

# Powikłania u chorych leczonych metodą plazmaferezy na oddziale intensywnej terapii

## Complications in patients treated with plasmapheresis in the intensive care unit

Wojciech Szczeklik<sup>1,2</sup>, Katarzyna Wawrzycka<sup>1</sup>, Anna Włodarczyk<sup>1</sup>, Aurelia Segal<sup>2</sup>, Ilona Nowak<sup>2</sup>, Bożena Seczyńska<sup>2</sup>, Izabela Fajfer<sup>2</sup>, Krzysztof Zając<sup>1</sup>, Wiesław Królikowski<sup>1,2</sup>, Maria Kózka<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*II Katedra Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Jagiellońskiego — Collegium Medicum*

<sup>2</sup>*Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie*

<sup>3</sup>*Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego — Collegium Medicum*

### Abstract

**Background.** Plasmapheresis is one of the methods of extracorporeal blood purification involving the removal of inflammatory mediators and antibodies. The procedure is used in a variety of ailments, including autoimmune diseases. The aim of the present study was to analyse the incidence of plasmapheresis-related complications in patients treated in the intensive care unit (ICU).

**Methods.** The analysis involved 370 plasmapheresis procedures in 54 patients. The data were collected from patients' medical records, including procedure protocols.

**Results.** The most common diseases treated with plasmapheresis included: myasthenia gravis (33.3%), Guillain-Barré syndrome (14%), Lyell's syndrome (9.3%), systemic lupus erythematosus (7.4%), and thrombotic thrombocytopenic purpura (7.4%). The adverse side effects observed most frequently during plasma filtration were decreases in arterial blood pressure (8.4% of all procedures), arrhythmias (3.5%), sensations of cold with temporarily elevated temperature and paresthesias (1.1%, each). In most cases, the symptoms were mild and transient. Severe and life-threatening episodes, i.e. shock, drops in arterial blood pressure requiring catecholamines administration, persistent arrhythmias and haemolysis, developed in 2.16% of procedures.

**Conclusions.** Plasmapheresis can be considered a relatively safe method of treatment of ICU patients. Continuous observation and proper monitoring of patients provided by highly trained medical personnel are essential for its safety.

**Key words:** plasmapheresis, complications, intensive care

**Słowa kluczowe:** plazmafereza, powikłania, intensywna terapia

Anestezjologia Intensywna Terapia 2013, tom XLV, nr 1, 8–15

Plazmafereza jest metodą pozaustrojowej filtracji osocza i ma na celu usunięcie z krwi immunoglobulin (głównie o charakterze autoprzeciwciał) oraz czynników prozapalnych (krioglobulin, lipoprotein, kompleksów immunologicznych, łańcuchów lekkich immunoglobulin), mających kluczowe znaczenie w patogenezie wielu chorób. Zabieg

polega na separacji osocza a wraz z nim eliminacji substancji o dużej masie cząsteczkowej i zwrocie elementów morfotycznych krwi wraz z uzupełnieniem utraconej objętości płynów [1].

Wskazania do leczenia plazmaferezami są określone na podstawie propozycji grup roboczych pod patronatem

towarzystw naukowych, zajmujących się technikami pozaustrojowego oczyszczania krwi, w skład których wchodzi specjalistów różnych dziedzin. Pierwsze takie ustalenia opracowane zostały przez *American Medical Association* (AMA) w 1985 roku [2], natomiast ostatnie zostały zaprezentowane przez *American Society for Apheresis* w czerwcu 2010 roku [3].

