

Zastosowanie plazmaferezy w praktyce klinicznej. Podsumowanie doświadczeń własnych w świetle aktualnych wytycznych

Plazmafereza (therapeutic plasma exchange; TPE) jest leczniczą wymianą osocza, która zastosowana z właściwych wskazań poprawia rokowanie chorych, a niejednokrotnie jest metodą z wyboru w leczeniu ostrej fazy schorzeń o podłożu immunologicznym.

Celem jednośrodkowej pracy była retrospektywna analiza kliniczna leczenia plazmaferezami w świetle aktualnych wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Aferezy (American Society for Apheresis; ASFA). W czasie 40 miesięcy wykonano łącznie metodą filtracyjną 380 zabiegów plazmaferezy u 82 chorych (35 kobiet, 47 mężczyzn) w wieku od 18 do 88 roku życia (średnia wieku 52,2 lata). W wyniku zastosowanego leczenia poprawę kliniczną uzyskano u 83 % pacjentów, natomiast brak spodziewanych efektów leczenia obserwowano u 14 chorych (17%). Przeprowadzono bez powikłań 83,95% zabiegów leczniczej wymiany osocza. Większość chorych (76,8%) leczono z powodów schorzeń neurologicznych (zespół Guillaina – Barre, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna oraz inne polineuropatie autoimmunologiczne, miastenia, stwardnienie rozsiane), 13 osób poddawano TPE w związku z zajęciem nerek wtórnie do współistniejących schorzeń (układowe zapalenia naczyń, toczeń trzewny układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy). W czasie leczenia plazmaferezą odnotowano 61 zdarzeń niepożądanych związanych z pogorszeniem stanu klinicznego chorych, przy czym do ciężkich, zagrażających życiu powikłań doszło jedynie w czasie 3 zabiegów (0,78%). Do najczęstszych nieprawidłowości obserwowanych w badaniach laboratoryjnych należała: hipokalcemia, podwyższona leukocytoza oraz niedokrwistość.

Na podstawie przeprowadzonej analizy potwierdzono, że TPE jest względnie bezpieczna, a korzyści z jej stosowania w wybranych jednostkach chorobowych przeważają nad ryzykiem wystąpienia powikłań.

(NEFROL. DIAL. POL. 2017, 21, 1-6)

The use of plasmapheresis in clinical practice. Summary of our own experience in the light of current guidelines

Plasmapheresis (therapeutic plasma exchange; TPE), if used for the right indications, can improve the diseases prognosis and they are often the method of choice in the treatment of acute immune diseases.

The aim of the single center study was a retrospective analysis of clinical treatment plasmapheresis in the light of the current guidelines of the American Society for Apheresis (ASFA). During the 20 months, a total of 380 TPE in 82 (35 women, 47 men) mean age 52.2 (18-88) years patients was done. As a result of the treatment clinical improvement was achieved in 83% of patients, while the lack of expected treatment effects was observed in 14 patients (17%). We performed 83.95% TPE without complications. Most of the patients (76.8%) were treated for neurological disorders (e.g., Guillain - Barre syndrome, neuropathy, myasthenia gravis, multiple sclerosis), 13 patients performed TPE due renal involvement secondary to concomitant diseases (e.g., systemic vasculitis, systemic lupus erythematosus, haemolytic uraemic syndrome). During TPE we reported 61 adverse events associated with clinical deterioration of patients being in severe life-threatening complications occurred during only 3 treatments (0.78%). To most frequent irregularities observed in the laboratory tests belonged hypocalcemia, increased leukocytosis and anemia.

The analysis confirmed that the TPE is relatively safe, and benefits from this treatment in selected disease entities outweighs the risk of complications.

(NEPROL. DIAL. POL. 2017, 21, 1-6)

Wstęp

Plazmafereza jest zabiegiem leczniczym, polegającym na oddzieleniu i usunięciu osocza pacjenta, a wraz z nim specyficznych czynników patogennych, takich jak przeciwciała, białko monoklonalne, krążące kompleksy immunologiczne,

alloprzeciwciała czy związki toksyczne. W trakcie tego rodzaju aferezy usuwane jest osocze, które następnie zastępowane jest płynem substytucyjnym. W skład płynu substytucyjnego wchodzi, w zależności od leczonego schorzenia: roztwór albumin, krystaloidy i/lub świeżo mrożone osocze.

Katarzyna MAZUR¹
Andrzej KANIK¹
Józefa KOZŁOWSKA¹
Halina BARTOSIK-PSUJEK²
Agnieszka GALA-BŁĄDZIŃSKA¹

¹Ośrodek Dializoterapii i Nefrologii, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie
Kierownik Ośrodka:
dr n.med. *Agnieszka Gala-Błądzińska*

²Klinika Neurologii, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie
Kierownik Kliniki:
prof. dr hab. n. med. *Halina Bartosik-Psujek*

Słowa kluczowe:

- plazmafereza
- zalecenia kliniczne
- powikłania

Key words:

- plasmapheresis
- clinical guidelines
- complications

Adres do korespondencji:

Dr med. Agnieszka Gala-Błądzińska
Ośrodek Dializoterapii i Nefrologii, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie;
ul. Lwowska 60, 35-001 Rzeszów
Telefon: 17 8664047, 604416170
Fax: 178664048
e-mail: agala.edu@gmail.com

