιμορραγία είναι μία πιθανή επιπλοκή για τους ασθενείς με θρομβοπενία που παίρνουν αντιπηκτική θεραπεία, δεν παρατηρήθηκε σημαντική αιμορραγία στους αρρώστους εκτός από εκείνους των περιπτώσεων 5 και 7 που εμφάνισαν ένα μικρό αιμάτωμα στη περιοχή της αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης.

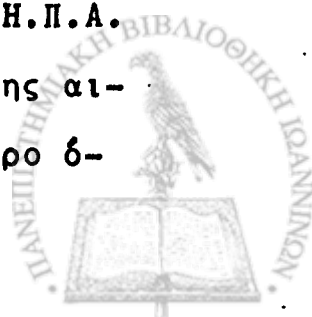


Υπόταση (< 90 mmHg συστολική) παρατηρήθηκε σε 5 από τους 8 ασθενείς (Πίνακας 7). Η υπόταση συνήθως εμφανίστηκε μέσα σε μια ώρα από την έναρξη της αιμοπροσρόφησης και αντιμετωπίστηκε αποτελεσματικά με χορήγηση υγρών. Τέλος σε 1 ασθενή παρατηρήθηκε υποθερμία και σε 3 ασθενείς ήπια υποβησταιμία με ταυτόχρονη μείωση της λευκωματίνης του ορού (Πίνακας 7).

3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η χρήση της αιμοπροσρόφησης στα παιδιά ήταν περιορισμένη στο παρελθόν κυρίως εξαιτίας του μεγάλου όγκου φόρτισης (300 ml) που υπάρχει στις συσκευές που κυκλοφορούν στο εμπόριο. Χρησιμοποιώντας τις τεχνικές που περιγράφηκαν πιο πάνω, δεν βρήκαμε καμιά δυσκολία τεχνικής φύσης στη χρήση των συναθισμένων στηλών που υπάρχουν διαθέσιμες σήμερα. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και από άλλους^{19, 36, 61}. Όμως είναι σημαντικό, όταν πρόκειται για αιμοπροσρόφηση σε παιδιά, ο όγκος του αίματος στην εξωσωματική κυκλοφορία που περιλαμβάνει τις στήλες και τους αγωγούς του αίματος) να μην υπερβαίνει το 10% του όγκου του αίματος του ασθενή. Αν τον υπερβαίνει, είναι απαραίτητο να γεμίσει η συσκευή με αίμα από άλλο άτομο για να αποφευχθούν η υπόταση και οι άλλες επιπλοκές.

Σήμερα στην Ευρώπη κυκλοφορούν μικρότερες συσκευές αιμοπροσρόφησης (με όγκο φόρτισης 100 ml) ενώ στις Η.Π.Α. βρίσκονται ακόμα κάτω από κλινική μελέτη. Η χρήση της αιμοπροσρόφησης σε παιδιά θα επεκταθεί πολύ περισσότερο δ-



ταν κυκλοφορήσουν στο εμπόριο μικρότερες συσκευές.

Προς το παρόν όλες οι διαθέσιμες συσκευές αιμοπροσρόφησης έχουν μερικούς κοινούς περιορισμούς που περιλαμβάνουν τα εξής:

- α. Σε πολλές συσκευές παρατηρείται σημαντική θρομβοπενία
- β. Για να αποφευχθεί η πήξη του αίματος στη στήλη, απαιτείται ηπαρίνη που μπορεί να αποβεί επικίνδυνη σε αρρώστους με προϋπάρχουσες διαταραχές της πήξης ή σημεία που αιμορραγούν.
- γ. Επειδή η προσροφητική ικανότητα των περισσότερων συσκευών αιμοπροσρόφησης ελαττώνεται με το χρόνο, είναι άχρηστες μετά από 6-8 ώρες.
- δ. Με οποιαδήποτε από τις συσκευές μπορεί να συμβεί εμβολή, ιδίως όταν χρησιμοποιούνται ψηλές τιμές ροής αίματος (ιδιαίτερα κατά την έναρξη της αιμοπροσρόφησης) ή όταν δημιουργούνται ψηλές πιέσεις στο σύστημα (π.χ. πήξη, απόφραξη του φλεβικού τμήματος κ.λ.π.).
- ε. Καμιά από τις συσκευές δεν αφαιρεί την ουρία, τους ηλεκτρολύτες ή το νερό από το αίμα.

Η υπόταση και η θρομβοπενία είναι οι κύριες επιπλοκές της αιμοπροσρόφησης και μπορεί να είναι ιδιαίτερα σοβαρές σε αρρώστους με ηπατική ανεπάρκεια και σε αρρώστους με σύνδρομο του Reye που συχνά έχουν σοβαρές διαταραχές της πήξης.

Γενικά όμως, η συχνότητα της θρομβοπενίας, της εμβολής με άνθρακα, της λευκοπενίας, της ινωδογοπενίας και της υποβαστλαιμίας έχει μειωθεί σημαντικά με τη χρήση του άνθρακα με περίβλημα από πολυμερές. Θρομβοπενία - σαν αποτέλεσμα



της κατακράτησης των αιμοπεταλίων από τη στήλη του άνθρακα-
- συμβαίνει στην πλειοψηφία των ασθενών, αλλά είναι συνήθως
ήπια όταν χρησιμοποιούνται οι κατάλληλες στήλες και δεν συ-
νοδεύεται από σημαντική αιμορραγία. Παρ'όλα αυτά όμως, ο α-
ριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να μετριέται τακτικά στη
διάρκεια και μετά την αιμοπροσρόφηση σε όλα τα παιδιά, και
θα πρέπει να χορηγούνται φρέσκο παγωμένο πλάσμα και αιμοπε-
τάλια σ'εκείνους τους ασθενείς που εμφανίζουν σημαντική αι-
μορραγία ή σοβαρή θρομβοπενία. Γενικά, η σοβαρότητα της θρομ-
βοπενίας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον τύπο της στήλης
που χρησιμοποιείται. Χρησιμοποιώντας τη B-D Hemodetoxifier
έχει αναφερθεί μείωση κατά 53% του αριθμού των αιμοπεταλίων
14, 18. Παρόμοιο ποσοστό έχει αναφερθεί επί-
σης με τη χρήση της Amberlite⁷⁴ (μη φορτισμένη XAD-4 ρητί-
νη πολυστυρενίου χωρίς περίβλημα). Αντίθετα οι Hemacol και
Adsorba 300 C στήλες αιμοπροσρόφησης προκαλούν μείωση του
αριθμού των αιμοπεταλίων μόνο κατά 30% και 10% αντίστοιχα
14, 16, 18. Γενικά, η σημαντικότερη μείωση των αιμοπεταλίων
παρατηρείται σε στήλες αιμοπροσρόφησης με μη φορτισμένο άν-
θρακα (χωρίς περίβλημα)⁴⁰. Όπως αποδείχθηκε σε αρρώστους
και σε πειραματόζωα η θρομβοπενία είναι παροδική και συνή-
θως ο αριθμός των αιμοπεταλίων επιστρέφει σε φυσιολογικά
επίπεδα σε 24-48 ώρες μετά την αιμοπροσρόφηση^{1, 73}. Σε
αρρώστους όμως που χρειάζονται περισσότερο από μια συνε-
δρία αιμοπροσρόφησης σε σχετικά μικρό χρονικό διάστημα η
θρομβοπενία μπορεί να αποτελέσει σοβαρό πρόβλημα.

Η υπόταση που παρατηρήθηκε σε δικούς μας αρρώστους
και σε άλλους¹⁹ είναι συνήθως ήπια και εύκολα αντιμετωπί-



ζεται με τη χορήγηση υγρών. Επίσης, παρόλο που το Ca^{++} του ορού συνήθως ελατώνεται στη διάρκεια της αιμοπροσρόφησης δεν παρατηρήθηκε συμπτωματική υποασβεστιαϊμία (Πίνακας 4). Η υποθερμία, αν και δεν είναι σημαντικό πρόβλημα στα μεγαλύτερα παιδιά, μπορεί να αποτελεί σοβαρή επιπλοκή σε μικρά νεογνά όταν χρησιμοποιούνται μεγάλες στήλες άνθρακα. Όμως, μπορεί να εξελεيفθεί όταν παρθούν τα απαραίτητα μέτρα για τη διατήρηση σταθερής θερμοκρασίας σώματος, όπως είναι π.χ. η χρησιμοποίηση νεογνικού θερμαντήρα κατά τη διάρκεια της αιμοπροσρόφησης.

Η χρησιμότητα της αιμοπροσρόφησης στην ηπατική εγκεφαλοπάθεια δεν έχει αποδειχτεί ικανοποιητικά ακόμα και γι' αυτό χρειάζεται παραπέρα έρευνα. Η πρόγνωση για ασθενείς με βαρύ ηπατικό κώμα και εγκεφαλοπάθεια IV σταδίου είναι κακή και όλα τα ποικίλα θεραπευτικά μέσα που χρησιμοποιήθηκαν, όπως είναι η μείωση της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας, η χορήγηση αμινών, η αιμοδιάλυση και η αφαιμοξεομετάγγιση, είχαν φτωχά αποτελέσματα.

Η χρήση της αιμοπροσρόφησης για την αντιμετώπιση του ηπατικού κώματος ανακοινώθηκε για πρώτη φορά από τον Chang¹¹. Στη συνέχεια διάφορες μελέτες απέδειξαν αναμφισβήτητα ότι η χρήση της αιμοπροσρόφησης έχει ως αποτέλεσμα την προσωρινή αποκατάσταση των αισθήσεων σε αρρώστους με ηπατικό κώμα IV σταδίου. Εντούτοις, η αποτελεσματικότητα της αιμοπροσρόφησης στη μακροχρόνια επιβίωση των αρρώστων αυτών δεν έχει απόλυτα τεκμηριωθεί. Από πειραματικής πλευράς, ο Chang χρησιμοποίησε το μοντέλο του ηπατικού κώματος που προκαλείται σε πειραματόζωα από γαλακτοζαμίνη, για να μελετήσει



λεπτομερώς την επίδραση της αιμοπροσρόφησης στο ρυθμό της επιβίωσης τους^{20, 63}. Σε πειραματόζωα με κώμα II σταδίου η χρήση της αιμοπροσρόφησης αύξησε σημαντικά το ρυθμό επιβίωσης καθώς και το χρόνο επιβίωσης²⁰. Η χρήση της αιμοπροσρόφησης σε πειραματόζωα με ηπατικό κώμα III σταδίου αύξησε το χρόνο επιβίωσης αλλά όχι το ρυθμό επιβίωσης, εκτός αν γινόταν μια θεραπευτική αγωγή με πολλαπλές συνεδρίες αιμοπροσρόφησης και αφαιμαξομεταγγίσεις (Πίνακας 8). Τα αποτελέσματα αυτά είναι πολύ ενδιαφέροντα διότι, όπως έχει αποδειχθεί, το ηπατικό κώμα II σταδίου στα πειραματόζωα είναι ανάλογο με το ηπατικό κώμα III σταδίου στον άνθρωπο.

Από κλινικής πλευράς, η χρήση της αιμοπροσρόφησης σε αρρώστους με ηπατικό κώμα συσχετίζεται με ασταθή αποτελέσματα. Ο Gajjar et al³² ανακοίνωσαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε μια ομάδα ασθενών με κώμα IV βαθμού, όπου η αιμοπροσρόφηση είχε σαν αποτέλεσμα 38% επιβίωση, συγκρινόμενη με 13% επιβίωση σε ασθενείς που θεραπεύονταν μόνο με συντηρητική θεραπεία. Παρόμοια αποτελέσματα ανακοινώθηκαν από τον Gelfand et al³⁷ που έδειξαν 40% βελτίωση σε μια ομάδα 10 ασθενών με ηπατικό κώμα IV βαθμού, με θεραπεία του κώματος στα 90% των ασθενών μετά τη δεύτερη αιμοπροσρόφηση. Άλλοι ερευνητές όμως έχουν ανακοινώσει λιγότερο ενθαρρυντικά αποτελέσματα.⁷⁹

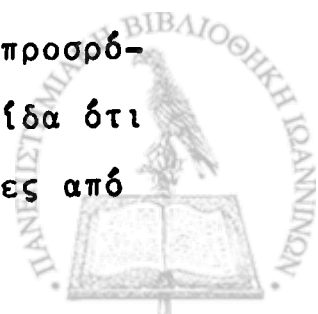
Λίγες ανακοινώσεις υπάρχουν στη βιβλιογραφία σχετικά με τη χρήση της αιμοπροσρόφησης για τη θεραπεία του ηπατικού κώματος στα παιδιά. Η δική μας εμπειρία με 4 παιδιά με ηπατικό κώμα IV βαθμού που αντιμετωπίστηκε με αιμοπρο-



ρόφηση (Hemacol ή B-D Hemodetoxifier) έδειξε ότι μόνο 1 άρρωστος με βαριά ηπατίτιδα από αλοθάνιο αποκαταστάθηκε τελείως. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι τα 3 παιδιά με απορρύθμιση της ηπατικής λειτουργίας, στα οποία η αιμοπροσρόφηση δεν είχε κανένα αποτέλεσμα, είχαν επίσης και εγκεφαλικό οίδημα. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με άλλους ερευνητές που βρήκαν ότι η αιμοπροσρόφηση απέτυχε στα 81% των ασθενών με εγκεφαλικό οίδημα⁷⁹.

Έχει προταθεί ότι στους αρρώστους με απορρύθμιση της ηπατικής λειτουργίας ορισμένες εγκεφαλοτοξικές και ηπατοτοξικές ουσίες, όπως είναι η αμμωνία, αδρανείς αμινοξέα που μπορεί να σχηματίζουν ψευδείς νευροδιαβιβαστές, λιπαρά οξέα με βραχεία άλυσσο, καθώς και άλλες, δρουν είτε χωριστά είτε μαζί και προκαλούν την ηπατική εγκεφαλοπάθεια^{31, 49-50, 53, 66, 90, 102} (Πίνακας 9).

