

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 05.02.2019 • Zaakceptowano/Accepted: 18.03.2019

© Akademia Medycyny

Plazmafereza jako metoda leczenia chorych w Oddziale Intensywnej Terapii***Plasmapheresis as a treatment method for patients admitted to Critical Care Unit*****Wojciech T. Serednicki, Michał Cicio, Jarosław Woroń, Jerzy Wordliczek**

Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej, Uniwersytet Jagielloński

Collegium Medicum, Kraków

**Streszczenie**

Plazmafereza to metoda pozaustrojowego oczyszczania krwi, podczas której osocze jest oddzielane od pozostałych komponentów krwi. Zawieszone w osoczu szkodliwe czynniki mogą zostać usunięte a następnie zastąpione odpowiednim substytutem. Jest to procedura inwazyjna obarczona wysokim odsetkiem powikłań, aczkolwiek bardzo rzadko są one poważne. Pacjenci przyjęci do oddziału intensywnej terapii (OIT), ze schorzeniami zagrażającymi życiu, często z objawami niewydolności wielonarządowej, wymagają wdrożenia leczenia z wykorzystaniem specjalistycznych technik leczniczych, do których również zalicza się techniki leczenia pozaustrojowego, a w tym plazmaferezę. Amerykańskie Towarzystwo Aferezy (ASFA) kategoryzuje i publikuje wskazania do zastosowania leczniczej aferezy w różnych schorzeniach. W wielu klinicznych sytuacjach jednoznaczna rola plazmaferezy nie jest jeszcze udowodniona, tak więc indywidualne podejście do pacjenta jest niezmiernie ważne. Plazmafereza nie leczy bezpośrednio choroby podstawowej, ale może być zastosowana jako technika wspomagająca podstawowe metody leczenia danego schorzenia i może korzystnie wpływać na chorobowość i śmiertelność chorych w OIT. Poniższy artykuł prezentuje przypadki schorzeń wymagających leczenia w OIT, gdzie zastosowanie plazmaferezy może mieć korzystny wpływ na proces leczenia. *Anestezjologia i Ratownictwo 2019; 13: 270-279.*

Słowa kluczowe: plazmafereza lecznicza, terapeutyczna wymiana osocza, niewydolność oddechowa, wstrząs, sepsa, hipertrójglicydemia, miastenia gravis, ostre zapalenie trzustki, ostra niewydolność wątroby

Abstract

Plasmapheresis is an extracorporeal blood purification technique in which plasma is separated from rest of the blood. Blood components causing harm can be selectively removed and substituted with adequate replacement fluid. This is an invasive procedure with a high incidence of adverse events although only few are serious. Patients admitted to Intensive Care Unit (ICU) with life threatening conditions including multiorgan failure may require implementation of advanced treatment methods including plasmapheresis. The American Society for Apheresis (ASFA) categorised and published indications for the use of therapeutic apheresis in human disease. In many clinical situations optimum role of apheresis therapy is not established and decisions should be individualized. Plasmapheresis does not directly treat underlying pathology although this may be employed to support other modes of treatment and may have a positive impact on patients' morbidity and mortality. This paper presents diseases in critically ill patients where plasmapheresis plays a role in the therapeutic strategy. *Anestezjologia i Ratownictwo 2019; 13: 270-279.*

Keywords: plasmapheresis, therapeutic plasma exchange, respiratory failure, shock, sepsis, hypertriglyceridemia, myasthenia gravis, acute pancreatitis, acute liver failure

Wstęp

Słowo plazmafereza pochodzi od połączenia dwóch słów z języka greckiego: plasma – osocze, pheresis – rozdział. Jest to zabieg polegający na rozdzielaniu osocza od elementów morfotycznych krwi. Plazmafereza lecznicza to pozaustrojowy zabieg, podczas którego krew pacjenta przepuszczana jest przez specjalny filtr osoczowy (ang. plasmafiltr), w wyniku czego osocze separowane jest od elementów morfotycznych krwi, a następnie usuwane wraz z czynnikami chorobotwórczymi. W miejsce usuniętego osocza podawany jest płyn substytucyjny. Płynem substytucyjnym najczęściej jest świeżo mrożone osocze lub roztwór albumin. Jest to najmniej wybiórczy zabieg filtracyjny, pozwalający na usuwanie dużych cząstek, których nie udałoby się usunąć podczas zabiegów hemodializy i hemofiltracji. W literaturze często używane niemalże zamiennie są pojęcia plazmaferezy leczniczej (Therapeutic Plasmapheresis) i leczniczej wymiany osocza (Therapeutic Plasma Exchange – TPE).

Zabieg plazmaferezy leczniczej po raz pierwszy zastosowano u chorego ze szpiczakiem mnogim w 1952r. Rozwój leczniczych technik pozaustrojowych oraz postęp techniczny spowodował, iż zabiegi plazmaferezy leczniczej zaczęły być również stosowane w oddziale intensywnej terapii jako uzupełnienie leczenia wielu chorób [1,2]. W naszym artykule chcemy po krótko opisać tę procedurę oraz omówić wskazania i zastosowanie tej metody leczniczej w oddziałach intensywnej terapii.