Efekty zabiegu wynikają z szybkiej eliminacji nieprawidłowych składników osocza oraz ze zdolności do eliminacji białek o dużej masie cząsteczkowej takich jak składowe i produkty aktywacji dopełniacza, fibrynogen, cytokiny. TPE przypisuje się ponadto wpływ na układ immunologiczny, w tym działanie immunomodulujące, takie jak: zmiany w proporcji przeciwciał i antygenów prowadzące do tworzenia lepiej rozpuszczalnych kompleksów immunologicznych, stymulacja populacji limfocytów, uwrażliwiająca na leczenie cytotoksyczne, usuwanie mediatorów zapalenia, czy poprawa funkcji układu siateczkowo-śródbłonkowego. Lecznicza wymiana osocza pozwala także na uzupełnienie niedoborów specyficznych czynników osoczowych [1-3]. Pierwsze próby leczenia za pomocą plazmaferezy podejmowano już na początku XX wieku, jednak skutecznie terapia ta została zastosowana dopiero w latach pięćdziesiątych. Sukcesy terapii przy zastosowaniu TPE odnoszono wówczas w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma. Dynamiczne poszerzenie wskazań do plazmaferezy i jej zastosowań oraz udoskonalenie techniki zabiegów nastąpiły w latach osiemdziesiątych ubiegłego stulecia [2]. W aktualnych wytycznych ASFA plazmafereza ma obecnie zastosowanie w leczeniu 179 schorzeń [3]. W zaleceniach ASFA wskazania do plazmaferez podzielono według kategorii terapeutycznych od pierwszej, w której leczenie plazmaferezą stanowi podstawowy oraz preferowany sposób terapii, po kategorię czwartą, w której zastosowanie TPE nie jest skuteczne, a nawet może być szkodliwe. Wskazania do TPE w tegorocznej aktualizacji wytycznych poszerzone są o czternaście nowych chorób (Tab. I) [3]. Leczniczą wymianę osocza najczęściej prowadzi się metodą filtracyjną, przy użyciu wysokoprzepuszczalnych filtrów kapilarnych, które umożliwiają separację do ultrafiltratu substancji o masie cząsteczkowej wyższej lub równej 15000 Daltonów. Błona ta charakteryzuje się wysokim współczynnikiem przesiewania dla albumin, IgG, IgA, IgM, składników C3 oraz C4 dopełniacza, fibrynogen, cholesterolu i triglicerydów. Separację osocza wykonuje się przy wartościach ciśnienia przez błonowego (transmembrane pressure; TMP) mniejszych niż 50 mmHg, co pozwala na uniknięcie hemolizy. Jednocześnie, zachowując prędkość przepływu krwi od 100 do 150 ml/min, zapobiegamy wykrzepianiu w zestawie drenów oraz filtrze. Przed zabiegiem wymagana jest implantacja dostępu naczyniowego. Najlepszym rozwiązaniem jest założenie dwuświatłowego cewnika do żyły centralnej, umożliwiającego jednocześnie pobieranie i oddawanie krwi wraz z płynami uzupełniającymi. Przy przez błonowej separacji osocza niezbędne jest zastosowanie antykoagulacji. Zwykle stosowana jest heparyna niefrakcjonowana. W trakcie dawkowania heparyny wskazane jest monitorowanie aktywowanego czasu krzepnięcia (activated clotting time; ACT), który powinien być wydłużony w stosunku do normy o 1,5-2 razy, co w praktyce wydłuża ACT od 180 do 220 s [1,4,5]. Istotnym zagadnieniem przy planowaniu leczenia plazmaferezą jest określenie rodzaju oraz ilości płynów zastępczych. Składają się na nie płyny koloidowe, zapewniające stabil-

ność hemodynamiczną i/lub krystaloidy. W praktyce stosuje się 5% roztwór albumin bądź świeżo mrożone osocze (fresh frozen plasma; FFP). Objętość płynów substytucyjnych dostosowujemy do stanu nawodnienia chorego - stanowi ona zwykle od 85-100 % ultrafiltratu [1,6]. Plazmafereza jest inwazyjną metodą leczniczą niosąca ze sobą możliwość powikłań (w 10-15% zabiegów). Jednak ciężkie powikłania występują podczas mniej niż 3% zabiegów i związane są, między innymi z odczynami anafilaktycznymi wynikającymi z podania FFP, a także z cewnikowaniem dużych naczyń oraz z zaburzeniami krzepnięcia. Śmiertelność związaną z TPE ocenia się na 3-6 na 10000 zabiegów. Większość zgonów wiąże się z wstrząsem anafilaktycznym w wyniku podawania osocza, zatorowością płucną bądź uszkodzeniem naczyń podczas implantacji cewnika do żyły centralnej [1,7-9].

Celem obecnej pracy była ocena kliniczno leczenia plazmaferezami w tutejszym ośrodku w świetle aktualnych wytycznych.

W Ośrodku Dializoterapii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 w Rzeszowie plazmaferezy wykonywano dla pacjentów hospitalizowanych w Klinice Neurologii, Klinice Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Endokrynologii oraz Klinice Anestezjologii i Intensywnej Terapii, od marca 2013 r. do czerwca 2016 r.

Materiał i Metodyka

Do badania włączono chorych leczonych plazmaferezami w latach 2013-2016 w Ośrodku Dializoterapii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 2 im. Św. Królowej Jadwigi w Rzeszowie. Plazmaferezy wykonywano metodą filtracyjną, przy użyciu aparatu Prismaflex firmy Gambro. Dostęp naczyniowy uzyskiwano przez wprowadzenie techniką Seldingera dwuświatłowego cewnika naczyniowego do żyły sztywnej wewnętrznej, podobojczykowej lub udowej. We wszystkich przypadkach założono kaniule dwuświatłowe o rozmiarach 13,5 Fr/15 cm lub 13,5 Fr/20 cm. Do przeprowadzenia zabiegów TPE stosowano gotowe zestawy drenów oraz plazmafiltrów kapilarnych Prismaflex TPE 2000 firmy Gambro, które przed zabiegiem wypełniano roztworem soli fizjologicznej oraz odpowietrzano. Plazmaferezy wykonywano zazwyczaj co drugi dzień, a czas jednego zabiegu nie przekraczał 4 godzin. Ilość oraz tryb zabiegów