Αν και δεν είναι γνωστό ποια ή ποιες από όλες αυτές τις τοξικές ουσίες είναι το κύριο αίτιο (ή αιτία) του ηπατικού κώματος, έχει αποδειχθεί από πειραματικές μελέτες ότι όταν εγχέονται σε κατάλληλες δόσεις σε πειραματόζωα είναι σε θέση να προκαλέσουν το ηπατικό κώμα. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι σε αρρώστους με ηπατικό κώμα τα επίπεδα των τοξίνων αυτών είναι αυξημένα στο αίμα. Από διάφορες μελέτες είναι φανερό ότι η αιμοπροσρόφηση έχει τη δυνατότητα να απομακρύνει τις τοξικές αυτές ουσίες που ενοχοποιούνται για την παθογένεια του ηπατικού κώματος (Πίνακας 9). Γι' αυτό το λόγο επιχειρήσαμε την αιμοπροσρόφηση σε 4 παιδιά με ηπατική ανεπάρκεια, με την ελπίδα ότι θα απομακρύνουμε μερικές από αυτές τις τοξικές ουσίες από



το αίμα. Ο κύκλος της ουρίας είναι ο κύριος μεταβολικός δρόμος για την εξουδετέρωση της αμμωνίας στον άνθρωπο. Οι Thaler et al⁸⁶⁻⁸⁷ έχουν προτείνει ότι μερικοί άρρωστοι με σύνδρομο του Reye έχουν μια ξεχωριστή ή συνδυασμένη ανεπάρκεια της τρανσκαρβαμύλασης της ορνιθίνης και της σύνθεσης του φωσφορικού καρβαμυλίου που έχει σαν αποτέλεσμα την υπεραμμωναιμία και μπορεί να είναι μια από τις αιτίες που προκαλεί εγκεφαλοπάθεια σ' αυτούς τους αρρώστους. Οι Walker και Schenker⁹⁰ πρότειναν ότι υπάρχουν πέντε πιθανές θέσεις για την εγκεφαλοτοξικότητα της αμμωνίας (Σχήμα 4). Η υπεραμμωναιμία όμως δεν συνοδεύεται απαραίτητα από εγκεφαλικό οίδημα, ούτε θεωρείται υποχρεωτικό εύρημα για τη διάγνωση του συνδρόμου του Reye. Γι' αυτό η υπεραμμωναιμία φαίνεται ότι είναι μόνο ένας από τους παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για την εγκεφαλοπάθεια των αρρώστων με σύνδρομο του Reye. Στη δική μας μελέτη η υπεραμμωναιμία βελτιώθηκε σημαντικά σε δύο αρρώστους με ηπατική ανεπάρκεια και εγκεφαλοπάθεια, όχι όμως και στους δύο αρρώστους με σύνδρομο του Reye. Παρόμοια ευρήματα έχουν επίσης ανακοινωθεί από τους Gazzard et al³². Το γεγονός ότι οι άρρωστοι με σύνδρομο του Reye δεν απάντησαν στην αιμοπροσρόφηση με μείωση της αμμωνίας του ορού, υποστηρίζει την υπόθεση των Walker και Schenker ότι υπάρχει ενζυματική δυσλειτουργία στον κύκλο της ουρίας.

Άλλες τοξικές ουσίες, όπως οι ψευδείς νευροδιαβιβαστές και τα λιπαρά οξέα με βραχεία άλυσσο, έχουν επίσης ενοχοποιηθεί για την ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Στη διάρκεια

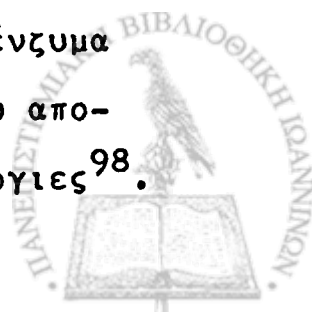


της ηπατικής απορρύθμισης πολλές αμίνες που παράγονται από τη δράση των βακτηριδιακών ενζύμων στις πρωτεΐνες του γαστρεντερικού σωλήνα, ξεφεύγουν από τον ηπατικό καταβολισμό και περνούν στην κυκλοφορία. Είναι πιθανό ότι αυτές οι αμίνες σχηματίζουν οκτωπαμίνη και φαινυλεθανολαμίνη που και αυτές συμβαίνει να είναι μέρος του μορίου των διαβιβαστών του περιφερικού αδρενεργικού συστήματος. Έτσι η οκτωπαμίνη και φαινυλεθανολαμίνη γίνονται ψευδείς νευροδιαβιβαστές και εκτοπίζουν τους ενεργούς δοπαμινεργικούς ή αδρενεργικούς νευροδιαβιβαστές. Ο Gazzard³² έδειξε ότι με την αιμοπροσρόφηση τα τρία αμινοξέα, τυροσίνη, φαινυλαλανίνη και μεθειονίνη, που και αυτά συμμετέχουν στο μεταβολισμό της δοπαμίνης, μειώνονται στο αίμα. Παρόμοια ευρήματα διαπιστώσαμε και εμείς σε 1 από τους 4 ασθενείς (Περίπτωση 1), όπως δείχνεται στον πίνακα 6. Είναι γνωστό ότι τα λιπαρά οξέα μα βραχεία άλυσσο είναι αυξημένα σε ασθενείς με σύνδρομο του Reye. Οι Traumer et al⁸⁹ έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ελάττωσης αυτών των οξέων και της βελτίωσης της κλινικής εικόνας σ'ένα άρρωστο με αυτό το σύνδρομο. Επειδή δεν μετρήσαμε ειδικά τα επίπεδα στο αίμα των ψευδονευροδιαβιβαστών και των ελεύθερων λιπαρών οξέων, δεν μπορούμε να εκτιμήσουμε εδώ το ρόλο της αιμοπροσρόφησης στην απομάκρυνση τους. Η τέλεια ανάρρωση μετά από αιμοπροσρόφηση ενός δικού μας ασθενή με ηπατικό κώμα καθώς επίσης και άλλων ασθενών που ανακοινώθηκαν από άλλους³² δείχνει ότι η αιμοπροσρόφηση μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο στη θεραπεία του ηπατικού κώματος όταν αυτό



δεν συνοδεύεται από εγκεφαλικό οίδημα.

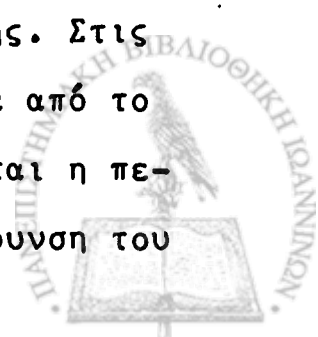
Η χρησιμοποίηση των συσκευών αιμοπροσρόφησης που κυκλοφορούν σήμερα για τη θεραπεία της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας παρουσιάζει ορισμένες δυσκολίες όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και τον τρόπο που χρησιμοποιούνται. Μερικοί ερευνητές προτείνουν ότι η αιμοπροσρόφηση θα πρέπει να χρησιμοποιείται πιο συχνά (περίπου κάθε 12 ώρες) επειδή έχει παρατηρηθεί ότι υπάρχει μια λανθάνουσα περίοδος στην απόκριση κατά την αιμοπροσρόφηση που οι άρρωστοι δεν ξυπνούν πριν περάσουν 18-24 ώρες⁶. Πειράματα σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η έναρξη της αιμοπροσρόφησης πριν από το κώμα έχει καλύτερα αποτελέσματα²⁰. Οι συσκευές που κυκλοφορούν προς το παρόν δεν είναι απόλυτα ικανοποιητικές όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και τη σοβαρότητα των επιπλοκών. Η καταστροφή των αιμοπεταλίων, η απώλεια παραγόντων της πήξης και η υπόταση είναι επιπλοκές που μπορεί να είναι ιδιαίτερα σοβαρές σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Επομένως, μετά από κάθε αιμοπροσρόφηση θα πρέπει να γίνεται πάντα χορήγηση αιμοπεταλίων και παραγόντων της πήξης για να προλαμβάνονται οι αιμορραγίες. Μέχρι να κυκλοφορήσουν στην αγορά πιο αποτελεσματικές συσκευές, η αιμοπροσρόφηση με άνθρακα θα πρέπει να γίνεται σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς με οξεία και δυνητικά αναστρέψιμη ηπατική ανεπάρκεια. Μερικές από τις συσκευές που προς το παρόν βρίσκονται ακόμα σε πειραματικό στάδιο περιλαμβάνουν μια συσκευή που απομακρύνει τις τοξικές ουσίες χρησιμοποιώντας ένζυμα και εξωσωματική κυκλοφορία⁸ και ένα τεχνητό ήπαρ που αποτελείται από ηπατοκύτταρα παρμένα από κυτταροκαλλιέργειες⁹⁸.



Τέλος επείγει να γίνουν καλά ελεγμένες μελέτες που να τεκμηριώσουν την αποτελεσματικότητα της αιμοπροσρόφησης στη θεραπεία του ηπατικού κώματος και στην αύξηση επιβίωσης των ασθενών με ηπατική ανεπάρκεια.

Αν και η αιμοπροσρόφηση πλεονεκτεί συγκριτικά με τα συμβατικά θεραπευτικά μέσα, όπως είναι η αιμοδιάλυση και η περιτοναϊκή διάλυση, η χρησιμοποίησή της είναι ακόμα αντιφατική και εφαρμόζεται μόνο στους αρρώστους με βαριά δηλητηρίαση. Και οι 4 άρρωστοι μας με θανατηφόρα δηλητηρίαση θεραπεύτηκαν τελείως μετά την αιμοπροσρόφηση. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν ανακοινωθεί για ενήλικες³⁴ και για ένα νεογνό με δηλητηρίαση από χλωραμφενικόλη⁶¹ και αποδεικνύουν ακόμα περισσότερο την κλινική χρησιμότητα της μεθόδου για την απομάκρυνση φαρμάκων από το αίμα.

Η θνησιμότητα νοσοκομειακών αρρώστων με βαριά δηλητηρίαση και κώμα IV βαθμού παραμένει ψηλή και κυμαίνεται μεταξύ 5%⁶⁰ και 38%⁵. Επιπλέον οι Anderson et al έχουν ανακοινώσει θνησιμότητα 2% σε ασθενείς με δηλητηρίαση από σαλικυλικά, στους οποίους η διάγνωση έγινε ταυτόχρονα με την εισαγωγή τους στο Νοσοκομείο, και αυξήθηκε στα 25% για αρρώστους που η διάγνωση της δηλητηρίασης με σαλικυλικά καθυστέρησε, ανεξάρτητα από το στάδιο του κώματος³. Έχοντας υπόψη την ψηλή θνησιμότητα ασθενών με βαριά δηλητηρίαση με φάρμακα, καταβλήθηκαν προσπάθειες να απομακρύνεται ενεργά το φάρμακο αμέσως μετά τη διάγνωση της δηλητηρίασης. Στις δηλητηριάσεις, τεχνικές όπως η λήψη ζωϊκού άνθρακα από το σίδημα, η έντονη αλκαλική διούρηση, η αιμοδιάλυση και η περιτοναϊκή διάλυση μπορεί να βοηθήσουν στην απομάκρυνση του



φαρμάκου. Αυτές οι τεχνικές είναι ιδιαίτερα χρήσιμες όταν το φάρμακο ή το δηλητήριο έχει ορισμένες ιδιότητες, όπως είναι η μικρή συγγένεια με τις πρωτεΐνες, η μεγάλη υδατοδιαλυτότητα και η εύκολη διαπήδηση⁷⁶. Ποτέ δεν θα πρέπει να προκαλείται έμετος σε αναισθητούς αρρώστους ή αρρώστους σε παραλήρημα. Ο ζωϊκός άνθρακας όταν χορηγηθεί από το στόμα μπορεί να εμποδίσει το πέρασμα της τοξίνης ή του φαρμάκου από το γαστρεντερικό σωλήνα στο αίμα. Ο ζωϊκός άνθρακας στην υγρή μορφή χορηγείται στα παιδιά και γίνεται καλά ανεκτός, και έτσι δεν χρειάζεται να δοκιμαστεί η πρόκληση εμέτου με αλατούχο νερό (παγκόσμιο αντίδοτο) που εγκυμονεί κινδύνους. Η πρόκληση έντονης αλκαλικής διούρησης είναι χρήσιμη αλλά συχνά δεν χρησιμοποιείται σωστά. Χρησιμεύει κυρίως για την απομάκρυνση φαρμάκων που έχουν χαμηλή, σταθερή διάσταση (ρK), όπως είναι λ.χ. τα σαλικυλικά και τα βαρβιτουρικά μακράς διάρκειας, όπου η αλκαλοποίηση των ούρων ευνοεί τον ιονισμό τους και εμποδίζει την επαναρρόφηση τους από τα νεφρικά σωληνάρια. Αντίθετα, η αλκαλοποίηση των ούρων πολύ λίγο βοηθάει στην απομάκρυνση φαρμάκων με ψηλό ρK, όπως είναι η γλουταιθιμίδη και τα βαρβιτουρικά βραχείας διάρκειας. Σαν επιπλοκές της έντονης αλκαλικής διούρησης έχουν αναφερθεί το πνευμονικό οίδημα, η αλκαλαιμία και η υποκαλιαιμία.

Η αιμοπροσρόφηση με τη βοήθεια προσροφητικού μέσου αποτελεί μια εναλλακτική λύση στην αντιμετώπιση των αρρώστων με βαριά δηλητηρίαση. Ένας κατάλογος φαρμάκων και άλλων τοξικών ουσιών που μπορούν να απομακρυνθούν με τη χρήση της αιμοπροσρόφησης με άνθρακα ή ρητίνες απεικονί-



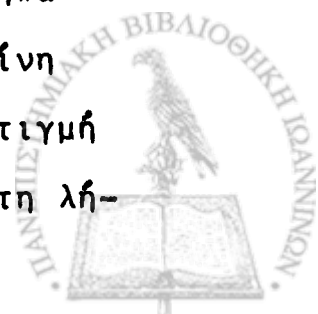
ζεται στον Πίνακα 10. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι η απομάκρυνση των φαρμάκων από το αίμα δεν είναι πάντοτε εφικτή σε όλες τις περιστάσεις. Ο Farnel²⁹ έχει περιγράψει ορισμένους συντελεστές που αναστέλουν την επιτυχή χρήση της αιμοπροσρόφησης στη θεραπεία αρρώστων με οξεία δηλητηρίαση από φάρμακα (Πίνακας 11). Έτσι, η αιμοπροσρόφηση δεν είναι αποτελεσματική στην απομάκρυνση φαρμάκων που έχουν ταχεία δράση ή φαρμάκων που ο ρυθμός της μεταβολικής τους απέκκρισης υπερβαίνει το ρυθμό της απομάκρυνσης τους με την αιμοπροσρόφηση. Μια ειδική περίπτωση, όπου η χρήση άλλων μεθόδων, όπως η αιμοδιάλυση ή η περιτοναϊκή διάλυση, έχει ενεργητικά αποτελέσματα, είναι όταν η δηλητηρίαση οφείλεται σε φάρμακα που προκαλούν μεταβολική οξέωση (π.χ. ακετύλ σαλικυλικό οξύ=ασπιρίνη). Σ' αυτές τις περιπτώσεις η αιμοδιάλυση είναι πολύ πιο ανώτερη και πιο αποτελεσματική από την αιμοπροσρόφηση γιατί έχει συγχρόνως την ικανότητα να θεραπεύσει και την οξέωση.