Procedura

Plazmafereza lecznicza to procedura zabiegowej wymiany (modyfikacja składu) osocza. Krew, dzięki pracy pompy, pobierana jest od pacjenta przez odpowiedni cewnik naczyniowy, następnie kierowana jest do filtra osocza. Filtry stosowane do zabiegów plazmaferezy charakteryzują się większą wielkością porów niż te stosowane w zabiegach hemodializy i hemofiltracji. Wielkość porów mieści się w zakresie 0,2-0,6 mikronów. Pozwala to na przepuszczanie cząsteczek o masie przekraczającej 50-60 kDa, takich jak na przykład przeciwciała. Natomiast błona filtra nie przepuszcza elementów morfotycznych krwi. Po hemokoncentracji na błonie filtracyjnej krew opuszcza filtr drenem powrotnym, łączy się płynem substytucyjnym i powraca do pacjenta. Odfiltrowane osocze

usuwane jest do specjalnego worka. Mówi wtedy się o plazmaferezie opartej na metodzie filtracyjnej. W warunkach oddziału intensywnej terapii do tego celu wykorzystuje się aparaty do prowadzenia ciągłych technik nerkozastępczych wyposażonych w odpowiednie zestawy kasetowe wraz z specjalnym filtrem dedykowanym dla metody [2,3].

Aby zabieg był skuteczny, potrzebny jest odpowiedni przepływ krwi. Ma się on mieścić w przedziale 100-300 ml/min, optymalnie z prędkością 2 ml/kg/min. Aby uzyskać taki przepływ potrzebny jest odpowiedni dostęp naczyniowy. Stosujemy cewniki naczyniowe grubości 13-14 Fr o długości 16-28 cm, takie same jak do innych technik leczenia pozaustrojowego z niskimi i średnimi przepływami. U chorych leczonych w oddziale intensywnej terapii najczęściej wykorzystuje się dostęp przez żyłę udową. Zabieg kaniulacji naczynia należy wykonać w warunkach pełnej jałowości oraz pod kontrolą USG. Dodatkowo, aby krew nie krzepła w układzie drenów konieczne jest zastosowanie antykoagulacji. Uzyskuje się to, albo poprzez heparynizację krwi (antykoagulacja systemowa), podając heparynę we wlewie ciągłym i monitorując czas kaolinowo-kefalinowy (APTT), albo stosując antykoagulację cytrynianową (antykoagulacja miejscowa). Antykoagulacja cytrynianowa uzyskiwana jest poprzez podanie cytrynianu sodowego, który obniża poziom wapnia zjonizowanego we krwi wypełniającej układ pozaustrojowy do wartości poniżej 0,33 mmol/l. Hamuje to aktywację krzepnięcia. Po opuszczeniu układu pozaustrojowego, zanim krew dotrze do pacjenta, wapń uzupełniany jest do wartości prawidłowych roztworem chlorku lub glukonianu wapnia. Obie metody wiążą się z pewnymi niebezpieczeństwami dla chorego, ale są niezbędne do przeprowadzenia zabiegu [2,4].

Podstawowym celem leczniczej plazmaferezy jest usunięcie z krwi pacjenta czynników chorobotwórczych, które odgrywają kluczową rolę w patofizjologii procesu chorobowego. Ich usunięcie może prowadzić do ustąpienia objawów i zapobiec uszkodzeniom narządowym. Usuwany czynnik chorobotwórczy musi być odpowiednio dużą cząsteczką, której usunięcie nie jest możliwe technikami hemodializy (< 500-600 D) lub hemofiltracji (< 30 000 D) oraz charakteryzować się długim czasem połowicznego rozkładu. Takimi cząsteczkami są autoprzeciwciała, alloprzeciwciała, kompleksy immunologiczne, endotoksyny, egzotoksyny, lipoproteiny, substancje związane z białkami etc.

Najlepszą skuteczność zabiegu plazmaferezy osiąga się przy wymianie 1-1,5 x objętości osocza podczas jednego zabiegu. Wynosi to około 50-70 ml objętości na kg masy ciała. Najczęściej w praktyce codziennej około 3 litrów na jeden zabieg.

Dla obliczenia ile dokładnie powinna wynosić objętość wymienianego osocza stosuje się następującą zasadę (dla osób dorosłych) [5,6]:

Objętość krwi = 70ml/kg masy ciała

Objętość osocza = objętość krwi x (1-Hct)

Objętość płynów usunięta podczas zabiegu musi być wyrównana w stosunku 1:1 płynami substytucyjnymi. Płynem substytucyjnym może być roztwór krystaloidów, koloidów syntetycznych, 5% roztwór albumin lub osocze świeżo mrożone. Najczęściej stosuje się 5% roztwór albumin, który jest bezpieczniejszy niż osocze świeżo mrożone, zapewnia utrzymanie odpowiedniego ciśnienia onkotycznego i zapobiega przenikaniu płynów do przestrzeni zewnątrznaczyniowej. Stosowanie świeżo mrożonego osocze, z uwagi na immunizację i inne powikłania związane z przetaczaniem preparatów krwiopochodnych, powinno być ograniczone do ścisłych wskazań klinicznych. Na przykład, jak ma to miejsce w leczeniu zakrzepowej płamicy małopłytkowej, gdzie poza usuwaniem auto-przeciwciał, uzupełnia się czynniki krzepnięcia oraz białko ADAMTS-13 obecne w osoczu dawcy. Roztwory krystaloidów mogą być stosowane w zespołach nadmiernej lepkości krwi, ale z tym wskazaniem rzadko spotykamy się w oddziałach intensywnej terapii.