uzależniono od stanu klinicznego pacjenta oraz schorzenia podstawowego. Wybór rodzaju oraz objętości płynów zastępczych zależał od stanu pacjenta, rodzaju schorzenia będącego wskazaniem do TPE oraz równowagi wodno-elektrolitowej pacjenta. Chorzy otrzymywali średnio 1000-1500 ml krystaloidów (płyn wieloelektrolitowy, 0,9 % roztwór NaCl), 1000-1500 ml koloidów, pod postacią 4% roztworu albumin (uzyskanego z rozcieńczenia 200ml 20% roztworu albumin w 1000 ml 0,9% NaCl) lub 2 jednostek FFP. Każdorazowo przed transfuzją FFP podawano dożylnie hydrokortyzon. Profilaktycznie podawano także 10% roztwór chlorku wapnia. U pacjentów ze skłonnością do hypotonii w trakcie zabiegów, część wlewów krystaloidów zamieniano na Voluven. W początkowym etapie zabiegu pierwsze 30% usuniętej objętości osocza zastępowano roztworem krystaloidów, następnie przetaczono roztwór koloidów natomiast pod koniec zabiegu, w ciągu ostatnich 30 minut, choremu podawano FFP, by uniknąć eliminacji przetoczonych białek w trakcie TPE. Objętość płynów zastępczych stanowiła 85-100% objętości usuniętego osocza. Od 2016 roku, po wystąpieniu u 1 pacjentki ostrej poprzetoczeniowej niewydolności oddechowej (transfusion related acute lung injury, TRALI) związanej z transfuzją FFP, zmodyfikowano procedurę i ograniczono podawanie osocza tylko do ścisłych i szczególnych stanów medycznych, jak: zakrzepowa stanica małopłytkowa, zespół hemolityczno-mocznicowy, obecność zaburzeń krzepnięcia, niskie stężenie fibrynogenu przed leczeniem (<125 mg/dl), małopłytkowość. W niezbędnym antykoagulacji stosowano heparynę niefrakcjonowaną, z wstępną dawką 50 IU/kg masy ciała (średnio 2000-3000 IU), a następnie ciągły wlew dożylny w dawce 1000 IU/godzinę. W razie potrzeby podawano dodatkowe bolusy heparyny (500 -1000 IU) i/lub zwiększano dawkę leku w ciągłym wlewie dożylnym. W przypadku ciężkiego stanu klinicznego pacjenta, ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych, bądź w razie powtarzających się problemów z wykrzepianiem plazmafiltra wykonywano przy łóżku chorego 2-3 pomiary czasu krzepnięcia po aktywacji (activated clotting time, ACT). Całkowitą objętość osocza przeznaczonego do wymiany wyliczano w oparciu o wartość hematokrytu oraz masę ciała pacjenta, według wzoru Kaplana: EPV = [0,065 x masa

Tabela I
Nowe wskazania do plazmaferezy wg ASFA 2016 [3].
New indications for plasmapheresis by ASFA 2016 [3]

<ol style="list-style-type: none"> 1. Atopowe zapalenie skóry odporne na leczenie 2. Toczeń noworodków z zajęciem serca 3. Kompleksowy zespół bólu regionalnego - zespół algodystroficzny 4. Porfiria erytropoetyczna z zajęciem wątroby 5. Sterydozależna encefalopatia związana z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy Hashimoto 6. Zespół HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes low platelets count) 7. Odczulanie biorców przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych 8. Limfocytocytocza hemofagocytarna 9. Zapalenie mózgu z przeciwciałami przeciwko N-metylo-D-asparaginowym (NMDA) receptorom glutaminianu 10. Zapobieganie alloimmunizacji RhD po przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych 11. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia związana z leczeniem nataluziamabem 12. Świąd skóry w przebiegu chorób wątroby i dróg żółciowych 13. Mikroangiopatia zakrzepowa, związana z obecnością mutacji genu kodującego trombomodulinę 14. Układowe zapalenie naczyń

ciała (kg)] x [1 – Hct]. Podczas jednego zabiegu wymieniano średnio 1,2 całkowitej objętości osocza. Szybkość przepływu krwi utrzymywano w granicach 100-110 ml/min, TMP mieściło się w granicach 20-60 mmHg. Chorego w trakcie zabiegu ściśle monitorowano pod kątem wystąpienia działań niepożądanych - oceniano parametry życiowe (ciśnienie tętnicze, monitorowanie zapisu EKG, wysycenie hemoglobiny krwi tętniczej tlenem, częstość i charakter oddechów, ciepłotę ciała, stan świadomości). Ponadto obserwowano powłoki skórne pacjenta pod kątem obecności pokrzywki lub rumienia. Regularnie kontrolowano parametry techniczne zabiegu – TMP, ciśnienie tętnicze, ciśnienie żyłne, ultrafiltrację, przepływ krwi, przepływ i temperaturę płynów zastępczych. U chorych przed i po TPE wykonywano badanie morfologii krwi, oceniano czas protrombinowy wyrażany jako międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR), czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) oraz stężenie fibrynogenu. Oznaczano w surowicy krwi stężenie wapnia, potasu, sodu, magnezu oraz białka całkowitego. Przebieg plazmaferezy, podaż leków oraz płynów substytucyjnych, obserwacje pielęgniarskie i lekarskie odnotowywano w protokole zabiegu, na który składała się: karta zleceń lekarskich, karta monitorowania przebiegu TPE z uwzględnieniem parametrów życiowych pacjenta oraz wartości technicznych zabiegu, typu dostępu naczyniowego, bilansu płynów oraz rodzaju użytego plazmafiltru. Na podstawie zebranych danych zaimplementowanych do specjalnie utworzonej bazy danych, przeprowadzono analizę zabiegów TPE, zwracając szczególną uwagę na dolegliwości zgłaszane przez chorych, obserwowane objawy kliniczne, problemy techniczne związane z wykonaniem zabiegu, oraz odchylenia w badaniach laboratoryjnych.