Według kategorii wskazań, za jednostki chorobowe, w których zabieg plazmaferezy jest preferowaną, standardową metodą terapeutyczną (wskazania klasy IA), uznaje się zespół Guillaina-Barrégo, zespół Goodpasture'a, rodzinną hipercholesterolemię, miastenię oraz zakrzepową plamicę małopłytkową. Plazmafereza może być również przydatnym elementem leczenia wielu chorób (wskazania klasy IB) o podłożu neurologicznym, hematologicznym czy nefrologicznym, takich jak przewlekła zapalna demielinizacyjna poliradikuloneuropatia, krioglobulinemia, zespół nadlepkości, popaciorkowcowy dziecięcy zespół neuropsychiatryczny (PANDAS, *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcal infections*), odrzucenie przeszczepu nerki, konflikt serologiczny na tle niezgodności czynnika Rh [3, 4, 5, 6]. W wielu innych jednostkach chorobowych określenie przydatności leczniczej wymiany osocza pozostaje przedmiotem badań.

Jako metoda inwazyjna, plazmafereza nie jest zabiegiem wolnym od powikłań. Częstość występowania ciężkich, zagrażających życiu powikłań szacuje się na 0,025–4,75% zabiegów [7, 8]. Zalicza się do nich powikłania związane z cewnikowaniem dużych naczyń, z zaburzeniami krzepnięcia, powikłania septyczne, wynikające między innymi ze zmniejszenia odporności organizmu, będącego skutkiem usuwania przeciwciał podczas zabiegu, zakażeń odcewnikowych oraz tych związanych z przetaczaniem preparatów krwiopochodnych. Podczas zabiegu może również dojść do zagrażającego życiu spadku ciśnienia tętniczego, zaburzeń rytmu serca i zaburzeń wodno-elektrolitowych. Znacznie częściej występują mniej istotne reakcje i objawy, takie jak pokrzywka, świąd skóry, parestezje oraz bóle kończyn, skurcze mięśni, zawroty głowy, nudności, wymioty, przejściowy wzrost ciepłoty ciała, dreszcze, drgawki, bóle głowy, bóle w klatce piersiowej. Uwzględniając wszystkie możliwe zdarzenia, łącznie z izolowanymi odchyleniami od wartości referencyjnych w wynikach badań laboratoryjnych, z których najczęstsze to: spadek stężenia hemoglobiny, trombocytopenia, hipokaliemia, hipokalcemia oraz spadek stężenia fibrynogenu [9], łączna częstość występowania powikłań szacowana jest na 25–40% [10, 11]. Bezpieczeństwo wykonywania zabiegów w znacznym stopniu zależy od doświadczenia personelu medycznego oraz zaawansowania procesu chorobowego.

Problem powikłań plazmaferezy został wnikliwie przeanalizowany oraz przedstawiony w badaniach z udziałem kilku tysięcy osób [10, 12], jednak dotychczas nie omówiono

go szczegółowo w kontekście grup chorych leczonych na oddziałach intensywnej terapii (OIT). Biorąc pod uwagę zarówno ciężkość stanu ogólnego chorych, jak i specyfikę leczenia w OIT, wydaje się, że liczba powikłań u tych chorych może być wyższa. Ocena częstości ich występowania jest celem prezentowanej pracy.

## METODYKA

Do badania włączono chorych leczonych na Oddziale Intensywnej Terapii II Katedry Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie, którzy w latach 2006–2011 byli poddani zabiegom leczniczej wymiany osocza. Badanie miało charakter obserwacyjny, retrospektywny, bez grupy kontrolnej.

Plazmaferezy wykonywano metodą filtracyjną przy użyciu aparatów Hospal BSM. Dostęp naczyniowy uzyskiwano przez wprowadzenie cewnika naczyniowego do żyły centralnej, wykorzystując technikę Seldingera. We wszystkich przypadkach założono kaniule dwuświatłowe o rozmiarach 12 Fr/16 cm lub 12 Fr/20 cm. Obwody krążenia pozaustrojowego składały się z zestawu drenów (Achim Schulz-Lauterbach VMP GmbH; Iserlohn, Austria) i plazmafiltrów kapilarnych Hemaplex BT 900 (Dideco; Mirandola, Włochy). Przed zabiegiem cały układ wypełniano 0,9-procentowym roztworem NaCl. Plazmafiltr odpowietrzano zgodnie ze wskazaniami producenta. Plazmaferezy wykonywano codziennie lub co drugi dzień, a czas jednego zabiegu nie przekraczał 4 godzin. Decyzja co do trybu wykonania zabiegu była uzależniona od stanu klinicznego chorego i rodzaju schorzenia.