Ilość zabiegów plazmaferezy leczniczej, jakie należy przeprowadzić, podyktowana jest właściwościami substancji, którą należy wyeliminować z ustroju. Najczęściej wykonuje się 3 do 5 zabiegów w odstępach 24 – 48 godzinnych, ale tak naprawdę powinniśmy kierować się odpowiedzią kliniczną lub laboratoryjną na zastosowane leczenie. W chorobach, w których podłożem są przeciwciała w klasie IgM, wymagane jest przeprowadzenie mniejszej ilości zabiegów niż w chorobach związanych z przeciwciałami w klasie IgG. Przeciwciała w klasie IgM w 75-90% występują wewnątrznaczyniowo, więc nie ma tu efektu redystrybucji i szybkiego wzrostu poziomu do tego sprzed zabiegów. Natomiast przeciwciała w klasie IgG występują tylko w 35-45% w przestrzeni wewnątrznaczyniowej, ich poziom szybko wraca do wartości wyjściowej po zabiegu, co obliguje nas do przeprowadzenia większej ilości zabiegów z dodatkową terapią

immunosupresyjną celem zatrzymania produkcji kolejnych przeciwciał (rebound phenomenon) [7,8].

Podczas zabiegu chory wymaga monitorowania układu krążenia, układu oddechowego, w razie potrzeby zapewnia się stabilizację układu krążenia podażą płynów infuzyjnych oraz leków wazoaktywnych. Po każdym zabiegu należy wykonywać panel badań laboratoryjnych, głównie układu morfotycznego krwi, układu krzepnięcia, poziomy elektrolitów, poziomu albumin, immunoglobulin oraz poziomu cząsteczek, które eliminujemy np. krioglobulin.

Wskazania

Zabiegi leczniczej plazmaferezy wykonywane są w celu usunięcia cząsteczek chorobotwórczych. Poza samym usuwaniem patologicznych przeciwciał, takich jak toksyny, lipoproteiny, mediatory stanu zapalnego, endotoksyny, kompleksy immunologiczne etc., zabiegi te mają też inne korzystne efekty. Przykładem jest poprawa funkcji układu siateczkowo-śródbłonkowego, stymulacja populacji limfocytów i poprawa ich cytotoksyczności, a także umożliwienie uzupełnienia dużej objętości osocza bez ryzyka przeciążenia plynowego [3].

Plazmafereza lecznicza jest najczęściej stosowana w chorobach neurologicznych, immunologicznych oraz hematologicznych. W oddziałach intensywnej terapii najczęściej znajduje zastosowanie w chorobach przebiegających z niewydolnością układu oddechowego i krążenia, w których udokumentowany jest udział czynnika lub czynników patologicznych, które mogą być wyeliminowane podczas tego zabiegu. Ilość i jakość dowodów na skuteczność plazmaferezy leczniczej w różnych jednostkach chorobowych jest różna [9]. W naszym opracowaniu skupiliśmy uwagę na chorobach wymagających leczenia w oddziałach intensywnej terapii.

ASFA (The American Society for Apheresis) opublikowało wytyczne w 2016 roku, w których przedstawiono szczegółowo wskazania i siłę zaleceń stosowania zabiegów plazmaferezy w różnych jednostkach chorobowych. W oparciu o dowody naukowe podzielono wskazania do stosowania tej metody leczniczej na 4 kategorie [10]:

- Kategoria I – choroby, w których plazmafereza lecznicza jest terapią pierwszego wyboru, wskazania bezwzględne:
 - Zespół Guillain Barre

- Krwawienia do pęcherzyków płucnych w przebiegu chorób autoimmunologicznych (Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, Choroba związana z przeciwciałami przeciwko błonie podstawnej)
- Przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia (CIDP)
- Autoimmunologiczne zapalenie mózgu typu anti-NMDAR (anti-NMDA receptor encephalitis)
- Miastenia gravis
- Zakrzepowa plamica małopłytkowa
- Ostra niewydolność wątroby – TPE HV (*high volume*)
- Choroba Wilsona (przebieg piorunujący)
- Kategoria II – choroby, w których uznana jest jako terapia drugiego wyboru, wskazania względne
 - Ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia odporne na steroidoterapię
 - Krioglobulinemia
 - Zespół Lamberta Eatona
 - Zatrucie grzybami
 - Ciężkie postaci tocznia rumieniowatego układowego przebiegające z zapaleniem mózgu, krwawieniem do pęcherzyków płucnych
- Kategoria III – wskazania nie są dokładnie ustalone, podejście indywidualne (słaba jakość dowodów), wskazania wątpliwe:
 - MODS w przebiegu wstrząsu septycznego
 - Ostre zapalenie trzustki w przebiegu hipertrójglicydemii
 - Przełom tarczycowy
 - Toksyczna martwica naskórka (zespół Lyella)
 - Zespół wielobjawowego bólu miejscowego (Complex Regional Pain Syndrome, CRPS)
 - Zatrucia i przedawkowania leków
 - Zespół HEELP (*Hemolytic Anemia, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count*)
- Kategoria IV – zabiegi plazmaferezy nie wskazane

Zespół Guillain-Barre (Guillain-Barre Syndrome, GBS)

Ostra zapalna demielinizacyjna poliradikulopatia to grupa chorób charakteryzująca się postępującym osłabieniem i porażeniem wiotkim mięśni, narastającym w ciągu 12 godzin do kilku tygodni. Powikłanie

w postaci ostrej niewydolności oddechowej nie jest rzadkie, a w 20-30% przypadków może wymagać wentylacji mechanicznej płuc. Dodatkowym problemem są zaburzenia układu autonomicznego i towarzyszące im zaburzenia rytmu serca, hipertensja lub hipotensja oraz niedrożność przewodu pokarmowego. Zaburzenia te są związane z procesami autoimmunologicznymi. Za proces zapalny i demielinizację w nerwach obwodowych odpowiadają krążące w surowicy autoprzeciwciała przeciwko gangliozydom GM1, GD1a, GD1b, GQ1b, GD3, GT1a. Uszkadzają one osłonkę mielinową nerwów obwodowych.