Wyniki

Zabiegom plazmaferezy poddano łącznie 82 chorych w wieku od 18–88 lat, w tym 35 kobiet i 47 mężczyzn. Średnia wieku wynosiła 52,2 lata. Od marca 2013 roku do czerwca 2016 roku przeprowadzono łącznie 380 zabiegów, do 9 zabiegów u jednego chorego. Średnia liczba TPE przypadających na jednego chorego wynosiła 4,6 zabiegów. U 55% chorych wykonano 5 zabiegów, u 17% chorych 4 zabiegi, a u 8% chorych 6 zabiegów. W większości przypadków zabiegi przeprowadzano co drugi dzień. Zestawienie jednostek chorobowych będących przyczyną wdrożenia leczenia plazmaferezami oraz efekty leczenia przedstawiono w Tabeli II.

W wyniku zastosowanego leczenia poprawę kliniczną uzyskano u 83 % chorych, natomiast brak spodziewanych efektów leczenia obserwowano u 14 chorych (17%) (Tab. II). We wszystkich schorzeniach, oprócz terapeutycznej wymiany osocza, stosowano leczenie uzupełniające zgodnie z obowiązującymi w tych jednostkach chorobowych zaleceniami klinicznymi. Przeprowadzono bez powikłań 83,95% zabiegów leczniczej wymiany osocza. W czasie leczenia plazmaferezą odnotowano 61 zdarzeń niepożądanych. W trakcie części zabiegów wystąpiło więcej niż jedno

powikłanie. W Tabeli III wyszczególniono powikłania towarzyszące zabiegom TPE. Do ciężkich, zagrażających życiu powikłań doszło w czasie trzech zabiegów leczniczej wymiany osocza (0,78%). Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym był spadek ciśnienia tętniczego, odnotowany w trakcie 35 zabiegów (9,21%), w tym w 12

przypadkach była to hipotensja pojawiająca się w związku z przetaczaniem osocza świeżo mrożonego (3,15%). Mniej nasilone reakcje anafilaktyczne pod postacią wysypki drobnoplamistej z towarzyszącym świądem skóry obserwowano w trakcie 3 zabiegów (0,78%). W związku ze stwierdzanymi objawami anafilaksji podawano dożylnie 100 mg

Tabela II

Schorzenia leczone plazmaferezami oraz efekt leczenia.

Diseases treated by plasmapheresis and effects of treatment.

Rodzaj schorzenia	Liczba chorych (n) oraz odsetek chorych (%) (n=82)		Liczba chorych (n) oraz odsetek chorych (%) z poprawą kliniczną	
	(n)	(%)	(n)	(%)
Zespół Guillaina - Barrego	22	26,83	21	95,45
Polineuropatia	20	24,39	17	85
Miastenia	10	12,20	8	80
Stwardnienie rozsiane	7	8,54	6	85,71
Układowe zapalenie naczyń z przeciwciałami ANCA	7	8,54	5	71,43
Zapalenie mózgu	5	6,10	3	60
Choroba Devica	3	3,66	3	100
Zakrzepowa plamica małopłytkowa	1	1,22	1	100
Katastroficzny zespół antyfosfolipidowy	1	1,22	1	100
Toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem OUN	1	1,22	1	100
Zespół hemolityczno-mocznicowy	1	1,22	1	100
Uogólniona ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń	1	1,22	0	0
Inne, nieokreślone zapalenie naczyń	1	1,22	1	100
Zapalenie skórno-mięśniowe	1	1,22	0	0,00
Niedokrwiłość hemolityczna	1	1,22	0	0,00

Tabela III

Powikłania związane z plazmaferezą.

Complications associated with plasmapheresis.

Rodzaj powikłań (n)	Liczba (n) oraz odsetek (%) powikłań (n=98)		
	(n)	(%)	
Zagrażające życiu	Ostre poprzeczeniowe uszkodzenie płuc	1	0,26
	Ostra reakcja anafilaktyczna	1	0,26
	Sepsa gronkowcowa	1	0,26
Niezagrożające życiu	Spadek ciśnienia niewymagający włączenia amin presyjnych	35	9,21
	Spadek ciśnienia związany z toczeniem FFP	12	3,16
	Parestezje	6	1,58
	Duszność	4	1,05
	Ból brzucha	4	1,05
	Ból w klatce piersiowej	5	1,32
	Pokrzywka, świąd skóry	3	0,79
	Krwioplucie	1	0,26
	Zaburzenia rytmu serca	1	0,26
	Niepokój	1	0,26
	Ból głowy	1	0,26
	Dreszcze, gorączka	2	0,53
	Małopłytkowość poheparynowa	1	0,26
	Powikłania związane z techniką zabiegu	Problem z cewnikiem	11
Wykrzepianie w plazmafiltrze		8	2,11