Dobór rodzaju i ilości płynów uzupełniających zależał od stanu klinicznego chorego i opierał się na monitorowaniu czynności układu krążenia oraz równowagi wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej chorego. Chorzy otrzymywali średnio 1000–1500 mL krystaloidów, 500–1000 mL koloidów i 3–4 j. świeżo mrożonego osocza (FFP, *fresh frozen plasma*), czyli około 930 mL. Każdorazowo podawano 400 mL 20-procentowego roztworu albumin, lek antyhistaminowy (przed podaniem FFP) oraz 10-procentowy roztwór glukonianu wapnia w ilości 5 mL na każdą jednostkę przetaczanego osocza. Zabiegi planowano tak, aby ilość płynu, którą przetoczono choremu, była taka sama jak objętość usuniętego osocza. W skład płynów substytucyjnych wchodziły najczęściej koloidy (w tym preparaty żelatyny oraz 20-procentowy roztwór albumin) oraz krystaloidy (0,9-procentowy roztwór NaCl, płyn wieloelektrolitowy, płyn Ringera). Dodatkowo, pod koniec zabiegu choremu podawano FFP w celu zapobiegnięcia filtracji przetoczonych białek. Proporcje płynów infuzyjnych były dobierane indywidualnie dla każdego chorego, w zależności od jego stanu klinicznego.

W niezbędnej antykoagulacji stosowano heparynę niefrakcjonowaną z wstępną, średnią dawką 3000 jm., jej

podaż kontynuowano w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 1000–5000 j.m. h<sup>-1</sup> pod kontrolą aktywowanego czasu krzepnięcia (ACT, *activated clotting time*). W razie potrzeby podawano dodatkowe dawki heparyny.

Szybkość przepływu krwi uzależniano od wydolności układu krążenia, utrzymując go w granicach 50–60 mL min<sup>-1</sup>. Ciśnienie przez błonowe (TMP, *transmembrane pressure*) mieściło się w granicach 20–70 mm Hg. Podczas jednego zabiegu wymieniano 1,4 całkowitej objętości osocza chorego (EPV, *estimated plasma volume*). Całkowita objętość osocza to wartość wyliczana na podstawie masy ciała chorego i wartości hematokrytu (Ht) według reguły Kaplana:  $EPV = [0,065 \times \text{masa ciała (kg)}] \times (1 - Ht)$ . Średnio, podczas zabiegu plazmaferezy objętość wymienianego osocza wynosi 40–50 mL kg<sup>-1</sup> masy ciała, co w przypadku osoby ważącej 70 kg stanowi 2800–3500 mL. Z zerowym bilansem płynów zakończono 63% zabiegów. W przypadku pozostałych różnica pomiędzy sumą przetoczonych płynów a ilością odseparowanego osocza wahała się w przedziale od –200 do +500 mL.

Stan kliniczny chorego ściśle monitorowano pod kątem wystąpienia działań niepożądanych zarówno przed zabiegiem, w trakcie jego trwania, jak i po zakończeniu. Oceniano parametry życiowe (akcję serca, ciśnienie tętnicze, ośrodkowe ciśnienie żyłne, wysycenie hemoglobiny krwi tętnicznej tlenem, częstość i charakter oddechów, ciepłotę ciała, diurezę, stan świadomości) oraz obserwowano powłoki skórne chorego, poszukując ewentualnej wysypki lub rumienia. Dokonywano regularnych kontroli parametrów technicznych zabiegu — TMP, ciśnienia tętniczego, ultrafiltracji, przepływu i temperatury płynów substytucyjnych. Co najmniej trzykrotnie w czasie zabiegu oznaczano wartość ACT.