W leczeniu tego zespołu stosuje się dwie równoległe terapie – leczenie immunoglobulinami dożylnymi w dawce 0,4 g/kg/dobę przez 5 kolejnych dni lub plazmaferezę leczniczą. Obie metody są równie skuteczne. Eksperti American Academy of Neurology (AAN) zalecają przeprowadzenie plazmaferezy u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią GBS, którzy nie są w stanie samodzielnie chodzić, wymagają wentylacji mechanicznej oraz gdy od początku objawów nie minęło więcej niż 4 tygodnie. Najlepsze efekty osiągnano, gdy leczenie plazmaferezą zostało zastosowane w ciągu 7 dni od początku objawów. Plazmafereza w zespole Guillain-Barre jest zabiegiem Kategorii I wg ASFA. W badaniach naukowych potwierdzono skuteczność tej metody leczenia. Poprawa następowała w ciągu 4 tygodni. Zastosowanie Plazmaferezy wiązało się lepszymi wynikami w zakresie powrotu do samodzielnego chodzenia i ustępowania objawów, mniej chorych wymagała wentylacji mechanicznej, a czas wentylacji mechanicznej ulegał skróceniu. ASFA zaleca przeprowadzenie 5-6 zabiegów w cyklu, wymianę objętości 1-1,5 PV, łączną wymianę 200-250ml/kg osocza w ciągu 10-14 dni, zalecany płynem substytucyjnym jest roztwór 5% albumin. W badaniach nie znajduje się jednoznacznej odpowiedzi na temat ilości zabiegów, które należy przeprowadzić. W umiarkowanej postaci przeprowadzenie 4 zabiegów było nieco korzystniejsze niż 2, ale w postaci zaawansowanej nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy przeprowadzeniem 6 a 4 zabiegów. Natomiast zastosowanie plazmaferezy po nieskutecznej terapii immunoglobulinami wg ASFA ma kategorię III. W badaniach randomizowanych wykazano ograniczone korzyści przy znacznie zwiększonych kosztach [10-14].

Przewlekła zapalna poliradikulopatią demielinizacyjną (Chronic Inflammatory Demyelinating Poliradiculoneuropathy, CIDP)

Jest to przewlekły, nawrotowy proces autoimmunologiczny, powodujący demielinizację pni nerwów, korzeni i splotów nerwowych. Charakteryzuje się proksymalnym i dystalnym, symetrycznym osłabieniem siły mięśniowej, zniesieniem czucia i osłabieniem odruchów, które postępuje w ciągu dwóch lub więcej miesięcy. W leczeniu pierwszego rzutu stosuje się glikokortykosteroidy, immunoglobuliny lub TPE. AAN zalecają stosowanie TPE w leczeniu doraźnym CIDP. ASFA zalecają przeprowadzanie 2-3 zabiegów na tydzień do czasu ustępowania objawów. W badaniach opisywana jest poprawa po zastosowanym leczeniu TPE, ale u części chorych w ciągu 7-14 dni efekty leczenia zanikały. 40-65% pacjentów wymaga terapii ciągłej lub podtrzymującej zabiegami TPE [10,15,16].

Miastenia Gravis (Myasthenia Gravis)

Jest to nabyta choroba autoimmunologiczna charakteryzująca się nużliwością i osłabieniem mięśni. Choroba związana jest z występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholino (AChR) i/lub receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (MuSK). Choroba może przebiegać z zaostrzeniami i remisjami. Jednym z groźniejszych postaci choroby jest przełom miasteniczny. Charakteryzuje się on zaostrzeniem objawów miastonii z niewydolnością oddechową wymagającą intubacji dotchawiczej i wentylacji mechanicznej płuc. Zabiegi plazmaferezy leczniczej usuwają krążące przeciwciała. Efekt kliniczny następuje szybko, nawet w ciągu 24 godzin. Jest terapią alternatywną dla terapii immunoglobulinami z podobnym efektem klinicznym. Jej skuteczność wzrasta, jeśli rozpocznie się ją odpowiednio wcześniej. ASFA uznaje plazmaferezę w leczeniu Miastonii Gravis jako leczenie pierwszego rzutu. Proponowany przez towarzystwo schemat to wymiana łącznie 225ml/kg osocza w przeciagu około 2 tygodni. Najczęściej zabiegi przeprowadzane są codziennie lub co drugi dzień, przy czym zalecana jest wymiana 1-1,5 objętości osocza (Plasma Volume – PV) na jeden zabieg oraz użycie roztworu 5% albumin jako płynu substytucyjnego. Opisuje się wyższą skuteczność zabiegów TPE u chorych z Miastenią

Gravis związaną z obecnością autoprzeciwciał dla receptorowej kinazy tyrozynowej swoistej dla mięśni (MuSK – MG) w porównaniu ze stosowaniem terapii immunoglobulinami [10,17,18].