Η αποτελεσματικότητα της αιμοπροσρόφησης στην απομάκρυνση διάφορων φαρμάκων από το αίμα βασίζεται σε ορισμένα κριτήρια. Κατ' αρχήν, διάφορα φάρμακα έχουν διάφορες ικανότητες δέσμευσης ή απομάκρυνσης από την προσροφητική στήλη της συσκευής αιμοπροσρόφησης. Επίσης είναι γνωστό ότι η αιμοπροσρόφηση είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική για την απομάκρυνση λιποδιαλυτών ουσιών, ουσιών με μεγάλη συγγένεια με τις πρωτεΐνες και ουσιών που δεν διαχέονται στο νερό του πλάσματος και γενικά στους ιστούς του σώματος. Αυτές οι ουσίες δεν απομακρύνονται σημαντικά με την αιμοδιάλυση ή την περιτοναϊκή διάλυση.



Έχει παρατηρηθεί από διάφορους ερευνητές ότι η αποτελεσματικότητα της αιμοπροσρόφησης ελαττώνεται σημαντικά όταν το φάρμακο που προκαλεί τη δηλητηρίαση έχει την ιδιότητα να έχει ευρεία διάχυση στο νερό του πλάσματος και ιδίως στους ιστούς του σώματος^{29, 39}. Σ' αυτή την περίπτωση μεγάλη σημασία έχει η ευκολία με την οποία το φάρμακο μπορεί να μετακινηθεί από τον τόπο αποθήκευσης του στο κυκλοφορικό σύστημα, από όπου μπορεί να απομακρυνθεί με την αιμοπροσρόφηση. Ένα παράδειγμα είναι η γλουταιθιμίδη, η οποία διαχέεται στους λιπώδεις ιστούς του σώματος, αλλά έχει την ιδιότητα να μπορεί να μετακινηθεί στο κυκλοφορικό σύστημα με σχετικά αργό ρυθμό. Λόγω αυτής της ιδιότητας, η αιμοπροσρόφηση είναι αποτελεσματική μόνο όταν επαναληφθεί δύο ή τρεις φορές ώστε να επιτευχθεί η πλήρης απομάκρυνση του φαρμάκου. Σε περίπτωση που δεν επαναληφθεί η αιμοπροσρόφηση, υπάρχει κίνδυνος να συμβεί αντιδραστική αύξηση (rebouhd) της γλουταιθιμίδης στο αίμα, με αποτέλεσμα την υποτροπίαση του κώματος.

Ένα άλλο φάρμακο που θα πρέπει να συζητηθεί είναι η ακεταμινοφαίνη. Μαζί με την ασπιρίνη είναι τα πιο πολύ χρησιμοποιούμενα αναλγητικά και κυκλοφορεί στο εμπόριο με 50 διαφορετικές εμπορικές ονομασίες. Αν και είναι λιγότερο ερεθιστική για το γαστρικό βλεννογόνο, η λήψη 15-16 δισκίων (extra strength) μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα το θάνατο σε 2-3 μέρες από οξεία κεραυνοβόλα ηπατίτιδα. Η θεραπεία της δηλητηρίασης από ακεταμινοφαίνη εξαρτάται από το πόσος χρόνος έχει περάσει από τη στιγμή που πάρθηκε. Στη διάρκεια των πρώτων 12 ωρών, μετά τη λή-



ψη, η θεραπεία συνήθως είναι συντηρητική και έχει σαν σκοπό να απομακρύνει το φάρμακο, να παρεμποδίσει την απορρόφησή του και να αποτρέψει τη βλάβη του ηπατικού κυττάρου. Αυτό πετυχαίνεται με αναρρόφηση του γαστρικού περιεχομένου, χορήγηση υγρού άνθρακα και έγχυση ουσιών, όπως είναι η ακετυλκυστεΐνη (Mucomyst), η μερκαπταμίνη και η μεθειονίνη που χρησιμεύουν σαν δότες σουλφυδρυλικών ομάδων. Η αιμοδιάλυση και η αιμοπροσρόφηση σ' αυτό το στάδιο πολύ λίγα προσφέρουν. Αντίθετα, έχει παρατηρηθεί ότι οι άρρωστοι που βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο είναι εκείνοι που έρχονται στο νοσοκομείο καθυστερημένα, δηλαδή 10-24 ώρες μετά τη λήψη της ακεταμινοφαίνης, και δεν έχουν καμιά προστασία από ενδεχόμενη ηπατική βλάβη^{23, 72, 81}.

Οι Winchester et al έχουν δείξει ότι η αιμοπροσρόφηση με άνθρακα "καθυστερημένα" μετά από δηλητηρίαση με ακεταμινοφαίνη (16,5-29 ώρες) συνοδεύεται με μικρότερη αύξηση των ηπατικών ενζύμων από ό,τι η συντηρητική θεραπεία ή η καθυστερημένη θεραπεία με δότες σουλφυδρυλίων⁹⁷. Χρειάζονται όμως πιο καλά οργανωμένες κλινικές έρευνες για να αποδειχθεί η χρησιμότητα της αιμοπροσρόφησης "καθυστερημένα" μετά από δηλητηρίαση με ακεταμινοφαίνη.

Όσον αφορά την ταχύτητα κάθαρσης των φαρμάκων, έχει αποδειχθεί ότι η αιμοπροσρόφηση υπερέχει της αιμοδιάλυσης. Με την ίδια ροή αίματος, όταν συγκρίνονται οι δύο μέθοδοι, η αιμοπροσρόφηση έχει μεγαλύτερες τιμές κάθαρσης του φαρμάκου από τον οργανισμό και θεωρείται σαν η λύση εκλογής όταν πρόκειται για δηλητηρίαση με κοινές ενώσεις,



όπως είναι τα βαρβιτουρικά (ιδίως τα βραχείας και μέσης διάρκειας), η ακεταμινοφαΐνη, το paraquat και η γλουταμιμίδη (Πίνακας 12).

Η απόφαση για το αν ένας αρρώστος θα πρέπει να υποστεί αιμοπροσρόφηση ή αιμοδιάλυση δεν είναι πάντοτε εύκολο να παρθεί. Θα πρέπει να στηρίζεται στην προσεκτική αξιολόγηση της κλινικής κατάστασης του αρρώστου και στην πλήρη γνώση της κινητικής της διάλυσης και του μεταβολισμού του υπό εξέταση φαρμάκου. Τα κριτήρια που χρησιμοποιούμε στο Νοσοκομείο μας σαν οδηγούς στη λήψη αυτής της απόφασης βασίζονται στους κανόνες που αρχικά διατύπωσαν οι Schreiner και Teehan⁷⁷ το 1971 και απεικονίζονται στον Πίνακα 13⁹³. Στη συνέχεια, το Διεθνές Συνέδριο (Workshop) της αιμοπροσρόφησης, που πραγματοποιήθηκε στη Χάϊφα του Ισραήλ το 1979, διατύπωσε επισήμως τα κριτήρια για τη χρήση της αιμοπροσρόφησης σε αρρώστους με οξεία δηλητηρίαση από φάρμακα τα οποία είναι σχεδόν παρόμοια με αυτά που είχαν καθορισθεί αρχικά από τον Schreiner (Πίνακας 14). τα κριτήρια αυτά υποστηρίζουν ότι η αιμοπροσρόφηση είναι ενδεικτική και συγχρόνως ευεργετική σε αρρώστους με βαριά δηλητηρίαση από φάρμακα όπου η πιθανή θνησιμότητα είναι πολύ αυξημένη. Τα κριτήρια αυτά βασίζονται στα αποτελέσματα διάφορων μελετών που αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της αιμοπροσρόφησης σε αρρώστους με βαριά δηλητηρίαση.

Σε μια αναδρομική μελέτη ο Hampel⁴³ έδειξε ότι σε 52 αρρώστους, με βαριά δηλητηρίαση και με στάδιο III ή IV κώματος που δεν υποβλήθηκαν σε αιμοπροσρόφηση, υπήρ-

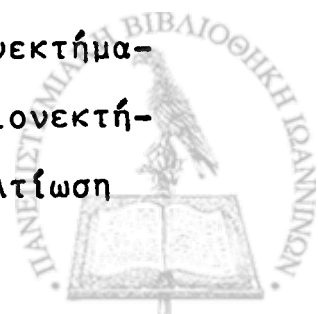


ξαν 10 θάνατοι (19% θνησιμότητα). Αντίθετα, σε 14 αρρώστους, με παρόμοια βαριά κλινική κατάσταση που υποβλήθηκαν σε αιμοπροσρόφηση, υπήρξε μόνο 1 θάνατος (7% θνησιμότητα). Επίπλέον, έχει αποδειχθεί από διάφορες μελέτες στον άνθρωπο και σε πειραματόζωα, ότι η αιμοπροσρόφηση μειώνει το χρόνο που ο ασθενής βρίσκεται σε κώμα και ότι αυξάνει την ταχύτητα με την οποία απομακρύνεται το φάρμακο από το αίμα^{34, 62, 69}. Έχει βρεθεί ότι όσο περισσότερο χρόνο βρίσκεται ο άρρωστος σε κώμα μειώνονται οι πιθανότητες να επιζήσει και γι' αυτό κάθε μέθοδος, όπως η αιμοπροσρόφηση που αποδεδειγμένα μειώνει τη διάρκεια του κώματος, συντελεί στην ελάττωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας⁵. Επομένως σε αρρώστους με στάδιο III ή IV κώματος η αιμοπροσρόφηση σε συνδυασμό με τα άλλα θεραπευτικά μέσα μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο στη θεραπεία της δηλητηρίασης με φάρμακα.

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια η εξέλιξη της τεχνολογίας της Αιμοπροσρόφησης ήταν τόσο ραγδαία ώστε σήμερα να θεωρείται ως ο πιο εξειδικευμένος επιστημονικός κλάδος της κλινικής έρευνας, όπου η Νεφρολογία συνεργάζεται με την Τοξικολογία, Φαρμακολογία, Βιολογική Μηχανική, Ανοσολογία καθώς και με άλλους κλάδους της Ιατρικής.

Όπως κάθε άλλη τεχνολογική μέθοδος, τα πλεονεκτήματά της αιμοπροσρόφησης συνοδεύονται από αρκετά μειονεκτήματα και ακόμη χρειάζεται πολλή δουλειά για τη βελτίωση



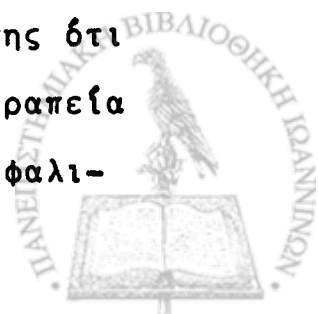
των διαφόρων συσκευών αιμοπροσρόφησης. Ιδιαίτερα, επείγει να λυθεί το πρόβλημα της συμβατότητας των συσκευών με το αίμα ώστε να αποφευχθούν τελείως οι επιπλοκές.

Η δική μας μελέτη στη χρησιμοποίηση της αιμοπροσρόφησης είναι από τις πρώτες που έχουν γίνει σε παιδιά για τη θεραπεία του ηπατικού κώματος ή της βαριάς δηλητηρίασης με φάρμακα. Τα συμπεράσματα από αυτή τη μελέτη είναι τα ακόλουθα:

1. Η αιμοπροσρόφηση με λίγες τροποποιήσεις από τη βασική τεχνική μπορεί να εφαρμοστεί χωρίς σοβαρές επιπλοκές στα παιδιά. Όμως είναι σημαντικό ο συνολικός όγκος της εξω-ηπατικής κυκλοφορίας, περιλαμβανομένων των αγωγών (σωλήνων) και της στήλης του άνθρακα, να μην υπερβαίνει το 10% του όγκου του αίματος του παιδιού, για να αποφευχθούν αιμοδυναμικά προβλήματα.

2. Ενδείξεις για αιμοπροσρόφηση είναι το ηπατικό κώμα III ή IV σταδίου και η βαριά δηλητηρίαση με φάρμακα που εκδηλώνεται κλινικά με υποαερισμό, υπόταση, σοβαρή υποθερμία ή συνδυασμό όλων αυτών.

3. Αν και η σημασία της αιμοπροσρόφησης στην ηπατική εγκεφαλοπάθεια δεν είναι απόλυτα ξεκαθαρισμένη, τα αποτελέσματα της, καθώς επίσης και τα αποτελέσματα άλλων ερευνητών δείχνουν ότι μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο στη θεραπεία του ηπατικού κώματος. Τα ευρήματά μας δείχνουν επίσης ότι η αιμοπροσρόφηση δεν είναι αποτελεσματική για τη θεραπεία του ηπατικού κώματος όταν αυτό συνοδεύεται από εγκεφαλι-

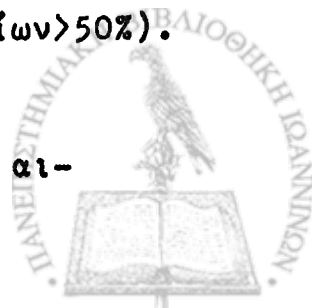


κό οίδημα.

4. Η αιμοπροσρόφηση είναι πολύ αποτελεσματική στις δηλητηριάσεις με φάρμακα. Είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική και υπερτερεί της αιμοδιάλυσης όταν πρόκειται για την απομάκρυνση λιποδιαλυτών ουσιών, ουσιών με ψηλή συγγένεια με τις πρωτεΐνες, και ουσιών που δύσκολα διαχέονται στο νερό του πλάσματος. Επειδή είναι γνωστό ότι ελαττώνει τη διάρκεια του κώματος, η αιμοπροσρόφηση μπορεί να αποδειχθεί εξαιρετικά χρήσιμη στη θεραπεία σοβαρών δηλητηριάσεων με κώμα III ή IV σταδίου που συνοδεύεται από καταστολή του αναπνευστικού και/ή του κυκλοφορικού συστήματος.