W ramach standardowego monitorowania wykonywano badanie morfologii krwi, zwracając szczególną uwagę na stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu, liczbę erytrocytów, leukocytów i płytek krwi. W badaniu układu krzepnięcia oznaczano wartości czasu protrombinowego (PT, *prothrombin time*) wyrażanego jako międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*), czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*) oraz stężenie fibrynogenu. Oznaczano również stężenie elektrolitów — potasu, sodu i wapnia oraz bilirubiny. Badania wykonywane były przed zabiegiem i po jego zakończeniu. Przebieg plazmaferezy, podaż leków i płynów infuzyjnych oraz opisane powyżej obserwacje odnotowywano w dokumentacji medycznej. Protokół zabiegu zawierał kartę zleceń i kartę monitorowania przebiegu plazmaferezy z uwzględnieniem parametrów życiowych (ciśnienie tętnicze, częstość akcji serca, SpO<sub>2</sub>, ośrodkowe ciśnienie żyłne) oraz technicznych

(TMP, ciśnienie tętnicze, objętość ultrafiltracji). Odnotowywano w nim również wyniki badań laboratoryjnych, typ dostępu naczyniowego, bilans płynów, rodzaj użytego filtra oraz tworzone raport końcowy.

Przeprowadzone zabiegi analizowano pod kątem dolegliwości zgłaszanych przez chorych przytomnych, obserwowanych objawów klinicznych, problemów związanych z wykonaniem zabiegu oraz odchyłeń od wartości referencyjnych w badaniach laboratoryjnych. Zmiany stanu ogólnego chorych podczas zabiegów porównywano z informacjami uzyskanymi z dokumentacji medycznej, wdrożonej terapii, protokołów przebiegu plazmaferez, wyników badań laboratoryjnych oraz kart obserwacyjnych i epikryzy z pobytu chorych na OIT.

Przed dokonaniem oceny przebiegu plazmaferezy u poszczególnych chorych przyjęto określone definicje możliwych działań niepożądanych. Spadek ciśnienia tętniczego definiowano jako obniżenie jego wartości o ponad 20% w stosunku do wartości wyjściowej. Stwierdzenia nieprawidłowej akcji serca dokonywano na podstawie definicji Światowej Organizacji Zdrowia. Za gorączkę przyjmowano wzrost ciepłoty ciała powyżej 38°C, przy jej prawidłowej wartości wyjściowej.

Do nieprawidłowości w wynikach podstawowych badań laboratoryjnych zaliczano: niedokrwistość (stężenie hemoglobiny dla mężczyzn < 14 g dL<sup>-1</sup> oraz < 12 g dL<sup>-1</sup> dla kobiet), leukocytopenię (liczba leukocytów < 4 G L<sup>-1</sup>), trombocytopenię (liczba płytek krwi < 150 G L<sup>-1</sup>), hipokaliemię (stężenie potasu w surowicy < 3,5 mmol L<sup>-1</sup>), hiponatremię (stężenie sodu w surowicy < 135 mmol L<sup>-1</sup>) oraz hipokalcemię (stężenie wapnia w surowicy < 2,1 mmol L<sup>-1</sup>).

## WYNIKI

Do badania włączono 54 chorych w wieku 19–85 lat — 27 kobiet oraz 27 mężczyzn. Przeprowadzono łącznie 370 plazmaferez. Średnia liczba zabiegów przypadających na chorego wynosiła 7 (95% CI: 6–8), przy czym u jednej chorej, z oporną na leczenie zakrzepową płamicą małopłytkową, wykonano łącznie 27 zabiegów. Dwudziestu sześciu chorych poddawano procedurze codziennie, zaś u 28 zabieg przeprowadzono co drugi dzień. U 13 chorych plazmafereza była jedyną metodą terapeutyczną, zaś u 41 chorych stanowiła element leczenia skojarzonego w zestawieniu ze steroidoterapią oraz immunosupresją. Dwadzieścia jeden (39%) osób w momencie zakwalifikowania do leczenia plazmaferezami wymagało mechanicznej wentylacji płuc. Znaczną poprawę kliniczną uzyskano u 91% chorych. Profil jednostek chorobowych będących przyczyną wdrożenia leczenia plazmaferezami oraz efekty leczenia przedstawiono w tabeli 1.