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, TPP)

Jest to nabyta mikroangiopatia zakrzepowa spowodowana obecnością autoprzeciwciał w klasie IgG przeciwko osoczowej metaloproteinazie ADAMTS 13, która odpowiada za rozkład multimerów czynnika von Willebranda. Ich nagromadzenie powoduje powstanie wewnątrznaczyniowych agregatów płytkowych, aktywację kaskady krzepnięcia, małopłytkowość ze zużycia, anemię hemolityczną. W wyniku utrudnionego przepływu krwi naczyniach włosowatych dochodzi do niewydolności wielonarządowej. Najczęściej zmiany dotyczą układu nerwowego oraz wydalniczego. Śmiertelność nieleczzonego TPP wynosi 90%. Leczeniem pierwszego wyboru jest przeprowadzenie zabiegów TPE wraz z równoczesną terapią glikokortykosteroidami. Wprowadzenie do leczenia zabiegów leczniczej plazmaferezy doprowadziło do ponad 80% wyleczalności. Dzięki zabiegom plazmaferezy usuwamy osocze pacjenta wraz z autoprzeciwciałami, a w jego miejsce substytuowane jest osocze dawcy, które dodatkowo dostarcza pacjentowi zdegradowane białko ADAMTS 13 oraz zużyte czynniki krzepnięcia. ASFA umieścił TPP jako wskazanie kategorii I. Zabiegi należy wykonywać codziennie, objętością 1-1,5 PV, jako substytut stosować osocze świeżo mrożone. Zabiegi należy kontynuować do momentu osiągnięcia poziomu płytek > 150 k/ml oraz normalizacji poziomu LDH. Nie zaleca się stosowania albumin lub innych roztworów jako substytutów [10,19,20].

Sepsa, wstrząs septyczny (Sepsis, Septic Shock)

Jest to niewłaściwa reakcja ustroju na zakażenie. Rozwija się z udziałem składników drobnoustroju i jego endotoksyn, a także wytwarzanych przez organizm gospodarza mediatorów reakcji zapalnej (cytokin, chemokin, eikozanoidów i in.) odpowiedzialnych za zaburzenie homeostazy komórkowej i tkankowej oraz substancji bezpośrednio uszkadzających komórki (np. wolnych rodników tlenowych).

W momencie, gdy dochodzi do hipotensji pomimo prawidłowo prowadzonej resuscytacji płynowej i hipoperfuzji tkanek wyrażonej wg nowych wytycznych wzrostem poziomu markera metabolizmu beztlenowego – kwasu mlekowego, mówimy o wstrząsie septycznym. W chwili obecnej standardem terapii pozaustrojowej jest stosowanie ciągłych technik nerkozastępczych oraz technik adsorbcyjnych, których zadaniem jest wyeliminowanie patogennych cytokin prozapalnych takich jak IL-6 oraz TNF alfa. Zastosowanie TPE w sepsie i wstrząsie septycznym jest nadal celem badań. Obiecującą jest to, iż w trakcie jednego zabiegu możemy usunąć patogenne czynniki odpowiedzialne za rozwój sepsy i jednocześnie dostarczyć organizmowi wraz z osoczem dawcy brakujące czynniki, takie jak na przykład zużyte w wyniku sepsy antykoagulanty, białko ADAMTS 13, czy substancje przeciwdziałające przeciekowi naczyniowego np. Angiopoetynę-1. Badania obserwacyjne pokazują skuteczność wcześnie wdrożonej TPE oraz redukcję śmiertelności, natomiast nie znajduje to odzwierciedlenia w prospektywnych badaniach z randomizacją. Wstępne wyniki pilotażowego badania EXCHANGE, mówią natomiast o dobrych efektach w stabilizacji hemodynamicznej i eliminacji cytokin u chorych we wczesnym okresie (< 12 h) wstrząsu septycznego wymagających wysokich dawek leków wazopresyjnych (Noradrenalina > 0,4 µg/kg/min). Niektóre opracowania wskazują poprawę statusu hemodynamicznego pacjentów we wstrząsie septycznym, poprawę równowagi płynowej, bez wpływu na całkowitą śmiertelność lub redukcję całkowitej śmiertelności w wybranych grupach chorych. Wytyczne ASFA umieszczają sepsę z niewydolnością wielonarządową w kategorii III, czyli wskazaniach wątpliwych, a w większości publikacji uznają się ją jako terapię ratunkową. Zalecane jest świeżo mrożone osocze jako płyn substytucyjny, dzięki któremu można uzupełnić zużyte w procesie hiperfibrinolizy czynniki krzepnięcia oraz białko ADAMTS 13. Celowe wydają się dalsze badania oceniające skuteczność plazmaferezy we wstrząsie septycznym [10,21-25].

Zatrucia

Lecznicza plazmafereza może być skutecznym narzędziem w leczeniu ostrych zatruc. Nie ma jednak jasno określonych wskazań do stosowania TPE w tych przypadkach. Na pewno jest to technika lecznicza zarezerwowana dla chorych w stanie bezpośredniego

zagrożenia życia, w zatruciach obarczonych wysoką śmiertelnością, gdy konwencjonalne terapie są nieskuteczne. Najwięcej opisanych w literaturze przypadków, gdzie stosowano TPE, dotyczy zatrucia muchomorem sromotnikowym, digoksyną, paraquatem, cisplatyną, werapamilem, czy intoksykacja jadem węża.

Aby rozważyć zabieg plazmaferezy leczniczej w ostrych zatruciach muszą być spełnione pewne warunki dotyczące substancji, którą doszło do zatrucia:

- niska objętość dystrybucji (< 0,2l/kg)
- wysoki stopień wiązania z białkami (> 80%)
- odpowiedni długi okres półtrwania
- szybka redystrybucja pomiędzy tkankami a przedziałem wewnątrznaczyniowym
- niepowodzenie konwencjonalnych terapii
- krótki czas od ekspozycji (< 24-48 h)

Wytyczne ASFA nie zaliczają ostrych zatruc do kategorii I. Zatrucie muchomorem sromotnikowym zaliczane jest do kategorii II, jako terapia drugiego wyboru. Pozostałe zatrucia klasyfikowane są jako kategoria III. Jako płyn substytucyjny zaleca się roztwór albumin, który będzie mógł dodatkowo wiązać toksyny dostające się do kompartmentu naczyniowego wskutek redystrybucji. Trzeba pamiętać, że część leków np. propranolol, dipyrydamol będzie lepiej wiązało się z innymi niż albumina białkami osocza, stąd lepszym wyborem będzie zastosowanie osocza. Ilość zabiegów, które należy przeprowadzić uzależniona będzie od obrazu klinicznego oraz mierzonego poziomu egzotoksyn w ustroju [10,26-29].