5. Η θρομβοπενία και η υπόταση είναι οι κύριες επιπλοκές της αιμοπροσρόφησης. Όταν χρησιμοποιούνται οι κατάλληλες στήλες, η θρομβοπενία είναι συνήθως ήπια στην πλειονότητα των ασθενών και δεν συνοδεύεται από καμιά σημαντική αιμορραγία. Όμως, η θρομβοπενία μπορεί να είναι σοβαρή στους ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, ιδίως σ' αυτούς με σύνδρομο του Reye που έχουν συχνά διαταραχές της πήξης του αίματος. Γι' αυτό θα πρέπει να παρακολουθείται στενά ο αριθμός των αιμοπεταλίων στη διάρκεια και μετά το τέλος της αιμοπροσρόφησης σε όλα τα παιδιά, και θα πρέπει να χορηγείται φρέσκο παγωμένο πλάσμα και αιμοπετάλια στους αρρώστους που εμφανίζουν σημαντική αιμορραγία ή σοβαρή θρομβοπενία (μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων > 50%).

Γενικά, οι προσδοκίες για την επιτυχή χρήση της αι-



Ε. Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

1. Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η Σ Τ Α Ε Λ Λ Η Ν Ι Κ Α

Η αιμοπροσρόφηση έχει εφαρμοσθεί τα τελευταία χρόνια πειραματικά ή κλινικά κυρίως σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία του ηπατικού κώματος και της ηπατικής ανεπάρκειας, της δηλητηρίασης με φάρμακα, της ουραιμίας, καθώς και για την αύξηση κάθαρσης πολλών άλλων επιβλαβών ουσιών. Η χρήση της στα παιδιά είναι πολύ περιορισμένη κυρίως εξαιτίας του μεγάλου νεκρού χώρου των συσκευών που κυκλοφορούν στο εμπόριο, που μπορεί να προκαλέσει αιμοδυναμικά προβλήματα στα παιδιά όταν υπερβαίνει το 10% του όγκου του αίματος τους. Σ'αυτή την εργασία περιγράφεται η επιτυχής χρησιμοποίηση της αιμοπροσρόφησης με άνθρακα (Hemacol ή B-D Hemodetoxifier) στη θεραπεία 8 παιδιών ηλικίας 10-15 χρόνων (μέσος όρος 12,8 χρόνια). Οι κύριες ενδείξεις για τη χρησιμοποίηση της ήταν ηπατικό κώμα III σταδίου ή IV σταδίου (4 ασθενείς) και σοβαρή δηλητηρίαση με φάρμακα που είχε σαν αποτέλεσμα υποαερισμό, υπόταση και μη απόκριση στην υποστηρικτική θεραπεία (4 ασθενείς). Με ορισμένες τροποποιήσεις, που περιγράφονται, αποφεύχθηκε η αφαίρεση από το κυκλοφορικό σύστημα των παιδιών > 10% του όγκου του ολικού αίματος τους. Για την άντληση του αίματος χρησιμοποιήθηκε αρτηριοφλεβική αναστόμωση (shunt). Τιμές ροής αίματος 2,3 - 4,8 ml/kg/min χρησιμοποιήθηκαν χωρίς προβλήματα. Σε όλα τα παιδιά με ηπατικό κώμα χορηγήθηκε φρέσκο παγωμένο πλάσμα στο τέλος της αιμοπροσρόφησης. Η διάρκεια κάθε συνεδρίας αιμοπροσρόφησης κυμαίνονταν μεταξύ 3-4 ώρες ανάλογα με την κλινική κατάσταση του



ασθενή.

Η αιμοπροσρόφηση είχε σαν αποτέλεσμα την τέλεια ανάρρωση σε 5/8 ασθενείς (1 ασθενή με ηπατίτιδα με αλοθάνιο και στάδιο IV κώματος και 4 ασθενείς με δηλητηρίαση με φάρμακα).

Όλοι οι άρρωστοι ανέχθηκαν ικανοποιητικά την αιμοπροσρόφηση και δεν υπήρξαν σοβαρές επιπλοκές. Ήπια υπόταση παρατηρήθηκε σε 5 από τους αρρώστους, αλλά αντιμετωπίστηκε εύκολα με χορήγηση υγρών. Αν και σε 5 από τους 8 ασθενείς παρατηρήθηκε ελάττωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (μέσος όρος $24,8 \pm 5\%$), δεν υπήρξε καμιά σημαντική αιμορραγία σε κανένα από τους ασθενείς. Μικρές παροδικές μειώσεις της κρεατινίνης του ορού, του ουρικού οξέος, της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων παρατηρήθηκαν σε όλους τους αρρώστους με ηπατικό κώμα, αλλά εξαφανίστηκαν μετά το τέλος της αιμοπροσρόφησης και επέστρεψαν στα πριν από την αιμοπροσρόφηση επίπεδα. Η υπεραμινοξαιμία που παρατηρήθηκε σε όλους τους αρρώστους με ηπατικό κώμα βελτιώθηκε και επέστρεψε στα φυσιολογικά επίπεδα μετά την αιμοπροσρόφηση. Οι περισσότερες από τις επιπλοκές ήταν παροδικές, ιδίως στους ασθενείς που υπέστησαν αιμοπροσρόφηση μόνο μια φορά, και συνήθως εξαφανίζονταν μετά το τέλος της εφαρμογής αυτής της μεθόδου.

Η χρησιμότητα της αιμοπροσρόφησης στην ηπατική εγκεφαλοπάθεια δεν είναι καλά τεκμηριωμένη και αποτελεί αντικείμενο μελέτης για πολλούς ερευνητές. Τα αποτελέσματα αυτής της εργασίας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η αιμοπροσρόφηση μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο στη θεραπεία



του ηπατικού κώματος όταν αυτό δεν συνοδεύεται από εγκεφαλικό οίδημα.

Η αιμοπροσρόφηση προσφέρεται σαν εναλλακτική λύση στη θεραπεία αρρώστων με βαριά δηλητηρίαση. Είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική για λιποδιαλυτές ουσίες, για ουσίες με ψηλή συγγένεια με τις πρωτεΐνες και για ουσίες που δύσκολα διαχέονται στο νερό του πλάσματος. Επίσης μειώνει τη διάρκεια του κώματος και αυξάνει το ρυθμό με τον οποίο απομακρύνεται το φάρμακο από το αίμα, και επομένως είναι η θεραπεία εκλογής για αρρώστους με βαριά δηλητηρίαση που βρίσκονται σε κώμα III ή IV σταδίου και που παρουσιάζουν υποαερισμό, υπόταση και έλλειψη απόκρισης στην υποστηρικτική θεραπεία.



2. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ (SUMMARY)

Hemoperfusion has been used in adult patients over the past several years either experimentally or therapeutically for the treatment of hepatic failure and reversal of hepatic coma, drug overdose and poisoning, uremia and enhancement of clearance of various noxious substances. Its use in children, however, has been greatly limited primarily because of the large dead space present in the commercially available devices thus necessitating the removal of a large amount of the child's circulating blood volume resulting in cardiodynamic instability.

The present study describes the successful use of charcoal hemoperfusion in the treatment of eight children whose age ranged between 10-15 years (mean 12,8 years). The main indications for its use included stage III to IV hepatic coma (4 patients) and severe drug intoxication leading to hypoventilation, hypotension and non-responsiveness to supportive clinical measures (4 patients). Special adaptations were made in the hemoperfusion technique so that the extracorporeal circuit volume did not exceed 10% of the child's estimated circulating blood volume. Blood was pumped via an arterio-venous shunt and blood flow rates of 2.3-4.8 ml/kg/min were used safely in all the children. Fresh frozen plasma and platelet infusions were administered to all 4 children with hepatic coma at the termination of hemoperfusion. Total perfusion time varied between 3-4 hours depending on the clinical status

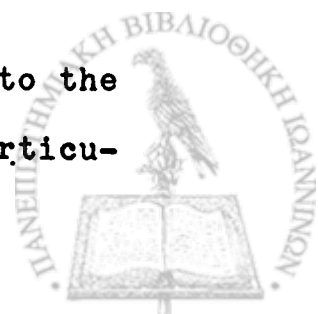


of the patient.

Hemoperfusion resulted in complete recovery in 5 of the 8 patients which included one patient with halothane hepatitis and stage IV coma, and all 4 patients with drug overdose. All patients tolerated the procedure well and had no serious complications. Mild hypotension was observed in 5 patients but it was successfully treated with fluid replacement. Although a mild reduction in platelet count occurred in 5 of the 8 patients (mean platelet fall was $248 \pm 5\%$), there was no evidence of significant bleeding observed in any of the patients. Small transient decreases in serum creatinine, uric acid, cholesterol and triglyceride levels were observed all of which returned promptly to pre-hemoperfusion levels. The hyperaminoacidemia which was observed in all patients with hepatic coma improved and returned towards normal levels following hemoperfusion. Most of the observed complications were transient, especially in those patients who required only a single treatment and generally reversed to normal within several hours after hemoperfusion.

The value of hemoperfusion in hepatic encephalopathy is not yet well established and therefore is still considered to be under investigation. The results of the present study suggest that hemoperfusion may play an important role in the therapy of hepatic coma not associated with cerebral edema.

Hemoperfusion offers an alternative approach to the management of severely poisoned patients. It is particu-



larly effective in the removal of substances which are lipid soluble, highly protein bound and poorly distributed in plasma water. In addition, hemoperfusion has been shown to reduce coma time and to enhance the rate of drug elimination and is therefore the treatment of choice for severely poisoned patients in stage III to IV coma with evidence of either hypoventilation, hypotension or non-responsiveness to supportive clinical measures.



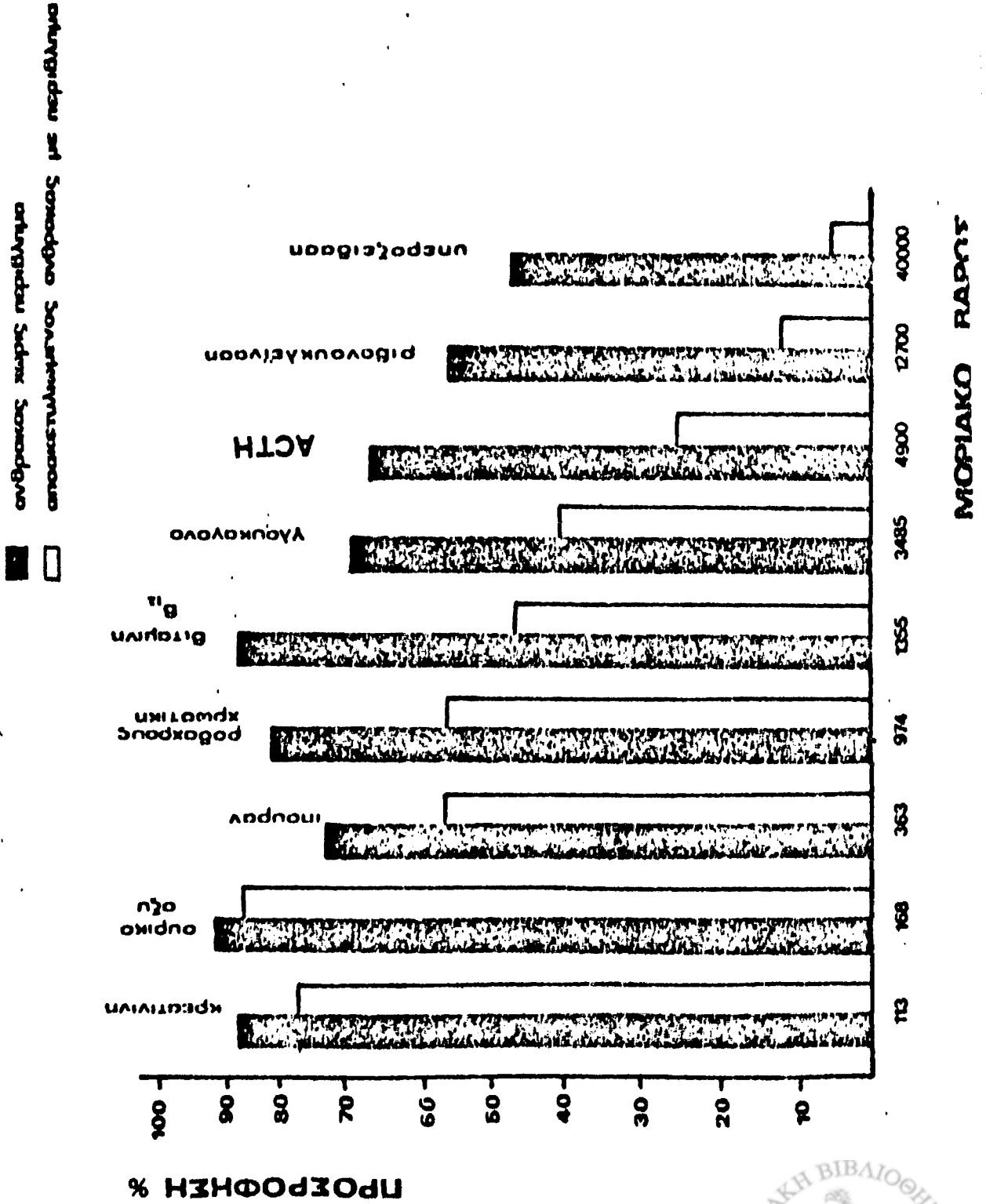
ΣΤ. ΣΧΕΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ - ΠΙΝΑΚΕΣ

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

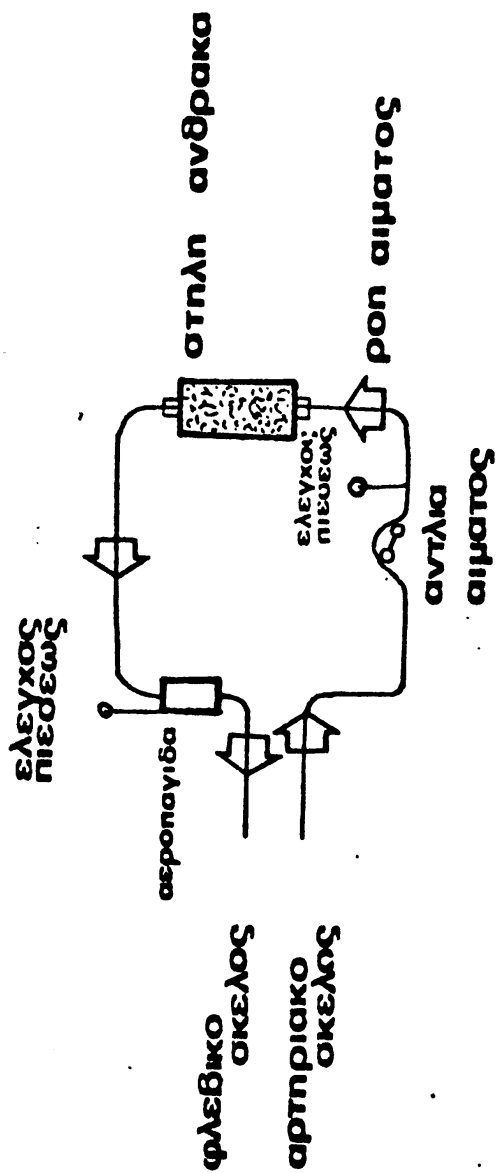
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ



ΣΧΗΜΑ 1 : ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΠΡΟΣΡΟΦΗΣΗΣ ΑΠΟΑΚΕΤΥΛΩΜΕΝΟΥ ΑΝΘΡΑΚΑ ΜΕ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΠΕΡΙΒΛΗΜΑ ΓΙΑ ΜΟΡΙΑ ΔΙΑΦΟΡΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ



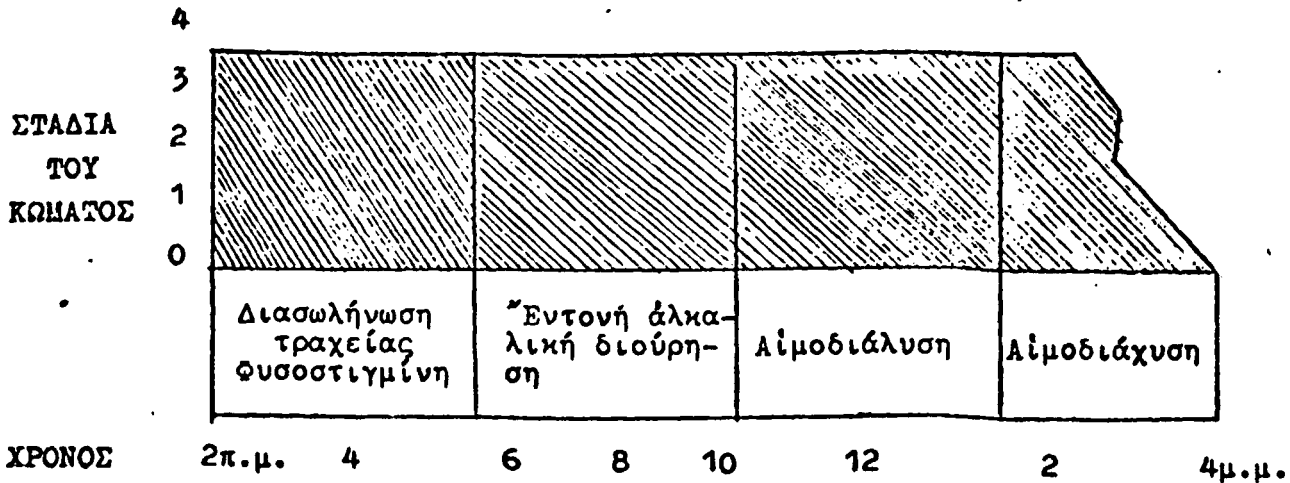
ΣΧΗΜΑ 2 : ΤΟ ΚΥΚΛΩΜΑ ΤΗΣ ΑΙΜΟΠΡΟΣΦΟΡΗΣ



- Βχῆμα 3: Κλινική πορεία της άρρωστης της περίπτωσης 5 με κατάποση πολλών ειδών φαρμάκων που αντιμετωπίστηκε με αιμοπροσρόφηση"

θῆλυ 15
χρόνων

Νοσοκομείο ΡΟΤΟΜΑΣ	Πανεπιστήμιο GEORGETOWN
-----------------------	-------------------------



ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΚΑΤΑΠΟΘΗΚΑΝ

- Σεκοβαρβιτάλη
- Υδροχλωρική χλωράλη
- Αλκοόλη
- Χλωροδιαζεποξειδία
- Οξυκοδόνη
- Αμιτριπτυλίνη
- Νοτριπτυλίνη
- Καριχουάνα

ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΟΥΡΩΝ

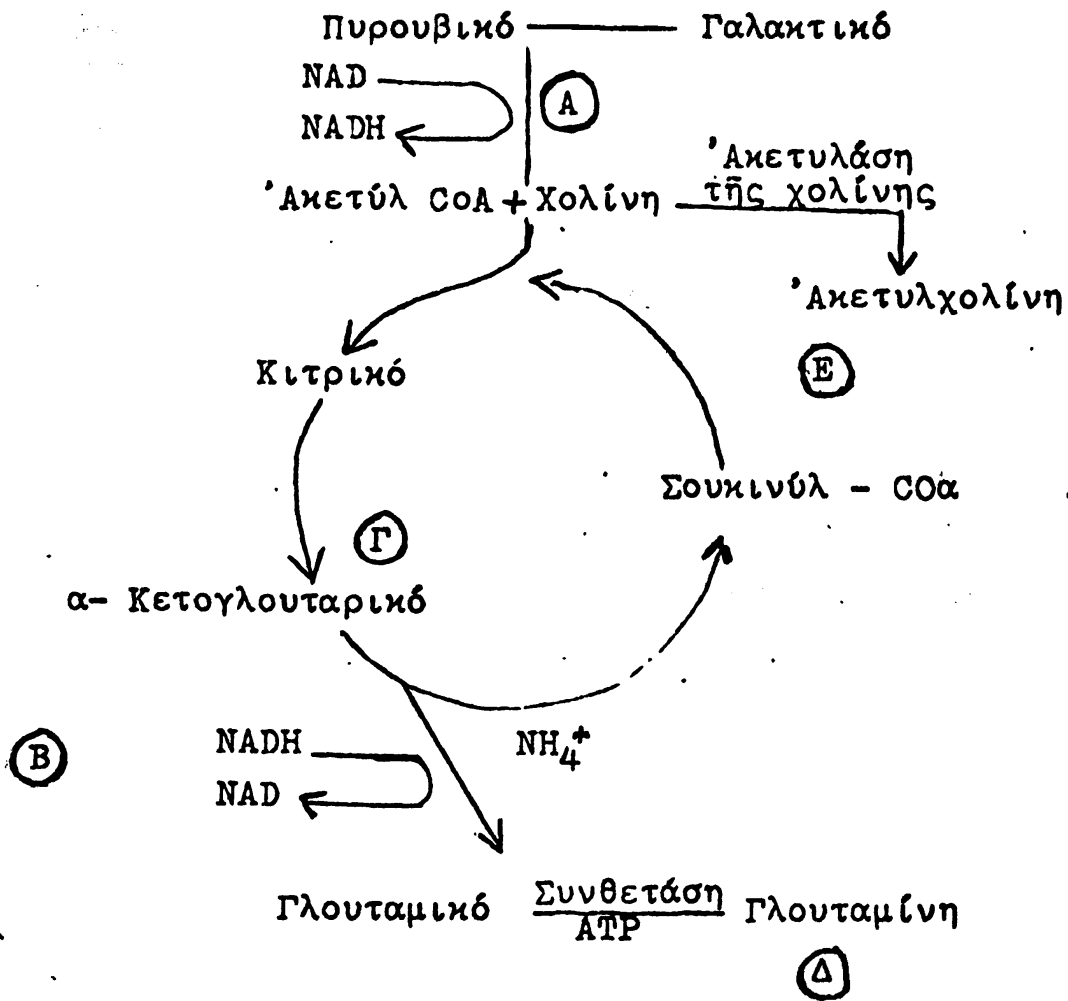
- Βαρβιτουρικά
- Σαλικυλικά
- Αλκαλοειδές ;
- ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΙΜΑΤΟΣ
- Βαρβιτουρικά
- ΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ
- Σεκοβαρβιτάλη
- Καφεΐνη
- Χλωροδιαζεποξειδία

ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟ ΑΙΜΑ

- Βαρβιτουρικά 1,5mg/dl
- Σαλικυλικά 7,5mg/dl
- Αλκοόλη 0,03%



Σχῆμα 4: Προτεινόμενες θέσεις για τὴν τοξικότητα τῆς ἀμμωνίας στὸ Κ.Ν.Σ.



- A: Ἐλαττωμένη ὀξειδωτικὴ ἀποκαρβοξυλίωση τοῦ πυρουβικοῦ
- B: Ἐλλειψὴ NADH
- Γ: Ἐλλειψὴ α-κετογλουταρικοῦ
- Δ: Μεγαλύτερη κατανάλωση ATP ἀπὸ ὅτι στὸ E
- E: Ἐλάττωση τῆς σύνθεσης τῆς ἀκετυλχολίνης



ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΑΙΜΟΠΡΟΣΡΟΦΗΣΗΣ ΠΟΥ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝ ΣΤΗΝ ΑΓΟΡΑ

Συσκευή Αιμοπροσρόφησης	Σύ ν θ ε σ η	Πάχος μεμβράνης
ACAC (Chang)	Άνθρακας με περίβλημα αλ- βουμίνης και κολλόδιο (300 g)	0,05 μm
Hemasorba	Σφαιρικός άνθρακας με περίβλημα από κολλόδιο	0,50 μm
Nipro Hemocarbo	Σφαιρικός άνθρακας με περίβλημα από κολλόδιο	Πολύ λεπτή
Hemacol (Smith & Nephew/ Warner-Lambert)	Άνθρακας με περίβλημα από ακρυλική υδροπηκτή (300 g)	3,00 μm
Biotec Hemoperfu- sion System (HMAC)	Διαμορφωμένος άνθρακας με περίβλημα από μεθα- κρυλική υδροπηκτή (300 g)	1,50 μm
Adsorba 300 C (Gambro)	Διαμορφωμένος άνθρακας με περίβλημα οξεικής κυτταρίνης (300 g)	3,00 μm
B-D Hemodetoxifier (Becton-Dickinson)	Κοκκία άνθρακα χωρίς περίβλημα προσηλωμένα σε στοιβάδα χλωροθειϊκού πολυαιθυλενίου (300 g)	Fixed bed (-)



**ΠΙΝΑΚΑΣ 2 : ΟΥΡΑΙΜΙΚΕΣ ΤΟΞΙΝΕΣ ΠΟΥ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΟΝΤΑΙ ΜΕ
ΤΗΝ ΑΙΜΟΠΡΟΣΡΟΦΗΣΗ
(Μοριακό βάρος 60-21,500 daltons)**

Ασβέστιο	Νοραδρεναλίνη
ACTH	Οξαλικό άλας
Αμινοξέα	Οργανικά οξέα
Βιταμίνη Β12	Ουρικό οξύ
Γαστρίνη	Ουσίες μέσου μοριακού βάρους (Middle molecules)
Γλουκαγόνη	Παραθορμίνη
Γλυκόζη	Πολλαπλά αμινοξέα
Γουανιδίνες	Ριβονουκλεΐνωση
Επινεφρίνη	Σεροτονίνη
Θυροξίνη	Τριγλυκερίδια
Ινδόλη	Τριιωδοθυρονίνη
Ινσουλίνη	25-υδροξυχολοκαλσιφερόλη
Κρεατινίνη	Φαινόλες
Κυκλικό AMP	Φολικό οξύ
Μη πρωτεϊνικό άζωτο	



ΠΙΝΑΚΑΣ 3 : ΜΕΣΕΣ ΤΙΜΕΣ ΚΑΘΑΡΣΗΣ (Clearance) ΚΑΙ ΒΙΟΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΣΥΣΚΕΥΩΝ

ΑΙΜΟΠΡΟΣΡΟΦΗΣΗΣ (16, 18, 51, 83, 92)

	Hemodeto- Adsorba					
	ACAC (Q _B 300)	Hemacol (Q _B 300)	xifier (Q _B 200)	300 C (Q _B 200)	HMAC (Q _B 250)	Hemasorba (Q _B 300)
Ουσίες μέσω μοριακού						
βάρους (Middle molecules)	144	35		120	34	145
Ουρικό οξύ	235	94		180	110	230
Κρεατινίνη	230	152		184	165	230
Ζ αρχικού αριθμού						
αιμοπεταλίων	90	70		47	90-96	90-95

Q_B = Ροή αίματος ml/min



ΠΙΝΑΚΑΣ 4 : ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ ΠΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΚΑΝ ΜΕ ΑΙΜΟΠΡΟΣΦΡΟΗΣΗ

α/α	Ηλικία / φύλο	Βάρος Kg	Διάγνωση	Στάδιο κώματος και (ώρες αιμοπροσρόφησης)	Συνεδρες αιμοπροσρόφησης Ρους ml/min	Έκβαση (σοβαρότητα)	Επιπλοκές
1	13/A	52	Ηπατίτιδα από αλοθάνιο	IV	1(4) 2(4)	Ανάρρωση	Θ(ήπια)
2	10/Θ	22	Οξεία κεραυνοβόλα ηπατίτιδα (εγκαφαλικό οίδημα)	IV	1(4)	Θάνατος	Υ(ήπια) T Ca
3	10/Θ	32	Σύνδρομο του REYE (εγκεφαλικό οίδημα)	IV	1(2)	Αμετάβλ.	Υ(ήπια) Θ(ήπια) Ca
4	12/A		Σύνδρομο του REYE (εγκεφαλικό οίδημα)	IV	1(4) 2(4)	Θάνατος	Υ(ήπια) Θ(ήπια) Ca
5	15/Θ	46	Δηλητηρίαση με πολλά φάρμακα	III	1(3)	Ανάρρωση	Υ(ήπια)
6	13/Θ		Δηλητηρίαση με ακεταμινοφαίνη	I	1(3)	Ανάρρωση	Θ(μέτρια)
7	14/A	50	Δηλητηρίαση με PARACQUAT	I	1(4) 2(8)	Ανάρρωση	Υ(ήπια) Θ(ήπια)
8	15/A	59	Δηλητηρίαση με PARACQUAT	I	1(4)	Ανάρρωση	-