**Tabela 1.** Rozpoznania u chorych leczonych plazmaferezami na OIT oraz efekt końcowy leczenia

Rodzaj schorzenia	Liczba chorych (%) (n = 54)	Znaczna poprawa kliniczna* Liczba chorych z poprawą/wszyscy chorzy z daną jednostką chorobową
Nużliwość mięśni	18 (33,3%)	16/18 (89%)
Zespół Guillaina-Barrégo	14 (25,9%)	13/14 (93%)
Zespół Lyella	5 (9,7%)	5/5 (100%)
Toczeń rumieniowaty układowy (z gwałtownie postępującym uszkodzeniem nerek)	4 (7,4%)	4/4 (100%)
Zakrzepowa plamica małopłytkowa	4 (7,4%)	3/4 (75%)
Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ziarniniakowatość Wegenera)	2 (3,7%)	2/2 (100%)
Plamica Schoenleina-Henocha	1 (1,85%)	1/1 (100%)
Mikroskopowe zapalenie naczyń	1 (1,85%)	1/1 (100%)
Inne, nieokreślone zapalenie naczyń	1 (1,85%)	1/1 (100%)
Idiopatyczna plamica małopłytkowa	1 (1,85%)	1/1 (100%)
Mieszana choroba tkanki łącznej	1 (1,85%)	1/1 (100%)
Demielinizacja pnia mózgu	1 (1,85%)	0/1 (0%)
Miopatia nemalinowa	1 (1,85%)	1/1 (100%)

\*przyjęte przez autorów kryteria „znacznej poprawy klinicznej” dla poszczególnych jednostek chorobowych omówiono w tekście

## EFEKTY LECZENIA

W przypadku chorych wymagających w momencie rozpoczęcia leczenia plazmaferezą wentylacji mechanicznej poprawę określano jako możliwość usunięcia rurki intubacyjnej oraz zdolność do utrzymania prawidłowych parametrów wymiany gazowej przy zastosowaniu tlenoterapii biernej. U chorych z nużliwością mięśni znaczną poprawę zdefiniowano jako obniżenie stopnia zaawansowania choroby o 2 klasy według klasyfikacji Ossermana, w stosunku do klasyfikacji przy przyjęciu, co udało się uzyskać u 89% leczonych. U chorych z rozpoznaniem zespołu Guillaina-Barrégo poprawę stanu klinicznego definiowano jako powrót wydolności układu oddechowego oraz wzrost siły mięśni kończyn o 2 stopnie w skali Lovette’a. W grupie leczonych z powodu immunologicznej plamicy małopłytkowej jako wyznacznik ustępowania pierwotnego procesu chorobowego przyjęto nieobecność cech świeżego krwawienia, w postaci braku zmian skórnych i śluzówkowych o charakterze wybroczyn oraz krwotoków wewnętrznych i poprawę parametrów morfologii krwi obwodowej. Z kolei u chorych z zespołem Lyella za poprawę kliniczną przyjęto zmniejszenie ubytków skórnych w stopniu pozwalającym na wypisanie chorego z OIT, bez objawów zakażenia oraz konieczności podawania opioidowych leków przeciwbólowych. U części osób, u których chorobie podstawowej towarzyszyło uszkodzenie nerek, po cyklu plazmaferez uzyskano średnio zmniejszenie stężenia kreatyniny o 41%. Brak oczekiwanych efektów leczenia plazmaferezą obserwowano u 5 chorych (9%) przyjętych z powodu idiopatycznej plamicy małopłytkowej, zespołu

Guillaina-Barrégo, nużliwości mięśni oraz demielinizacji pnia mózgu, którzy zmarli w dłuższym odstępie czasu od zakończenia serii zabiegów.