hydrokortyzonu z dobrym skutkiem. W czasie 6 zabiegów chorzy zgłaszali parestezje, szczególnie drętwienie okolicy ust, twarzy, kończyn górnych, które ustępowały samoistnie, bądź decydowano się na przetoczenie dodatkowej ilości płynu wieloelektrolitowego. Podczas dwóch zabiegów stwierdzono dreszcze i gorączkę, opanowane podaniem acetaminofenu dożylnie. W trakcie jednego zabiegu (0,26%) obserwowano nadkomorowe zaburzenia rytmu serca pod postacią napadowego migotania przedsionków, które leczono wlewem 10 ml KCl w roztworze PWE. Podczas jednego zabiegu doszło do krwioplucia, na co zareagowano zmniejszeniem dawki heparyny niefrakcjonowanej podawanej w ciągłym wlewie dożylnym. U jednej pacjentki poddawanej leczniczej wymianie osocza z powodu miastenii, rozwinęła się małopłytkowość indukowana heparyną (heparin induced thrombocytopenia, HIT) typu II, która był powodem zaprzestania plazmaferez po 3 zabiegach. Ponadto do objawów zgłaszanych przez chorych w pojedynczych przypadkach należały: ból brzucha, ból i ucisk w klatce piersiowej i gardle, drętwienie języka, ból głowy, ból kręgosłupa, ból kończyn dolnych. Dolegliwości miały niewielkie nasilenie i szybko ustępowały po podaniu leków przeciwbólowych. Dwukrotnie konieczne było podanie leku sedatywnego (diazepam) z powodu niepokoju u chorej z rozsianym zapaleniem mózgu i rdzenia oraz u chorego z zakrzepową płamicą małopłytkową. W 18 przypadkach obserwowano powikłania związane z samą techniką zabiegu. W trakcie ośmiu zabiegów (2,1%) obserwowano wzrost TMP oraz wykrzepianie w plazmafiltrze. W tych przypadkach podejmowaną interwencją było podanie dodatkowego bolusa heparyny niefrakcjonowanej (500-1000 IU) i/lub zwiększenie dawki heparyny niefrakcjonowanej w ciągłym wlewie dożylnym pod ścisłą kontrolą ACT. W niektórych przypadkach, szczególnie przy wzroście TMP u chorych z podwyższonym ryzykiem powikłań krwotocznych zwiększano objętość predylucji.

W grupie obserwowanych chorych dokonano również analizy nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, które przedstawiono w Tabeli IV. Najczęstszym powikłaniem występującym w badanej grupie, obserwowanym u 49 chorych (59,76%) była hipokalcemia, definiowana jako spadek stężenia wapnia całkowitego w surowicy krwi poniżej 2.25 mmol/l. Hiponatremię, definiowaną jako spadek stężenia sodu w surowicy krwi poniżej 135 mmol/l obserwowano u 21 chorych (25,61%). Natomiast hipokaliemię, definiowaną jako stężenie potasu w surowicy krwi mniejsze niż 3,5 mmol/l obserwowano u 6 chorych (7,32%). Analizując nieprawidłowości w morfologii krwi częściej w grupie badanych pacjentów występowała niedokrwistość, definiowana jako stężenia hemoglobiny mniejsze niż 13 g/dl u mężczyzn i 12 g/dl u kobiet (36,59%). Często obserwowano również leukocytozę definiowaną jako liczba leukocytów większą niż 10 tysięcy komórek/ μ l (52,44%) oraz małopłytkowość (liczba płytek krwi mniejsza niż 100 tysięcy trombocytów/ μ l) stwierdzoną u 14 chorych (17,07%). Obniżony poziom fibrynogenu, wynikający z usuwania go wraz z innymi czynnikami krzepnięcia w trakcie

zabiegu odnotowano u 16 chorych co stanowi 19,51% całej grupy badanych pacjentów.

W grupie analizowanych chorych poza jednym przypadkiem krwioplucia w trakcie jednej sesji TPE (0,26%), nie stwierdzono innych patologicznych krwawień z błon śluzowych ani krwotoków narządowych.

Dyskusja

Plazmafereza jest kosztowną i pracochłonną metodą leczenia, wymagającą drogiej, specjalistycznej aparatury, stałej obecności wyszkolonej i doświadczonej kadry pielęgniarskiej, a także konsultacji i nadzoru lekarskiego. Mimo to, jest to metoda pozwalająca na szybką eliminację specyficznych czynników patogennych, jak przeciwciała, kompleksy immunologiczne, frakcje dopełniacza czy mediatory zapalenia, odpowiedzialne za patogenezę wielu chorób. TPE wsparta jednocześnie terapią immunosupresyjną może dawać szybkie i znaczące efekty w terapii schorzeń, w których nie ma również skutecznej alternatywnej metody leczenia. ASFA podzieliła wskazania do TPE na 4 kategorie [3]. Pierwsza kategoria wskazań zaleca zastosowanie plazmaferezy jako standardowej, preferowanej, podstawowej terapii. W tej grupie znajduje się między innymi zespół Guillain – Barre, gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek związane z przeciwciałami ANCA, zespół Goodpasture'a z przeciwciałami anti-GBM, przewlekła zapalna demielinizacyjna poliradikuloneuropatia (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CIDP), rodzinna hipercholesterolemia, nawrót ogniskowego szklwienia kłębuszków nerkowych w nerce przeszczepionej, odrzucenie przeszczepu nerki związane z przeciwciałami, zespół nadlepkości, miastenia, czy zakrzepowa płamica małopłytkowa. W drugiej kategorii wskazań do TPE pojawiły się jednostki chorobowe, w których ten rodzaj terapii może być stosowany jako leczenie wspomagające. Do wskazań tych należą, między innymi: choroba zimnych aglutynin, zespół hemolityczno-mocznicowy, gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek (rapidly progressive glomerulonephritis; RPGN), układowe zapalenie naczyń, nerka szpiczakowa z ostrą niewydolnością, zatrucia substancjami łączącymi się z białkami osocza, ostre rozsiane zapalenie mózgu i