Συμπτώσεις: Υ=υπέρταση, Ca= υποασβεστιαίμια, Θ=θρομβοπενία, T= υποθερμία



ΠΙΝΑΚΑΣ 5: ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΕ 4 ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΑΠΟΡΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΙΜΟΠΡΟΣΡΟΦΗΣΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΑΙΜΑΤΟΣ	Περίπτωση 1		Περίπτωση 2		Περίπτωση 3		Περίπτωση 4	
	<u>Πριν</u>	<u>Μετά</u>	<u>Πριν</u>	<u>Μετά</u>	<u>Πριν</u>	<u>Μετά</u>	<u>Πριν</u>	<u>Μετά</u>
Αιματοκρίτης (%)	29,5	29,5	21	21			44,7	41,4
Αιμοπετάλια (X 10 ⁹)	95	65	450	451			41	31
PT	19/12	22,5/12	41/10	-			14,3/12	18,7/10
PTT	113/37	>120/36	150	-			33/30	>180
Αμυωνία	146	104	381	174	497		405	536
SGOT	79	81	1590	660			195	123
SGPT	84	92	895	315			258	202
Ca ⁺⁺	6,3	6,2	8,7	6,9			9,0	8,0
Ολική πρωτεΐνη	4,6	4,0	6,0	3,6			5,2	5,4
Λευκωματίνη	-	0	3,7	1,89			3,1	2,4



ΠΙΝΑΚΑΣ 6: ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ ΤΟΥ ΟΡΟΥ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ
ΑΙΜΟΠΡΟΣΡΟΦΗΣΗ (Περίπτωση 1)

	Πριν την 1η συνεδρία αιμοπροσρόφησης	Μετά την 1η συνεδρία αιμοπροσρόφησης	Μετά την 2η συνεδρία αιμοπροσρόφησης
Στάδιο κώματος	IV	III	0
Αλανίνη	*6,85	3,97	0,46
α-αμινο-η	0,53	0,34	ίχνη
Βουτρικό			
Αργινίνη	1,80	-	0,50
Ασπαρτικό οξύ	ναι	ναι	ναι
Κιτρουλίνη	ναι	ναι	ναι
Κυστίνη	2,20	?,83	1,92
Εθανολαμίνη	*1,10	-	ίχνη
Γλουταμικό οξύ	*9,17	2,55	1,45
Γλουταμίνη	3,12	3,15	3,14
Γλυκίνη	3,80	2,85	2,79
Ιστιδίνη	2,00	-	1,19
Υδροξυπρολίνη	*4,51	0,82	1,45
Ισολευκίνη	1,03	0,63	0,81
Λευκίνη	1,29	0,94	1,00
Λυσίνη	6,30	-	3,98
Μεθειονίνη	*2,98	2,16	2,04
Ορνιθίνη	*2,40	-	1,07
Φαινυλαλανίνη	*2,33	1,41	1,25
Προλίνη	*6,88	3,68	2,88
Σερίνη	1,42	1,07	1,02
Ταυρίνη	*13,45	0,20	0,46
Θρεονίνη	2,47	1,67	1,67
Τυροσίνη	*2,34	1,25	1,00
Βαλίνη	2,34	0,52	0,45

* Υπεραμινοξαιμία



ΠΙΝΑΚΑΣ 7: ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΠΡΟΣΕΡΟΦΗΣΗΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Επιπλοκές	Συγγραφείς	
	Παπαδοπούλου	Chavets et al 15
<u>Θρομβοπενία</u>		
Όχι	3/8 αρρώστων	
Ήπια	4/8 αρρώστων	1/2 αρρώστων
Μέτρια	1/8 αρρώστων	1/2 αρρώστων
<u>Υπόταση</u>		
Όχι	3/8 αρρώστων	2/2 αρρώστων
Ήπια	5/8 αρρώστων	-
Μέτρια	-	-
<u>Υποθερμία</u>	1/8 αρρώστων	0/2 αρρώστων
<u>Υποασβεστιαίμια</u>	3/8 αρρώστων	2/2 αρρώστων



**ΠΙΝΑΚΑΣ 8 : ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΩΝ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ
ΑΠΟ ΓΑΛΑΚΤΟΖΑΜΙΝΗ ***

Στάδιο κώματος	Θεραπευτική αγωγή	Χρόνος επιβίωσης σε σχέση με τους μάρτυρες	Ρυθμός επιβίωσης σε σχέση με τους μάρτυρες
II	Αιμοπροσρόφηση	↑	↑
II	Ομόλογος ηπατική διήθηση	↑	↑
II	Εξωσωματική κυκλοφορία	0	0
III	Αιμοπροσρόφηση	↑	0
III	Ομόλογος ηπατική διήθηση	0	0
III	Αφαιμαξομετάγγιση	0	0
III	Αιμοπροσ.+ Αφαιμαξομ.	↑	0
III	Αιμοπροσ.+Γλουκαγόνη+Ινσουλίνη	0	0
III	Αιμοπροσ.Χ 2 + Αφαιμαξομετ.	↑	↑

* Προσαρμοσμένο από τον Chang, T.M.S.: Hemoperfusion in 1981
Contr. Nephrol. 29: 11-22, 1982



ΠΙΝΑΚΑΣ 9 : ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΠΡΟΣΡΟΦΗΣΗΣ ΣΤΙΣ ΤΟΞΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΠΟΥ
ΕΝΟΧΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΗΠΑΤΙΚΟΥ ΚΩΜΑΤΟΣ*

Τοξικές ουσίες	Επίπεδα στο αίμα πριν την αιμοπροσρόφηση	Επίπεδα στο αίμα μετά την αιμοπροσρόφηση
Αμμωνία	Αυξημένα	Μειωμένα
Ψευδείς νευροδιαβιβαστές	Αυξημένα	Μειωμένα
Ελεύθερα λιπαρά οξέα	Αυξημένα	Μειωμένα
Φαινόλες	Αυξημένα	Μειωμένα
Θειόλες	Αυξημένα	Μειωμένα
Αρωματικά αμινοξέα	Αυξημένα	Μειωμένα
	Μειωμένα	Αυξημένα

* Προσαρμοζόμενο από τον Gelfand, M.C.: Hemoperfusion in toxic ingestions and hepatic encephalopathy: Have the expectations been achieved? Contr. Nephrol. 29: 101-113, 1982



ΠΙΝΑΚΑΣ 10: ΕΝΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΙΣ ΟΠΟΙΕΣ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΙ Η ΑΙΜΟΠΡΟΣΦΡΟΝΗΣΗ ΜΕ ΑΝΘΡΑΚΑ 'Η ΡΗΤΙΝΕΣ*

<u>Αναλγητικά</u>	<u>Μή βαρβιτουρικά ύπνωτικά και ήρεμιστικά</u>	<u>Ενδογενείς τοξίνες</u>
'Ακετύλ σαλικυλικό όξύ Μεθυσαλικυλικό όξύ 'Ακετάμινοφαίνη (Παρακεταμόλη)	'Εθχλωρβινόλη Γλυταιθιμίδη Μεθυλπρυλόνη Μεθακουαλόνη Διαζεπάμη 'Ενυδρος χλωράλη Καρβομάλ Χλωπρομαζίνη Προμαζίνη Προμεθαζίνη Μεπροβαμάτη	'Αμινοξέα Ούρικό όξύ Κρεατινίνη Χολικό όξύ Πολυαμινοξέα Πολυπεπίδια Ούρεμικές τοξίνες 'Ινδικάνες 'Οργανικές ενώσεις 'Οργανικά όξέα Μόρια μέσου Μ.Β. Θυροξίνη Τριωδοθυρονίνη 'Ανοσοπρωτεΐνες
<u>'Αλκοόλες</u> Αίθυλική άλκοόλη (Αίθανόλη)	<u>Καρδιαγγειακά</u> Δακτυλίτιδα Προκαΐναμίδη N- 'Ακτυλπροκαΐ- ναμίδη	'Ανόργανες/ 'Οργα- νικές ενώσεις
<u>'Αντιασθματικά</u> Θεοφυλλίνη	<u>Φυτικές/Ζωϊκές το- ξίνες, Ζιζανιοκτόνα/ Έντομοκτόνα</u>	<u>Διάφορα</u> Σιμετιδίνη 'Επινεφρίνη Νορεπινεφρίνη Φαινυλβουταζόνη L-Δοπαμίνη Μεθοξαμίνη Σεροτινίνη Νουκλεοτίδια Χολικό όξύ Βιταμίνη Β ₁₂
<u>'Αντιβιοτικά</u> Χλωραμφαινικόλη Γενταμικίνη 'Ισονιαζίδη	ΑΜΑΝΙΤΑ ΡΗΑΛΛΟΙΔΕΣ 'Αμανιτίνη Φαλοΐδίνη Χλωριομένα έντομο- κτόνα Πολυχλωριοϋχες Δι- φαινόλες Μεθυλπαραθεΐο Διμετο-S-Μεθυλσουλ- φοξείδιο Διμεθοάτη Νιτροστιγμίνη PARAQUAT, DIQUAT	Φολικό όξύ Βρωμοσουλφαλεΐνη 'Ινουλίνη Σουκρόζη
<u>Κυτταροτοξικά</u> 'Αδριαμυκίνη Μεθοτρεξάτη	<u>Διαλύτες/ 'Λέρια</u> Τετραχλωράνθρακας 'Οξειδίο του αίθυλε- νίου	
<u>'Αντικαταθλιπτικά</u> 'Αμιτρυπτιλίνη Κλομιπραμίνη Δεσιπραμίνη		
<u>'Αντιεπιληπτικά</u> Καρβαμαζεπίνη Φαινυτοΐνη		
<u>Βαρβιτουρικά</u> 'Αμοβαρβιτάλη Βουταβαρβιτάλη MEDINAL Πεντοβαρβιτάλη Φαινοβαρβιτάλη Κουΐναλβιτάλη Σεκοβαρβιτάλη		

* Προσαρμοσμένο από τους Winchester, J.F. et al. Dialysis and Hemoperfusion of poisons and drugs - Update, Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 23: 762, 1977 (μέ άδεια τών συγγραφέων)



**ΠΙΝΑΚΑΣ 11 : ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΕΣ ΠΟΥ ΑΝΑΣΤΕΛΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΤΗΣ ΑΙΜΟΠΡΟΣΡΟΦΗΣΗΣ ΣΕ ΑΡΡΩΣΤΟΥΣ ΜΕ ΟΞΕΙΑ
ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗ**

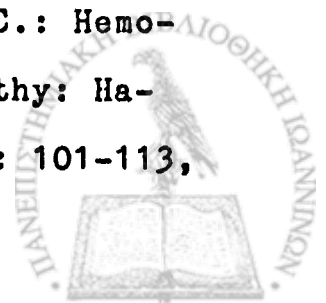
1. Φάρμακα που έχουν ταχεία δράση (π.χ. κυανιούχο άλας)
2. Φάρμακα που ο ρυθμός της μεταβολικής τους απέκκρισης υπερβαίνει το ρυθμό της απομάκρυνσης τους μέσω της αιμοπροσρόφησης.
3. Φάρμακα που προκαλούν μεταβολική οξέωση και που μπορούν να απομακρυνθούν μέσω της αιμοδιάλυσης.
4. Φάρμακα που διαχέονται στο νερό του πλάσματος και γενικά στους ιστούς του σώματος.



ΠΙΝΑΚΑΣ 12: ΚΑΘΑΡΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (ml/min) ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΣΥΧΝΑ ΥΠΕΥΘΥΝΑ ΓΙΑ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΙΣ

Φάρμακο	Αιμοδιάλυση	Αιμοπροσρόφηση με άνθρακα	Αιμοπροσρόφηση με ρητίνες (ΧΑΔ-2 ή ΧΑΔ-4)
<u>Βαρβιτουρικά</u>			
Φαινοβαρβιτάλη	22, 27	60, 130	280
Αμοβαρβιτάλη	26	66, 120	88, 260
Πεντοβαρβιτάλη	35	63-80	
Σεκοβαρβιτάλη	15	30-75	
<u>Μη βαρβιτουρικά</u>			
<u>Υπνωτικά</u>			
Εθχλωρβινόλη	64	36-173	200
Γλουταιθιμίδη	16, 24-149	72, 135, 200	83, 170
Μεθακουαλόνη	23	56	100
<u>Άλλα φάρμακα</u>			
Φαινοθειαζίνες	Καθόλου	20-30	
Μεπροβαμάτη	62	172-186	
Ακεταμινοφαίνη	120	190-315	140
PARAQUAT	0-8,5	109± 28,6	
Δακτύλιτιδα	10	90-40 και πέφτει στο 50-25	45

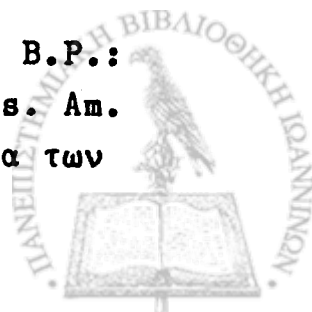
Οι παραπάνω αριθμοί πάρθηκαν από ποικίλες πηγές και δημοσιεύτηκαν από τους Winchester, J.F. et al: Dialysis and hemoperfusion of poisons and drugs - Update. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. 23:762, 1977. Επίσης πάρθηκαν ενμέρει από τον Gelfand, M.C.: Charcoal hemoperfusion in treatment of drug overdosage. Dial. and Transpl. 6:8, 1977 και Gelfand, M.C.: Hemoperfusion in toxic ingestions and hepatic encephalopathy: Have the expectations been achieved? Contr, Nephrol. 29: 101-113, 1982.



ΠΙΝΑΚΑΣ 13 : ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΑΙΜΟΔΙΑΛΥΣΗ Η ΑΙΜΟΠΡΟΣΡΟΦΗΣΗ ΣΕ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΑ*

1. Βαριά δηλητηρίαση που εκδηλώνεται κλινικά με σοβαρή υποθερμία, υπόταση, άπνοια ή συνδυασμό αυτών.
2. Λήψη δυνητικά θανατηφόρας δόσης. Αυτό μπορεί να εκτιμηθεί μόνο αφού τελειώσει η αναρρόφηση του γαστρικού υγρού.
3. Συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα σε θανατηφόρα επίπεδα.
4. Μειωμένη απέκκριση και καταβολισμός του φαρμάκου λόγω της δηλητηρίασης ή άλλης υποκείμενης αρρώστιας που προσβάλλει το όργανο που είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό ή την απέκκριση του φαρμάκου.
5. Λήψη φαρμάκου που μεταβολίζεται σε πιο τοξικές ενώσεις. Π.χ. α) μεθανόλη → φορμικό οξύ και φορμαλδεΰδη, β) εθυλενική γλυκόζη → οξαλικό οξύ.
6. Προοδευτική επιδείνωση παρά τη θεραπεία.
7. Παρατεταμένο κώμα λόγω των επιπλοκών του, όπως είναι η πνευμονία από εισρόφηση, σηψαιμία κ.λ.π.
8. Υποκείμενη αρρώστια που μπορεί να επιτείνει τις επιπλοκές του κώματος, π.χ. χρόνια πνευμονοπάθεια.
9. Εμφάνιση μιας βαριάς επιπλοκής, π.χ. πνευμονίας από εισρόφηση
10. Λήψη φαρμάκων που προκαλούν επιβραδυνόμενη βλάβη, π.χ. ακεταμινοφαίνη, PARAQUAT, DIQUAT, AMANITA PHALLOIDES.