## POWIKŁANIA

Przeprowadzono bez powikłań 88,9% zabiegów. W okresie leczenia plazmaferezą zaobserwowano 65 zdarzeń niepożądanych związanych z pogorszeniem stanu klinicznego. W 10 przypadkach konieczna była interwencja z powodu problemów technicznych związanych z samą procedurą. W trakcie części zabiegów wystąpiło więcej niż jedno powikłanie. Pięciokrotnie (1,35% zabiegów) zabieg plazmaferezy został przerwany — trzykrotnie (0,81% zabiegów) z powodu nasilonych objawów wstrząsu, krwotoku, wskutek mechanicznego uszkodzenia kaniuli naczyniowej oraz hemolizy; dwukrotnie (0,54% zabiegów) z powodu zbyt wysokiego TMP oraz wykrzepiania w filtrze. Powikłania zabiegów przedstawiono w tabeli 2.

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym był spadek ciśnienia tętniczego. Jedenastu epizodom hipotensji towarzyszyły istotne zmiany częstości akcji serca. W 70% zaburzenia miały charakter tachykardii, zaś w 30% przypadków wystąpiła bradykardia, wymagając podania atropiny. Dwukrotnie (0,54%) odnotowano izolowany nieprawidłowy rytm serca bez obniżenia się wartości ciśnienia tętniczego. Podczas 19 zabiegów zdecydowano o podjęciu interwencji w związku z przedłużającym się okresem hipotensji lub nieprawidłową akcją serca. W zdecydowanej większości (12 zabiegów, 7 chorych) wystarczającym było

**Tabela 2.** Powikłania podczas zabiegów plazmaferez

Rodzaj powikłań		Występowanie (wszystkie zabiegi n = 370)
Zagrażające życiu	Spadek ciśnienia tętniczego wymagający włączenia amin presyjnych/wstrząs	4 (1,08%)
	Zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia farmakologicznego	3 (0,81%)
	Hemoliza	1 (0,27%)
Niezagrożające życiu	Spadek ciśnienia niewymagający włączenia amin presyjnych	27 (7,30%)
	Zaburzenia rytmu serca wymagające podaży płynów lub ustępujące samoistnie	10 (2,7%)
	Niepokój/pobudzenie wymagające sedacji	5 (1,35%)
	Uczucie zimna/parestezje	4 (1,08%)
	Reakcja alergiczna	3 (0,81%)
	Ból kończyn dolnych	3 (0,81%)
	Gorączka	2 (0,54%)
	Ból brzucha	2 (0,54%)
	Drżenie powiek	1 (0,27%)

przetoczenie dodatkowej ilości płynów infuzyjnych (roztwór żelatyny), co pozwoliło na stabilizację parametrów układu krążenia. U 4 chorych (1,08% zabiegów) konieczne było włączenie aminy presyjnej (dopaminy) lub zwiększenie dotychczas podawanej dawki, z czego u 3 chorych zabieg przerwano z uwagi na hipotensję utrzymującą się pomimo leczenia. Po zaprzestaniu zabiegu uzyskano stabilizację układu krążenia.

Reakcje alergiczne obserwowano podczas 3 zabiegów (0,81%). Polegały one na wystąpieniu wysypki drobnopłamistej, której towarzyszył świąd skóry o umiarkowanym natężeniu. W przypadku jednego chorego podano jednorazowo hydrokortyzon. Podczas 2 zabiegów stwierdzono przekraczający normę wzrost ciepłoty ciała, która następnie samoistnie uległa normalizacji.