rdzenia kręgowego, katastroficzny zespół antyfosfolipidowy, krioglobulinemia, zespół miasteniczny Lamberta i Eatona, ostra zapalna choroba demielinizacyjna ośrodkowego układu nerwowego, tocznia rumieniowata o ciężkim przebiegu, popaciorkowcowy dziecięcy zespół neuropsychiatryczny (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections; PANDAS), odrzucanie przeszczepu nerki niezgodnego grupowo, konflikt serologiczny na tle niezgodności czynnika Rh. W trzeciej kategorii wskazań według ASFA optymalna rola terapii wymianą osocza nie jest ustalona, a podejmowanie decyzji odnośnie TPE powinno być zindywidualizowane. Do wskazań tych zaliczono: leczenie odrzucania humoralnego u chorych po przeszczepieniu narządów unaczynionych oraz komórek krwiotwórczych, eliminację inhibitorów czynników krzepnięcia, samoistną trombotycytopenię, stwardnienie rozsiane, przełom tyreotoksyczny, niedokrwistość hemolityczną w przebiegu krioglobulinemii, przypadki nawrotowych ogniskowych stwardnień kłębuszków nerkowych, chorobę hemolityczną noworodków, małopłytkowość autoimmunologiczną, niedokrwistość aplastyczną, chorobę Schönleina-Henocha, sklerodermię, sepsę [3]. Czwarta kategoria wskazań do TPE zawiera jednostki chorobowe w których, na podstawie przeprowadzonych badań nie stwierdzono skuteczności lub zaobserwowano szkodliwość terapii plazmaferezami. Do schorzeń tych zaliczamy: zespół nabytego niedoboru odporności (acquired immunodeficiency syndrome; AIDS), przewlekłą idiopatyczną płamicę małopłytkową, zapalenie mięśni oraz skórnomięśniowe, łuszczycę, reumatoidalne zapalenie stawów, schizofrenię, stwardnienie zanikowe boczne, zespół POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes) [1-3]. W omawianej grupie chorych większość wskazań do TPE zawierała się w kategorii pierwszej oraz drugiej według ASFA.

Analizując efekty terapii w omawianej grupie chorych należy wziąć pod uwagę, że są to pacjenci z obciążonym wywiadem chorobowym, niekiedy w ciężkim stanie klinicznym, wymagający wentylacji mechanicznej i podaży amin presyjnych [10]. Mimo to metoda ta okazała się skuteczna u 83% chorych,

Tabela IV
Nieprawidłowość w badaniach laboratoryjnych u chorych leczonych plazmaferezami.
Laboratory abnormalities in patients treated with plasmapheresis.

Rodzaj nieprawidłowości	Liczba chorych (n) oraz odsetek chorych (%) z nieprawidłowym wynikiem badania (n=82)	
	(n)	(%)
Niedokrwistość	30	36,59
Leukocytopenia	1	1,22
Leukocytoza	43	52,44
Trombocytopenia	14	17,07
Hipokalcemia	6	7,32
Hiponatremia	21	25,61
Hipokalcemia	49	59,76
Obniżone stężenie fibrynogenu	16	19,51

przyczyniając się do szybkiego ustępowania objawów choroby podstawowej. Najlepszy efekt terapeutyczny uzyskano w chorobach o podłożu immunologicznym i o ostrym przebiegu, czyli w zespole Guillaina – Barre, w przełomie miastycznym, w gwałtownie postępującym uszkodzeniu nerek w przebiegu zapalenia naczyń czy w zakrzepowej płamicy małopłytkowej, co potwierdzają także inni badacze [11-15].

Plazmafereza jako metoda inwazyjna niesie ze sobą ryzyko powikłań, jednak w zdecydowanej większości mają one łagodny charakter, a ich częstość została oszacowana średnio na około 10%. Do najcięższych powikłań należy wstrząs anafilaktyczny, spowodowany uzupełnieniem objętości wyłącznie FFP pochodzącym od różnych dawców, ciężkie zaburzenia rytmu serca, hemoliza [3]. W przypadku opisywanej grupy ciężkie powikłania, zagrażające życiu towarzyszyły jedynie 3 zabiegom (0,78%). Pozostałe działania miały charakter niegroźny i ustępowały samoistnie lub wymagały niewielkich interwencji. W przedstawionej grupie najczęstszym powikłaniem były spadki ciśnienia tętniczego, w tym te towarzyszące toczeniu FFP. Czynnikiem odpowiedzialnym za hipotonię podczas TPE jest głównie zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej, spowodowane zbyt małą ilością substytuowanych płynów onkologicznie czynnych. Poza tym inne przyczyny spadków ciśnienia tętniczego w trakcie TPE są odruchy wazowagalne, opóźnione lub niedostateczne uzupełnianie objętości płynu substytucyjnego, reakcje anafilaktyczne, wahania stężeń jonów sprzyjające zaburzeniom rytmu serca. W obserwowanej grupie hipotensja ustępowała zazwyczaj po przetoczeniu dodatkowej ilości płynów, w pojedynczych przypadkach wymagała włączenia amin presyjnych. W zapobieganiu epizodom hipotensji bardzo ważne jest monitorowanie podstawowych parametrów życiowych oraz stanu nawodnienia chorego, a także wyeliminowanie czynników mogących ją prowokować, jak na przykład leki rozszerzające naczynia. Z uwagą i starannością należy zaplanować zabiegi plazmaferez u chorych, u których wystąpiły już powikłania podczas wcześniejszych TPE oraz obciążonych wywiadem w kierunku zaburzeń rytmu serca. Reakcje anafilaktyczne należą do rzadkości, jednak u chorych obciążonych dodatkim wywiadem w kierunku atopii stanowią czynnik ryzyka wstrząsu anafilaktycznego. W badanej grupie chorych reakcje alergiczne wystąpiły w trakcie 5 zabiegów (1,31%), z czego w dwóch przypadkach miały gwałtowny i ciężki przebieg. W profilaktyce objawów anafilaksji w naszym ośrodku podawano hydrokortyzon w dawce 100 mg dożylnie przed toczeniem FFP. W sytuacji, gdy podczas pierwszego zabiegu obserwowano nawet niezbyt nasilone objawy mogące świadczyć o alergii, to przed kolejnymi zabiegami zabezpieczano chorego przez podanie hydrokortyzonu. Od czasu wystąpienia TRALI u jednej z chorych standardowo stosujemy hydrokortyzon przed każdym przetoczeniem FFP. Odchylenia od wartości prawidłowych w badaniach laboratoryjnych w analizowanej grupie chorych występują bardzo często, co wynika z charakteru ich schorzenia podstawowego, u podłoża któ-