Ostre zapalenie trzustki wywołane hipertrójglicerydemią.

Ostre zapalenie trzustki to stan zapalny trzustki przebiegający z przedwczesną aktywacją proenzymów trzustkowych. Najczęstszymi przyczynami są choroby pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych oraz alkohol, które odpowiadają za ok 80% zachorowań. Hipertrójglicerydemia jest rzadszą przyczyną, odpowiedzialną za 1 do 14% przypadków ostrego zapalenia trzustki. Ostre zapalenie trzustki może rozwinąć się, gdy poziom trójglicerydów (TG) przekracza 1000 mg/dl (> 11,3 mmol/l). Do przyczyn hipertrójglicerydemii zaliczamy genetycznie uwarunkowane zespoły oraz przyczyny wtórne np. cukrzyca typu II lub ciąża. Plazmafereza jest skutecznym sposobem na obniżenie poziomu trójglicerydów w osoczu, na co jest wiele doniesień w literaturze. Opiswane możliwe wskazania

do rozpoczęcia TPE to brak możliwości doustnej terapii hipolipemizującej, poziom TG > 1000mg/dl, poziom lipazy przekraczający trzykrotność górnej granicy normy, ostra hipokalcemia, kwasica mleczanowa i niewydolność wielonarządowa. Zabiegi TPE skutecznie i w krótkim czasie obniżają poziom trójglicerydów w osoczu (o blisko połowę podczas pierwszego zabiegu), dzięki czemu minimalizują dalsze uszkodzenie trzustki, natomiast wyniki badań dotyczące wyników końcowych leczenia są niejednoznaczne. Póki co, nie wykazano różnic w śmiertelności, w grupach chorych, którzy mieli włączone leczenie TPE szybko (< 36 godzin o wystąpienia bólu) i z opóźnieniem. ASFA zalicza ostre zapalenie trzustki w przebiegu hipertrójglicerydemii do kategorii III, zaleca utrzymanie poziomu TG < 150 mg/dl. Jako płyn substytucyjny proponuje stosowanie osocza lub roztworu albumin. Zastosowanie heparyny jako antykoagulacji, dzięki aktywacji endogennej lipazy lipoproteinowej, może wzmacniać efekt obniżania poziomu TG, choć efekty przy stosowaniu antykoagulacji cytrynianowej były podobne [10,30-34].

Ostra niewydolność wątroby

Jest to stan charakteryzujący się 2-3-krotnym podwyższeniem markerów uszkodzenia wątroby, połączonym z upośledzoną funkcją narządu: żółtaczką, koagulopatią oraz encefalopatią. Czas wystąpienia encefalopatii wątrobowej jest istotny, gdyż różnicuje on podział niewydolności wątroby na nadostłą, ostrą, podostrą i przewlekłą. W chwili obecnej występuje wiele klasyfikacji, oryginalna definicja z 1970 roku mówi o ostrej niewydolności wątroby, gdy encefalopatia rozwija się w ciągu 8 tygodni od wystąpienia pierwszych objawów niewydolności wątroby. Głównymi przyczynami ostrej niewydolności wątroby są zatrucie lekami, głównie acetaminofenem, wirusowe zapalenia wątroby, zatrucia grzybami oraz choroby autoimmunologiczne. W niewydolności wątroby dochodzi do upośledzenia głównych funkcji wątroby, takich jak detoksykacja, biosynteza białek i czynników

krzepnięcia oraz upośledzenia funkcji regulacyjnej. Dochodzi do nagromadzenia toksyn w surowicy m.in. amoniaku. Amoniak jest związkem nisko wagowym, dobrze rozpuszczalnym w wodzie i w sposób prosty może zostać wyleminowany konwencjonalnymi technikami nerkozastępczymi. Natomiast ani hemodializa ani hemofiltracja nie wyeliminują toksyn związanych z białkami oraz bilirubiny, gdyż ich cząsteczki są zbyt duże. Z drugiej strony dochodzi do zaburzeń syntezy ważnych dla ustroju białek, chociażby takich jak albuminy czy czynniki krzepnięcia. W leczeniu ostrej niewydolności wątroby stosuje się wiele pozaustrojowych technik leczniczych, jedną z nich jest lecznicza wymiana osocza. Tą techniką można wyeliminować z ustroju zarówno toksyny niezwiązane jak i związane z albuminami: aromatyczne aminokwasy, amoniak, indole, merkaptany, fenole. Dodatkowo podczas tego zabiegu usuwane są mediatory zapalne, takie jak TNF-alfa, IL-6, IL-8. Dzięki eliminacji tych patologicznych czynników, poprawie ulega przepływ mózgowy, poprawia się ciśnienie perfuzyjne mózgu, średnie ciśnienie tętnicze, wzrasta przepływ wątrobowy krwi. Dodatkowo dzięki zabiegowi TPE uzupełniamy brakujące albuminy oraz czynniki krzepnięcia. ASFA zalicza ostrą niewydolność wątroby do wskazań kategorii III, natomiast do kategorii I zalicza tę jednostkę chorobową jako wskazanie do TPE wysoko objętościowej (TPE – HV, high volume therapeutic plasma exchange). Jest to zabieg, podczas którego wymianie podlega ok. 8-12 l osocza lub ilość równoważną 15% idealnej masy ciała pacjenta. Jako płyn substytucyjny zaleca się stosowanie świeżo mrożonego osocza lub roztworu albumin. Zabiegi wykonuje się codziennie do czasu stabilizacji i poprawy klinicznej lub w terapii pomostowej do czasu przeszczepienia wątroby [9,10,35-37].