* Προσαρμοσμένο από τους Schreiner, G.E. and Teehan, B.P.: Dialysis of poisons and drugs. Annual Review, Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 17: 513, 1971 (με άδεια των συγγραφέων)



ΠΙΝΑΚΑΣ 14 : ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΑΙΜΟΠΡΟΣΡΟΦΗΣΗ

(Διεθνές Συνέδριο Αιμοπροσρόφησης - 1979)

1. Άπνοια, υποθερμία, υπόταση και μη απόκριση στην υποστηρικτική θεραπεία.
2. Συγκέντρωση ενός ή περισσότερων φαρμάκων στο αίμα σε θανατηφόρα επίπεδα (ιδίως φάρμακα που μπορούν να απομακρυνθούν μέσω αιμοπροσρόφησης)
3. Παρατεταμένο κώμα ιδίως όταν συνοδεύεται με πνευμονία ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.



B I B Λ Ι Ο Γ Ρ Α Φ Ι Α

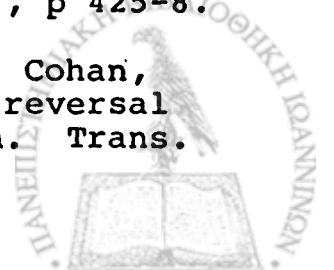
1. Abouna, G.M., Barabas, A.Z., Boyd, N., Todd, J.K., et al.: Resin and charcoal hemoperfusion in the treatment of hepatic coma. In Kennedy, Courtney, Gaylor, Gilchrist, Artificial Organs. 1977, p. 363.
2. Acute hepatic failure study group: Treatment of fulminant type B hepatitis with hepatitis B immune globulin: a cooperative study. Gastroenterology 66:752, 1974.
3. Anderson, R.J., Potts, D.E., Gabow, P.A., Rumack, B.H., Schrier, R.S.: Unrecognized adult salicylate intoxication. Ann. Intern. Med. 85:745, 1976.
4. Arena, J.M.: Poisoning, Toxicology, Symptoms, Treatments. Edition 3, Springfield, Thomas Co., 1974.
5. Arieff, A.I., and Friedman, E.A.: Coma following non-narcotic drug overdosage: Management of 208 adult patients. Am. J. Med. Sci. 266:405, 1973.
6. Berk, P.D.: A computer simulation study relating to the treatment of fulminant hepatic failure by hemoperfusion. (39846). Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 155:535, 1977.
7. Bonomini, V., Stefoni, S., Casciani, C.U., Galluci, M.T., et al.: Multicentric experience with combined hemodialysis/hemoperfusion in chronic uremia. Contr. Nephrol. 29:133-142, 1982.
8. Brunner, G.: Microsomal enzymes bound to artificial carriers. A new approach towards an extracorporeal detoxification in liver failure. In Artificial Liver Support. R. Williams, I.M., Murray-Lyon, eds., Pitman Medical Publishing Co., Ltd. London, p. 153, 1975.
9. Chang, T.M.S.: Removal of endogenous and exogenous toxins by microencapsulated adsorbent. Can. J. Physiol. Pharmacol. 47:1043, 1969.
10. Chang, T.M.S., Gonda, A., Dirks, J.H., Coffey, J.F., Burns, T.: ACAC microcapsul artificial kidney for the long term and short term management of eleven patients with chronic renal failure. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. 18:465, 1972.
11. Chang, T.M.S.: Hemoperfusion over microencapsulated adsorbent in a patient with hepatic coma. Lancet. 2:1371, 1972.
12. Chang, T.M.S.: Hemoperfusion alone and in series with ultrafiltration or dialysis for uremia, poisoning, and liver failure. Kidney Int. 10:S-305, 1976.



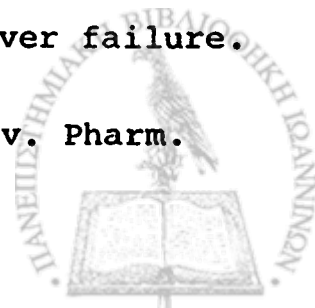
13. Chang, T.M.S., Chirito, E., Barre, B., Cole, C., Hewish, M.: Clinical performance characteristics of a new combined system for simultaneous hemoperfusion-hemodialysis-ultrafiltration in series. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* 21:502, 1976.
14. Chang, T.M.S.: Criteria, evaluation, and perspectives of various microencapsulated charcoal hemoperfusion systems. *Dial. and Transpl.* 6:50, 1977.
15. Chang, T.M.S., Chirito, E., Barre, P., Cole, C., Lister, C., Resurreccion, E.: Long-term clinical assessment of combined ACAC hemoperfusion-ultrafiltration in uremia. *Artif. Organs.* 3:127, 1979.
16. Chang, T.M.S.: Assessment of clinical trials of charcoal hemoperfusion in uremic patients. *Clin. Nephrol.* 11:111-119, 1979.
17. Chang, T.M.S., Lister, C.: Analysis of possible toxins in hepatic coma including the removal of mercaptan by albumin-collodion charcoal. *Int. J. Artif. Organs.* 3:108, 1980.
18. Chang, T.M.S.: Hemoperfusion in 1981. *Contr. Nephrol.* 29:11-22, 1981.
19. Chavers, B.M., Kjellstrand, C.M., Wiegand, C., Ebben, J., Mauer, S.M.: Techniques for use of charcoal hemoperfusion in infants: Experience in two patients. *Kidney Int.* 18:386, 1980.
20. Chirito, E., Reiter, B., Lister, C., Chang, T.M.S.: Artificial liver: The effect of ACAC microencapsulated charcoal hemoperfusion on fulminant hepatic failure. *Artif. Organs.* 1:76, 1977.
21. Colon, A.R., Sandberg, D.H.: Hepatic encephalopathy treated with L-dopa. *Pediatrics* 51:1105, 1973.
22. Conn, H.O.: Current diagnosis and treatment of hepatic coma. *Hosp. Practice* 8:65, 1973.
23. Crome, P., Vale, J.A., Volans, G.N., et al: Oral methionine in the treatment of severe paracetamol (acetaminophen) overdose. *Lancet* 2:829, 1976.
24. Crome, P., Hampel, G., Widdop, B., Goulding, R.: Experience with cellulose acetate-coated activated charcoal haemoperfusion in the treatment of severe drug intoxication. *Postgrad. Med. J.* 56:763, 1980.



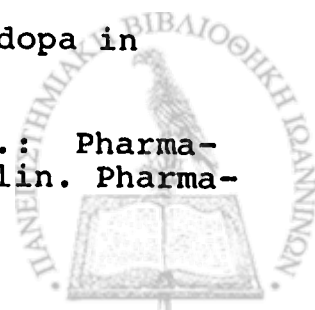
25. De-Broe, M.E., Verpooten, G.A., Christiaens, M.A., Rutsaert, R.J., Holvoet, J., Nagler, J., Heyndrick, X.Z.: Clinical experience with prolonged combined hemoperfusion-hemodialysis treatment of severe poisoning. *Artif. Organs.* 5:59, 1981.
26. De Myttenaere, M.H., Maher, J.F., Schreiner, G.E.: Hemoperfusion through a charcoal column for glutethimide poisoning. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* 13:190, 1967.
27. Denti, E., Luboz, M.P., Tessor, V.: Adsorption characteristics of cellulose acetate coated charcoals. *J. Biomed. Mater. Res.* 9:143, 1975.
28. Djerassi, I., Cresselkos, W., Kim, J.S.: Removal of methotrexate by filtration adsorption using charcoal filters or by hemoperfusion. *Cancer. Treat. Rep.* 6:751, 1977.
29. Farrell, P.C.: Acute drug intoxication and extracorporeal intervention. *Am. Soc. Artif. Internal Organs.* 3: 39-42, 1980.
30. Fennimore, J., Watson, P.A., Munro, G.D., Kolthammer, J.: The design and evaluation of a convenient carbon hemoperfusion system. *Proc. Eur. Soc. Artif. Organs.* 1:90, 1974.
31. Fischer, J.E., Baldessarini, R.J.: False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet* 2:75-9, 1971.
32. Gazzard, B.G., Portmann, B., Weston, M.J., Langley, P.G., Murray-Lyon, I.M., Dunlop, E.H., Flax, H., Mellon, P.J., Record, C.O., Ward, M.B., Williams, R.: Charcoal hemoperfusion in the treatment of fulminant hepatic failure. *Lancet.* 1:1301, 1974.
33. Gelfand, M.L., Sussman, L.: Exchange transfusions in the treatment of hepatic coma. *Bull N.Y. Acad. Med.* 45:528, 1969.
34. Gelfand, M.C., Winchester, J.F., Knepshield, J.H., Hanson, K.M., Cohan, S.L., Strauch, B.S., Geoly, K.L., Kennedy, A.C., Schreiner, G.E.: Treatment of severe drug overdose with charcoal hemoperfusion. *Trans. Am. Soc. Artif. Inter. Organs.* 23:599, 1977.
35. Gelfand, M.C.: Charcoal hemoperfusion in treatment of drug overdose. *Dial. and Transpl.* 6:8, 1977.
36. Gelfand, M.C., Colon, A.R., Knepshield, J.H., Papadopoulou, Z., Sandler, P., Schreiner, G.E.: Successful management of Stage IV hepatic coma in a child by haemocarbo-perfusion. In *Artificial organs.* Kenedi, R.M., Courtney, J.M., Gaylor, J.D.S., Gilchrist, T., Eds. London: MacMillan Press, 1977, p 425-8.
37. Gelfand, M.C., Winchester, J.F., Knepshield, J.H., Cohan, S.L., Schreiner, G.E.: Biochemical correlates of reversal of hepatic coma with coated charcoal hemoperfusion. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* 24:239, 1978.



38. Gelfand, M.C., Winchester, J.F.: Hemoperfusion results in uremia. Clin. Nephrol. 11:107, 1979.
39. Gibson; T.P.: The pharmacokinetic determinants of the efficacy of hemoperfusion. Workshop of Hemoperfusion. Kidney and Liver Support and Detoxification, 1979.
40. Gilchrist, T.: Reflection on the role of carbon haemo-adsorption in therapeutic medicine. Contr. Nephrol. 29:34-52, 1981.
41. Giordano, C., Esposito, R., Bello, P., Quarto, E., et al.: Hemoperfusion in diabetic coma. Contr. Nephrol. 29:82, 1982.
42. Gurland, H.J., Castro, L.A., Hillebrand, G., Schmidt, B.: Sorbent membranes and their medical applications: in Sideman, Chang, Hemoperfusion: Kidney and liver support and detoxification, part I. pp. 105-110, 1980.
43. Hampel, G., Widdop, B., Goulding, R.: Adsorptive capacity of haemoperfusion devices in clinical use. (Abstract).
44. Hayden, H.: Enzyme therapy and immuno-adsorption by an extracorporeal device. Biomat. Med. Dev. Art. Org. 8:1, 1980.
45. Heath, A., Delin, K., Eden, E., Martensson, E., Selander, D., Wickerstrom, I., Ahlem, J.: Hemoperfusion with Amberlite resin in the treatment of self-poisoning, Acta Med. Scand. 207:455, 1980.
46. Henderson, L.W., Sanfelippo, M.L.: Newer approaches to solute removal in chronic renal failure. Adv. Intern. Med. 25:303, 1980.
47. Hermann, J., Rudorff, K.H., Gockenjan, G., Knoigshausen, T., Grabensee, B., Kruskemper, H.L.: Charcoal hemoperfussion in thyroid storm. Lancet 1:248,1977.
48. Hill, J., Palaia, F.L., McAdams, J.L. et al: The rationale for fixed-bed charcoal in hemoperfusion. Kidnty Int. 10:328-332, 1976.
49. Hilty, M.D., Romshe, C.A., Delamater, P.V.: Reye's syndrome and hyperaminoacidemia. J. Pediatr. 84:362, 1974.
50. Iber, F.L.: Plasma amino acids in patients with liver failure. J. Lab. Clin. Med. 50:417-25, 1957.
51. Kennedy, R.M., Courtney, J.M., Gaylor, J.D.S., Gilchrist, T.: Artificial organs (MacMillan, London) 1977.
52. Keynes, W. M.: Hemodialysis in the treatment of liver failure. Lancet 2:1236, 1968.
53. Kopin, I.J.: False adrenergic transmitters. An. Rev. Pharm. 8:377-94, 1968.



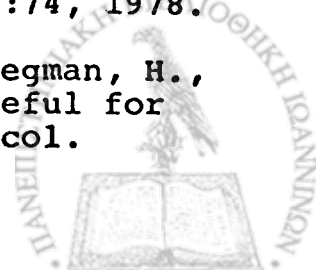
54. Krumlovsky, F.A., Del-Greco, F., Niederman, M.: Prolonged hemoperfusion and hemodialysis in management of hepatic failure and hepatorenal syndrome. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 24:235, 1978.
55. Lam, K.C., Tell, A.R., Goldstein, G.B.: Role of a false neurotransmitter, octopamine, in the pathogenesis of hepatic and renal encephalopathy. *Scand. J. Gastroent.* 8:465-72, 1973.
56. LaRusso, N.F., Dickson, E.R., Pineda, A.A.: Plasmaperfusion and studies of copper metabolism in benign recurrent cholestasis. *Mayo Clin. Proc.* 55:450, 1980.
57. Lauterburg, B.H., Pineda, A.A., Burgstaler, E.A., Taswell, H.F., Dickson, E.A., Carlson, G.L.: Treatment of pruritus of cholestasis by plasma perfusion through USP-charcoal-coated glass beads. *Lancet* 2:53, 1980.
58. Lorch, J.A., Garella, S.: Hemoperfusion to treat intoxication. *Ann. Intern. Med.* 91:301, 1979.
59. Martin, A.M., Gibbins, J.K., Kimmit, J., Rennie, F.: Hemodialysis and hemoperfusion in the treatment of uremic pericarditis. A study of 13 cases. *Dial. Transpl.* 8:135-136, 1979.
60. Matthew, H., and Lawson, A.A.H.: *In Treatment of Common Acute Poisoning*, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1970.
61. Mauer, S.M., Chavers, B.M., Kjellstrand, C.M.: Treatment of an infant with severe chloramphenicol intoxication using charcoal-column hemoperfusion. *J. Pediatr.* 96:136, 1980.
62. Medd, R.K., Widdop, B., Braitwaite, R.D., Rees, A.J., and Goulding, R.: Comparison of hemoperfusion and haemodialysis in the therapy of barbiturate intoxication in dogs. *Arch. Toxicol.* 31:163, 1973.
63. Mohsini, K., Lister, C., Chang, T.M.S.: The effects of homologous cross circulation and in situ liver perfusion on fulminant hepatic failure in rats. *Artif. Organs* 4:171-1975, 1980.
64. Muirhead, E.E., Reid, A.F.: A resin artificial kidney. *J. Lab. Clin. Med.* 33:841-844, 1948.
65. Papadopoulou, Z.L., Novello, A.C., Gelfand, M.C., Winchester, J.F., Colon, A.R., Schreiner, G.E.: The use of charcoal hemoperfusion in children. *Int. J. Ped. Nephrol.* 1:187, 1980.
66. Parkes, J.D., Charpstone, P., Williams, R.: Levodopa in hepatic coma. *Lancet* 2:1341-3, 1970.
67. Pond, S., Rosenberg, J., Benowitz, N.L., Takki, S.: Pharmacokinetics of hemoperfusion for drug overdose. *Clin. Pharmacokinetic.* 4:329, 1979.