rego leży proces zapalny i zaburzenia immunologiczne. Z najczęstszych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych stwierdzono hipokalcemię spowodowaną wiązaniem jonów wapnia przez cytrynian, będący składnikiem przetaczanego osocza świeżo mrożonego. Cytrynian może być stosowany jako antykoagulant w obrębie układu i filtra. Hipokalcemia obniża próg pobudliwości komórek i jest odpowiedzialna za liczne objawy o charakterze tężyczkii i parestezji, takie jak: mrowienie wokół ust i palców, dreszcze, oszołomienie, drgania mięśniowe, drżenie, a nawet długotrwałe skurcze mięśniowe charakterystyczne dla tężyczki. Najgroźniejszym powikłaniem hipokalcemii jest, będący zagrożeniem życia skurcz mięśni krtani, mogą również wystąpić napady padaczkowe z utratą świadomości. Bardzo niskie stężenia wapnia zjonizowanego, z towarzyszącym wysokim stężeniem cytrynianu może poprzez obniżenie kurczliwości mięśnia sercowego spowodować, choć bardzo rzadko, groźne zaburzenia rytmu serca. Objawy hipokalcemii są zazwyczaj nieznacznie nasilone, mogą jednak powodować dyskomfort lub niepokój chorego, co może utrudniać dokończenie zabiegu. Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych nie przekładają się na liczbę obserwowanych powikłań w trakcie zabiegu. Stwierdzona u 43 chorych (52,44%) leukocytoza ma prawdopodobnie związek z częstszym występowaniem infekcji w tej grupie chorych, obciążonych zaburzeniami odporności wynikającymi z podstawowego procesu chorobowego oraz licznymi schorzeniami współistniejącymi. Nie bez znaczenia jest również leczenie immunosupresyjne stosowane u części chorych poddawanych zabiegom TPE. Znamienne rolę w spadku odporności u chorych leczonych plazmaferezami odgrywa deplecja immunoglobulin oraz składowej C3-C4 dopełniacza. Wszystkie wyżej opisane czynniki tłumaczą stosunkowo częstsze występowanie powikłań septycznych w tej grupie chorych i wraz z wynikami badań laboratoryjnych powinny nakazywać wzmożoną i rzetelną obserwację chorego pod kątem wystąpienia objawów zakażenia. W sytuacji, gdy dojdzie do rozwoju ciężkiego zakażenia bezpośrednio po cyklu zabiegów TPE, uzasadnione jest jednorazowe podanie wlewu immunoglobulin w dawce 100-400 mg/kg masy ciała dożylnie [3]. Nieprawidłowości stwierdzane w rutynowych badaniach układu krzepnięcia wynikają z utraty większości osoczowych czynników krzepnięcia w trakcie zabiegu jak i stosowanej antykoagulacji (jak na przykład podaż heparyny we wlewie ciągłym). Pomimo, że są one często odnotowywane w badaniach laboratoryjnych, nie wywołują zazwyczaj objawów klinicznych. W analizowanej grupie chorych w trakcie jednego zabiegu obserwowano krwioplucie, oraz w jednym przypadku stwierdzono autoimmunologiczną małopłytkowość poheparynową (HIT II). Do działań profilaktycznych, zapobiegających krwawieniom związanym z TPE należy obserwacja kliniczna chorego pod kątem ewentualnego krwawienia wewnętrznego oraz kontrola ACT podczas zabiegu. Pomiar ACT są najprostszym i najłatwiej dostępnym sposobem monitorowania działania heparyny i zapobiegania powikłaniom w postaci skazy krwotocznej. Wykonywane przy łóżku chorego, mogą być powta-

rzane w krótkich odstępach czasowych i pozwalają na szybkie modyfikowanie dawki podawanej heparyny. Efekt przeciwkrzepliwą heparyny przy jej przedawkowaniu można skutecznie zneutralizować podając siarczan protaminy w ilości 1 mg siarczaniu protaminy na 100 IU heparyny [1,3]. Ważną rolę odgrywa również ocena stężenia fibrynogenu, zmniejszenie jego stężenia jest charakterystyczne dla chorych, u których zabiegi powikłane są krwotokami. Nieliczni chorzy mogą wymagać dodatkowej podaży FFP lub przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych. Ponadto istotny jest fakt, że usunięcie z organizmu znacznej ilości antytrombiny i innych czynników przeciwzakrzepowych może skutkować zakrzepami żyłnymi, do zatoru tętnicy płucnej włącznie [3]. W patogenezie działań niepożądanych należy uwzględnić mniejszą skuteczność farmakoterapii u osób poddanych plazmaferezie. Do leków, które są w istotnym stopniu usuwane w trakcie plazmaferezy należą te charakteryzujące się małą objętością dystrybucji i silnie wiążące się z białkami: kwas acetylosalicylowy, cefazolina, ceftriakson, chlorpropamid, diklofenak, heparyna, ibuprofen, kwas walproinowy, warfaryna, tyroksyna. Istnieje wiele sprzecznych danych na temat usuwania fenytoiny, dlatego też konieczne jest dokładne monitorowanie poziomu wolnego leku. Z tego powodu zwykle zaleca się, żeby wszystkie zaplanowane leki podawać bezpośrednio po zabiegu plazmaferezy [1]. Powikłania związane z techniką prowadzenia krążenia pozaustrojowego, jak: hemoliza, wykrzepianie obiegu pozaustrojowego lub krwi w filtrze, hipotensja, w dużej mierze zależą od doświadczenia personelu przeprowadzającego zabiegi. Wczesna obserwacja narastania wartości TMP, skrócenia ACT oraz wykrzepiania w obrębie filtra podczas zabiegu niejednokrotnie może zapobiec groźnym powikłaniom. Wykrzepianie obiegu najczęściej spowodowane jest zaburzeniem przepływu krwi z powodu dysfunkcji cewnika. Przy wypełnianiu i płukaniu układu drenów należy pamiętać o usunięciu najdrobniejszych pęcherzyków powietrza z kapilar plazmafiltra oraz drenów, gdyż aktywacja krzepnięcia zachodzi na granicy krew-powietrze. Wykrzepianie krwi w filtrze może być skutkiem zbyt szybkiego usuwania osocza, co w rezultacie doprowadza do wzrostu hematokrytu i lepkości krwi w kapilarach filtra oraz spadku prędkości przepływu. Aby uniknąć tych powikłań należy zachować właściwy stosunek objętości ultrafiltratu do objętości przepływającej krwi, nieprzekraczający 20%, oraz utrzymać optymalny przepływ krwi dla filtrów kapilarnych, wynoszący 100-150 ml/godz. Ponadto nie należy przekraczać dopuszczalnych wartości maksymalnych TMP, które zależą od rodzaju błony filtracyjnej i są podane w instrukcji każdego rodzaju plazmafiltru wykorzystanego do zabiegu [5]. Oceniając wyniki przeprowadzonego badania, nie można zapominać o jego ograniczeniach, jak retrospektywny charakter badania i duże zróżnicowanie chorych pod kątem schorzenia podstawowego. Nie zmniejszają one jednak znaczenia przeprowadzonej analizy, w której stwierdzono, że zabiegi plazmaferezy ce-