Powikłania

TPE jest procedurą zdecydowanie inwazyjną. Jest techniką pozaustrojową, wymagającą implantacji cewnika naczyniowego do dużych naczyń centralnych.

Tabela I. Zestawienie głównych działań niepożądanych zabiegu plazmaferezy leczniczej [40]

Table I. Overview of complications of plasmapheresis

Ciężkość powikłania	Rodzaj powikłania	Ilość powikłań/ 10 000 procedur
Łagodne	Problem z dostępem naczyniowym	130
Łagodne	Hipotensja	36
Łagodne	Mrowienie	19

Łagodne	Problemy techniczne ze sprzętem	17
Łagodne	Pokrzywka	12
Łagodne	Nudności, wymioty	12
Łagodne	Krwiak w miejscu kaniulacji naczynia	10
Łagodne	Gorączka	2
Łagodne	Arytmia	1
Umiarkowane	Mrowienie	174
Umiarkowane	Pokrzywka	45
Umiarkowane	Hipotensja	30
Umiarkowane	Nudności	9
Umiarkowane	Gorączka	6
Umiarkowane	Problemy techniczne	6
Umiarkowane	Hipertensja	6
Ciężkie	Hipotensja, utrata przytomności	11
Ciężkie	Pokrzywka	6
Ciężkie	Gorączka, dreszcze	3
Ciężkie	Nudności, wymioty	2
Ciężkie	Problemy z dostępem naczyniowym	2
Ciężkie	Arytmia	2
Ciężkie	Bronchospazm	1
Ciężkie	Obrzęk Quincke'ego	1
Ciężkie	Drgawki	0,6
Ciężkie	Hipertensja	0,4
Ciężkie	Asystolia	0,2
Ciężkie	TRALI	0,2
Ciężkie	Anafilaksja	0,2
Ciężkie	Krwawienie z przewodu pokarmowego	0,2
Ciężkie	Przetoczenia niezgodne grupowo	0,2
Ciężkie	Efekty uboczne leków	0,2
Ciężkie	Ból w klatce piersiowej	0,2

W związku z tym, nie jest pozbawiona powikłań. Chory w trakcie i po zabiegu powinien być stale i ściśle monitorowany, powinien mieć wykonywane pomiary ciśnienia tętniczego krwi, monitorowanie EKG, monitorowaną temperaturę ciała i inne parametry życiowe. Ogólnie śmiertelność zabiegów TPE wynosi ok. 0,03-0,05% i najczęściej związana jest z powikłaniami z układu krążenia i oddechowego [38-40].

Powikłanie:

1. łagodne: nie jest wymagana interwencja farmakologiczna
2. umiarkowane: wymagana jest interwencja farmakologiczna
3. ciężkie: wymagane jest przerwanie zabiegu plazmaferezy leczniczej

Podsumowanie

Plazmafereza jest leczniczą procedurą, podczas której można usunąć czynniki chorobotwórcze w sposób szybki i skuteczny. Istnieje wiele wskazań do stosowania TPE, także dla krytycznie chorych leczonych w oddziale intensywnej terapii, ale tylko część z nich ma kategorię zaleceń silnych, potwierdzonych dobrej jakości danymi. Niestety, jak każda procedura inwazyjna, niesie ze sobą ryzyko powikłań, dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy zawsze rozważyć korzyści i ryzyko przeprowadzanego zabiegu TPE. Potrzebne są dalsze randomizowane badania określające między innymi wskazania, czas rozpoczęcia, ilość zabiegów oraz korzyści z zabiegu plazmaferezy leczniczej dla pacjentów w oddziałach intensywnej terapii.

Źródło finansowania / Source of funding
 Opracowanie stanowi materiały do wykładu „Plazmaferenza jako metoda leczenia chorych w Oddziale Intensywnej Terapii” wygłoszonego w ramach XXIX Konferencji „Anestezjologia i Intensywna Terapiia II dekady”, Jachranka 2019.