68. Rahman, A., Winchester, J.F., Kessler, A., Slavik, M., Schein, P.: Sorbent removal of anticancer drugs. Proc. Am. Assoc. Cancer. Res. 19:223, 1978.
69. Rosenbaum, J.L., Kramer, M.S., and Raja, R.: Resin hemoperfusion for acute drug intoxication. Arch. Intern. Med. 136(3): 263, 1176
70. Rosenbaum, J.L., Kramer, M.S., Raja, R.M.: Amberlite hemoperfusion in the treatment of acute drug intoxication. Int. J. Artif. Organs. 2:316, 1979.
71. Rosenbaum, J.L.: Hemoperfusion for acute drug intoxication. Kidney Int. 10:106, 1980.
72. Rumack, B.H., Peterson, R.G.: Acetaminophen overdose: Incidence diagnosis, and management in 416 patients. Pediatrics. 62 (Suppl. 2):898,1978.
73. Ryan, C.J., Courtney, J.M., Wood, C.B., Hood, R.G., Blumgart, J.H.: Activated charcoal hemoperfusion via an extracorporeal circuit in the unrestrained and unanaesthetised rat. Brit. J. Exp. Path. 60:1979.
74. Sangster, B., Van Heijst, Ad N.P., and Sixma, J.J.: The influence of haemoperfusion on hemostasis and cellular constituents of the blood in the treatment of intoxications. Arch. Toxicol. 47:269, 1981.
75. Schreiner, G.E.: The role of hemodialysis (artificial kidney) in acute poisoning. Archs. Intern. Med. 102:896, 1958.
76. Schreiner, G.E.: Dialysis of Poisons and Drugs-Annual Review. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. 16:544, 1970.
77. Schreiner, G.E. and Teehan, B.P.: Dialysis of poisons and drugs - Annual Review. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. 17:513, 1971.
78. Siemsen, A.W., Dunea, G., Mandani, B.H., Guruprakash, G.: Charcoal hemoperfusion for chronic renal failure. Nephron. 22:386, 1978.
79. Silk, D.B.A., Williams, R.: Treatment of fulminant hepatic failure by charcoal haemoperfusion and polyacrylonitrile haemodialysis. In Artificial Kidney, Artificial Liver, and Artificial Cells, Chang, T.M.S. (ed.) Plenum Press, New York. 1977 pp. 125-134.
80. Silverman, A.C.C., Cozzetto, F.J.: In Pediatric Clinical Gastroenterology. The C.V. Mosby Company, St. Louis, pp. 366-367, 1971.
81. Smith, J.M., Roberts, W.O., Hall, S.M., et al.: Late treatment of paracetamol poisoning with mercaptamine. Br. Med. J. 1:331, 1978.



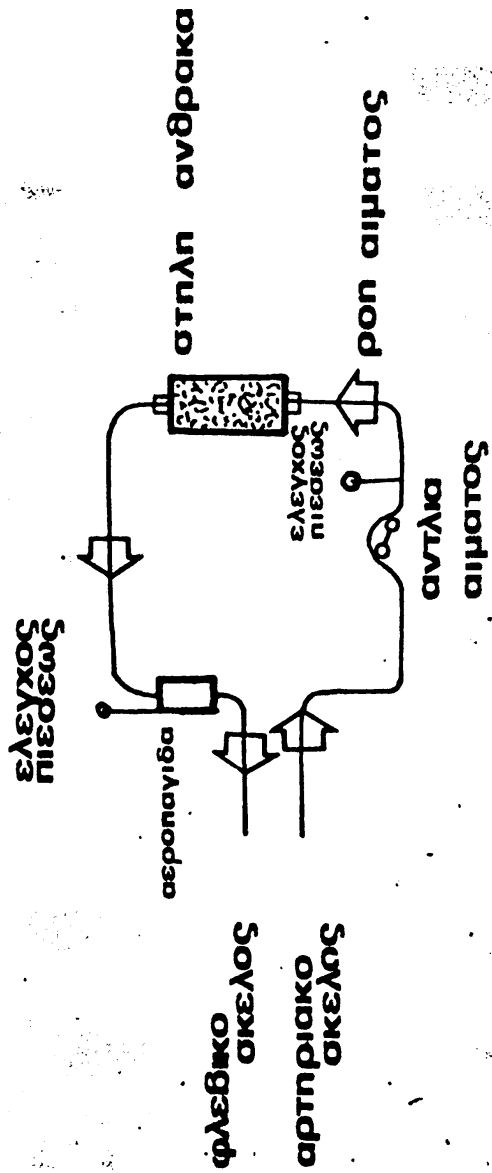
82. Stefoni, S., Feliciangelli, G., Coli, L., Bonomini, V.: Evaluation of a new coated charcoal for hemoperfusion in uremia. *Int. J. Artif. Organs.* 2:320, 1979.
83. Stefoni, S., Coli, L., Feliciangeli, G., Baldrati, L., Bonomini, V.: Regular hemoperfusion in regular dialysis treatment. A long-term study. *Int. J. Artif. Organs.* 3:348-353, 1980.
84. Terman, D.S., Petty, D., Ogden, D., Pefley, C., Buffaloe, G.: Specific extraction of antigen in vivo by extracorporeal circulation over antibody immobilized in colloidon-charcoal. *J. Immunol.* 117:1971, 1976.
85. Terman, D.S., Young, J.B., Shearer, W.T., Ayus, C., Lehane, D., et al: Preliminary observations of the effect on breast adenocarcinoma of plasma perfused over immobilized protein A. *N. Engl. J. Med.* 305:1195, 1981.
86. Thaler, M.M., et al: Reye's syndrome due to a novel protein-tolerant variant of ornithine transcarbamylase deficiency. *Lancet* II:434-440, 1974.
87. Thaler, M.M.: Metabolic mechanism in Reye syndrome. *Am. J. Dis. Child.* 130:241-243, 1976.
88. Trafford, A., Horn, C., Sharpstone, P., Oneal, H., Evans, R.: Hemoperfusion in acute drug toxicity. *Clin. Toxicol.* 17:547, 1980.
89. Trauner, D.A., et al: EEG correlations with biochemical abnormalities in Reye Syndrome. *Arch. Neurol.* 24:116-118, 1977.
90. Walker, C.O., Schenker, S.: Pathogenesis of hepatic encephalopathy with special reference to ammonia. *Am. J. Clin. Nutr.* 23:619-24, 1970.
91. Walker, J.M., Denti, E.: Evaluation of selection of activated carbon for hemoperfusion. *Dialysis and Transpl.* 6:28, 1977.
92. Winchester, J.F., Apliga, M.T., Kennedy, A.C.: Short term evaluation of charcoal hemoperfusion combined with dialysis in uremic patients. *Kidney Int.* 10:5-315, 1976.
93. Winchester, J.F., Gelfand, M.C., Knepshield, J.H. and Schreiner, G.E.: Dialysis and hemoperfusion of poisons and drugs - Update *Trans. Am. Soc. Artif. Intern.Organs.* 23:762, 1977.
94. Winchester, J.F., Ratcliffe, J.G., Carlyle, E., Kennedy, A.C.: Solute amino acid and hormone changes with coated charcoal hemoperfusion in uremia. *Kidney Int.* 14:74, 1978.
95. Winchester, J.F., Rahmann, A., Tilstone, W.J., Bregman, H., Mortensen, L.M., et al: Will hemoperfusion be useful for cancer chemotherapeutic drug removal? *Clin. Toxicol.* 17:557, 1980.



96. Winchester, J.F.: Hemoperfusion in uremia. In Giordano, Sorbents and their clinical applications (Academic Press, N.Y.) p. 387, 1980.
97. Winchester, J.F., Gelfand, M.C., Helliwell, M., Vale, J.A., Goulding, R., Schreiner, G.E.: Extracorporeal treatment of salicylate or acetaminophen poisoning - Is there a role? Arch. Intern. Med. 141:370, 1981.
98. Wolf, C.F.W., Munkelt, B.E.: Bilirubin conjugation by an artificial liver composed of cultured cells and synthetic capillaries. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. 21:16, 1975.
99. Yatzidis, H., Yulis, G., Digentis, P.: Hemocarboperfusion-Hemodialysis treatment in terminal renal failure. Kidney Int. 10 (Supple. 7): S-312, 1976.
100. Yatzidis, H.: A convenient hemoperfusion micro-apparatus over charcoal for the treatment of endogenous and exogenous intoxications: Its use as an effective artificial kidney. Proc. Europ. Dial. Transpl. Assoc. 1:83, 1964.
101. Yatzidis, H., Voudiclari, S., Oreopoulos, D., et al: Treatment of severe barbiturate poisoning. Lancet 2:216, 1965.
102. Zieve, F.J., Zieve, L., Doizaki, W.M., Gilsdorf, R.B.: Synergism between ammonia and fatty acids in the production of coma. J. Pharm. Exp. Ther. 191:10-6, 1974.

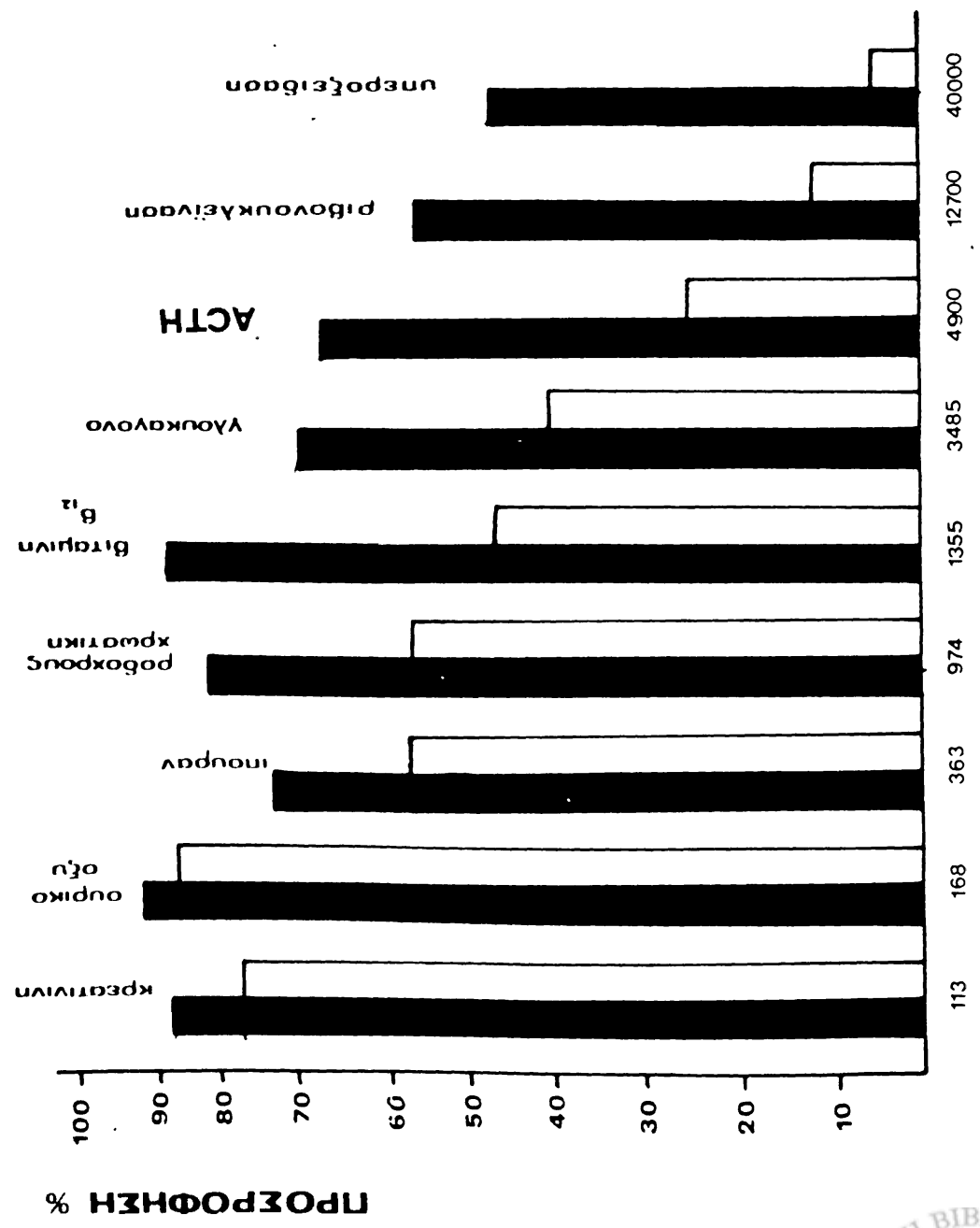


ΤΟ ΚΥΚΛΩΜΑ ΤΗΣ ΑΙΜΟΠΡΟΣΦΩΣΗΣ



ΑΝΘΡΑΚΑ ΜΕ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΠΕΡΙΒΛΗΜΑ ΓΙΑ ΜΟΡΙΑ ΔΙΑΦΟΡΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ

■ ανθρακας χωρίς περιβλημα
 □ αποσκευτωμενος ανθρακας με περιβλημα



ΜΟΡΙΑΚΟ ΒΑΡΟΣ