chowwały się w badanej grupie wysoką skutecznością, a powikłania zagrażające życiu występują stosunkowo rzadko. Częstości te są porównywalne z danymi pochodzącymi z innych ośrodków zarówno w Polsce jak i zagranicą [10,16-19].

Wnioski

Terapia przy zastosowaniu plazmaferez jest względnie bezpieczna, a korzyści z jej stosowania w wybranych jednostkach chorobowych przeważają nad ryzykiem wystąpienia powikłań, zwłaszcza gdy jest prowadzona przez przeszkolony i doświadczony zespół terapeutyczny. Najlepszy efekt terapeutyczny uzyskuje się w schorzeniach o podłożu immunologicznym oraz o ostrym przebiegu, zakwalifikowanych do pierwszej oraz drugiej kategorii wskazań do TPE według ASFA.

Piśmiennictwo

1. **Daugirdas J, Blake P, Ing T:** Podręcznik dializoterapii. Rozdz. 16. Plazmafereza, red. nauk. wyd. pol.: Książek A, Czelej, Lublin 2008.
2. **Rutkowski B i wsp:** Leczenie nerkozastępcze. Rozdz. 18. Plazmafereza i jej kliniczne znaczenie. Czelej, Lublin 2007.
3. **Schwartz J, Padmanabhan A, Agui N, Balogun R, Connelly-Smith L. et al:** Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *Journal of Clinical Apheresis*. 2016; 31: 149-338.
4. **Szczeklik W, Wawrzycka K, Włodarczyk A, Segal A, Nowak I. i wsp:** Powikłania u chorych leczonych metodą plazmaferezy na oddziale intensywnej terapii. *Anestezjologia Intensywna Terapia*. 2013; 45: 8-15.
5. **Seczyńska B, Segal A, Nowak I, Fajfer I, Szczeklik W. i wsp:** Plazmafereza – możliwe powikłania i ich zapobieganie. *Przegl Lek*. 2011; 68: 637-640.
6. **Jankowski M, Sznajd J, Szczeklik W, Maga P, Węgrzyn W. et al:** Thrombotic thrombocytopenic purpura with myocardial ischaemia: two case reports. *Kardiologia Pol*. 2008; 66: 966-968.
7. **Kędzierska K, Bober J, Kabat-Koperska J, Ciechanowski K:** Plazmafereza lecznicza w chorobach nerek. Aktualne zalecenia i doświadczenia własne. *Nefrol Dial Pol*. 2013; 17: 30-36.
8. **Bramlage CP, Schroder K, Bramlage P, Ahrens K, Zapf A. et al:** Predictors of complications in therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher*. 2009; 24: 225-231.
9. **Kiprov DD, Golden P, Rohe R, Smith S, Hofmann J. et al:** Adverse reactions associated with mobile therapeutic apheresis: analysis of 17,940 procedures. *J Clin Apher*. 2001; 16: 130-133.
10. **Kaplan AA:** Therapeutic plasma exchange: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52: 1180-1196.
11. **Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR. et al:** Evidence-based guideline update: plasmapheresis in neurologic disorders. *Neurology* 2011; 77: 101-104.
12. **Sahar F:** Current therapeutic options in severe Guillain-Barre syndrome. *Clin Neuropharmacol*. 2006; 29: 45-51.
13. **Fontana S, Kremer Hovinga JA, Lammle B, Mansouri Taleghani B:** Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang*. 2006; 90: 245-254.
14. **Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C:** Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Myasthenia Gravis Clinical Study Group, Ann Neur*. 1997; 41: 789-796.
15. **Szczeklik W, Jankowski M, Węgrzyn W, Królikowski W, Zwolińska G. et al:** Acute respiratory failure in patients with Guillain-Barre syndrome and myasthenic crisis treated with plasmapheresis in the intensive care unit. *Pol Arch Med Wewn*. 2008; 118: 239-242.
16. **Wood L, Jacobs P:** The effect of serial therapeutic plasmapheresis on platelet count, coagulation factors plasma immunoglobulin and complement levels. *J Clin Apher*. 1986; 3: 124-128.
17. **Shemin D, Briggs D, Grenan M:** Complications of therapeutic plasma exchange: a prospective study of 1,727 procedures. *J Clin Apher*. 2007; 22: 270-276.
18. **Finster J:** Treatment of immune-mediated, dys-immune neuropathies. *Acta Neurol Scand*. 2005; 112: 115-125.
19. **McLeod BC:** Therapeutic apheresis: use of human serum albumin, free frozen plasma and cryosupernatant plasma in therapeutic plasma exchange. *Best Pract Res Clin Hematol*. 2006; 19: 157-167.