Konflikt interesów / Conflict of interest
 Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
 ✉ Wojciech Serebnicki
 Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej
 Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum*
 ul. Mikołaja Kopernika 50; 31-501 Kraków
 ☎ (+48 12) 351 66 00
 ✉ w.serebnicki@uj.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Bobati SS, Naik KR. Therapeutic Plasma Exchange – An Emerging Treatment Modality in Patients with Neurologic and Non-Neurologic Diseases. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(8):EC35-EC37.
2. Lango R, Kusza K. Pozaustrojowe oczyszczanie krwi na oddziale intensywnej terapii. *VM Media VM Group Grupa Via Medica*, 2017.
3. Linenberger ML, Price TH. Use of Cellular and Plasma Apheresis in the Critically Ill Patient: Part I: Technical and Physiological Considerations. *J Intensive Care Med.* 2005;20(1):18-27.
4. Lee G, Arepally GM. Anticoagulation techniques in apheresis: from heparin to citrate and beyond. *J Clin Apher.* 2012;27(3):117-25.
5. Kaplan AA. A simple and accurate method for prescribing plasma exchange. *ASAIO Trans.* 1990;36(3):M597-9.
6. Kaplan AA, Halley SE. Plasma exchange with a rotating filter. *Kidney Int.* 1990;38(1):160-6.
7. Okafor C, Ward DM, Mokrzycki MH, Weinstein R, Clark P, Balogun RA. Introduction and overview of therapeutic apheresis. *J Clin Apher.* 2010;25(5):240-9.
8. Kolins J, Jones JM, American Association of Blood Banks. Committee on Technical Workshops., Therapeutic apheresis. Committee on Technical Workshops, American Association of Blood Banks, 1983.
9. Linenberger ML, Price TH. Use of Cellular and Plasma Apheresis in the Critically Ill Patient: Part II: Clinical Indications and Applications. *J Intensive Care Med.* 2005;20(2):88-103.
10. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqil N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, 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. *J Clin Apher.* 2016;31(3):149-338.
11. Hughes RAC, Wijdicks EFM, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, Meythaler JM, et al. Multidisciplinary Consensus Group. Supportive Care for Patients With Guillain-Barré Syndrome. *Arch Neurol.* 2005;62(8):194.
12. Hughes RAC, Wijdicks EFM, Barohn R, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, “Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2003;61(6):736-40.
13. Raphaël C, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jul 11;(7).
14. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2011;76(3):294-300.
15. Brannagan TH. Current treatments of chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve.* 2009;39(5):563-78.
16. Mehndiratta MM, Hughes RA. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:3906.
17. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2570-81.
18. Ebadi H, Barth D, Bril V. Safety of plasma exchange therapy in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2013;47(4):510-4.
19. Bandarenko N, Brecher ME. United States Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Apheresis Study Group (US TTP ASG): multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher.* 1998;13(3):133-41.
20. Scully M, Blombery P. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. *J Blood Med.* 2014;5(15)Feb.
21. Hadem J, Hafer C, Schneider AS, Wiesner O, Beutel G, Fuehner T, et al. Therapeutic plasma exchange as rescue therapy in severe sepsis and septic shock: retrospective observational single-centre study of 23 patients. *BMC Anesthesiol.* 2014;14(1):24.
22. Rimmer E, Houston BL, Kumar A, Abou-Setta AM, Friessen C, Marshall JC, et al. The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2014;18(6):699.
23. Stegmayr B. Apheresis in patients with severe sepsis and multi organ dysfunction syndrome. *Transfus Apher Sci.* 2008;38(3):203-8.

24. David S, Stahl K. To remove and replace – a role for plasma exchange in counterbalancing the host response in sepsis. *Crit Care.* 2019;23(1):14.
25. Knaup H, Stahl K, Schmidt BMW, Idowu TO, Busch M, Wiesner O. Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers,” *Crit Care.* 2018 Oct 30;22(1):285.
26. Dişel NR, Akpınar AA, Sebe A, Karakoç E, Sürer S, Turhan FT, et al. Therapeutic plasma exchange in poisoning: 8 years’ experience of a university hospital. *Am J Emerg Med.* 2015;33:1391-5.
27. Schutt RC, Ronco C, Rosner MH. The Role of Therapeutic Plasma Exchange in Poisonings and Intoxications. *Semin Dial.* 2012;25(2):201-6.
28. Bouchard J, Lavergne V, Roberts DM, Cormier M, Morissette G, Ghannoum M. Availability and cost of extracorporeal treatments for poisonings and other emergency indications: a worldwide survey. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(4):699-706.
29. Yilmaz AA, Can ÖS, Oral M, Unal N, Ayıldız E, İlhan O, et al. Therapeutic plasma exchange in an intensive care unit (ICU): A 10-year, single-center experience. *Transfus Apher Sci.* 2011;45(2):161-6.
30. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013;13(4):Suppl 2:e1-15.
31. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(12):2134-9.
32. Sleth JC, Lafforgue E, Servais R, Saizy C, Pluskwa F, Huet D, et al. A case of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy: value of heparin. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2004;23(8):8357.
33. Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Romozi K, Ponikvar R. Factors affecting outcome in acute hypertriglyceridemic pancreatitis treated with plasma exchange: an observational cohort study. *PLoS One.* 2014;9(7):e102748.
34. Samtleben W, Mistry-Burchardi N, Hartmann B, Lennertz A, Bosch T. Therapeutic plasma exchange in the intensive care setting. *Ther Apher.* 2001;5(5):351-7.
35. Cheng Y-L, Chang C-H, Chen W-T, Tsai MH, Lee W-C, Tu K-H, Tian Y-C, et al. Prognostic factors and treatment effect of standard-volume plasma exchange for acute and acute-on-chronic liver failure: A single-center retrospective study. *Transfus Apher Sci.* 2018;57(4):537-43.
36. Akdogan M, Camci C, Gurakar A, Gilcher R, Alamian S, Wright H, et al. The effect of total plasma exchange on fulminant hepatic failure. *J Clin Apher.* 2006;21(2):96-9.
37. MacDonald A, Karvellas C. Emerging Role of Extracorporeal Support in Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure: Recent Developments. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018;39(5):625-34.
38. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis.* 1994;23(6):817-27.
39. Huestis DW. Mortality in therapeutic haemapheresis. *Lancet.* 1983;1(8332):1043.
40. Mörtzell Henriksson M, Newman E, Witt V, Derfler K, Leitner G, Eloot S, et al. Adverse events in apheresis: An update of the WAA registry data. *Transfus Apher Sci.* 2016;54(1):2-15.