Dwukrotnie (0,54% zabiegów) wystąpiły epizody krwawienia z okolicy miejsc założonych dostępow naczyniowych. Jeden z nich wynikał z mechanicznego uszkodzenia kaniuli naczyniowej, natomiast drugi towarzyszył ciężkiej postaci rozsialego wykrzepiania wewnątrz naczyniowego, którego wystąpienie nie wynikało z wdrożenia terapii plazmaferezami. Przy żadnym zabiegu nie stwierdzono patologicznych krwawień z błon śluzowych ani krwotoków narządowych.

Do objawów zgłaszanych przez chorych należały: uczucie zimna/przejściowy wzrost ciepłoty ciała, niepokój, ból kończyn dolnych, ból brzucha, drżenie powiek. Dolegliwości miały niewielkie lub umiarkowane natężenie i nie spowodowały konieczności przerwania zabiegu. Dwukrotnie zdecydowano o podaniu leków przeciwbólowych (petydyna, fentanyl w ciągłym wlewie dożylnym), natomiast podczas 4 zabiegów chorzy wymagali podania dodatkowo leków o działaniu sedatywnym.

Problemy techniczne związane z przebiegiem plazmaferezy (stwierdzone u 2,16 % chorych) wynikały z całkowitej lub częściowej niedrożności cewnika naczyniowego; u 4 osób (1,08% zabiegów) niezbędna była wymiana kaniuli. W przypadku problemów z uzyskaniem prawidłowego napływu do obwodu filtrującego w pierwszej kolejności podejmowano próbę zmiany położenia cewnika, co najczęściej było wystarczające. W pięciu przypadkach podstawę do wymiany cewnika do plazmaferezy stanowiło podejrzenie sepsy o niejasnym pochodzeniu, z dodatnimi posiewami krwi lub towarzyszącym miejscowym odczynem zapalnym w okolicy wkłucia.

Stwierdzane u badanych chorych nieprawidłowości w wynikach badań dodatkowych przedstawiono w tabeli 3.

## DYSKUSJA

Poddając analizie częstość występowania działań niepożądanych podczas zabiegów plazmaferez w badanej grupie chorych, należy wziąć pod uwagę, że zabiegi te przeprowadzone zostały na OIT. W publikacjach opisujących powikłania tych zabiegów podkreśla się, że chorzy z wyjściowo znacznie

**Tabela 3.** Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

Rodzaj nieprawidłowości	Liczba chorych z nieprawidłowym wynikiem (n = 54) (% wszystkich chorych)
Niedokrwistość	40 (74,07%)
Leukocytopenia	7 (12,96%)
Trombocytopenia	32 (59,26%)
Hipokaliemia	19 (35,19%)
Hiponatremia	12 (22,22%)
Hipokalcemia	19 (35,19%)

obciążającym wywiadem chorobowym, zwłaszcza wymagającą wentylacji mechanicznej i podaży amin presyjnych, znamienne częściej prezentują objawy niepożądane podczas plazmaferezy [11, 13, 14]. W przedstawianej pracy wszyscy chorzy, u których zastosowano leczniczą wymianę osocza, byli w ciężkim stanie klinicznym, wymagali leczenia na OIT, a pomimo to metoda ta okazała się skuteczna u 91% chorych, przyczyniając się do ustępowania objawów choroby podstawowej. Zgodnie z doniesieniami pochodzącymi z innych ośrodków, najlepszy efekt terapeutyczny uzyskiwano w procesach o podłożu immunologicznym i o ostrym przebiegu, czyli w zespole Guillaina-Barrégo, w przełomie miastycznym, w ostrym uszkodzeniu nerek w przebiegu zapalenia naczyń czy w ostrej plamicy małopłytkowej i zespole Lyella [15, 16, 17, 18, 19].

Plazmafereza jako metoda inwazyjna nie jest wolna od powikłań. Ich częstość została oszacowana na 11,1%, jednak warto wskazać na łagodny charakter ich zdecydowanej większości. Do powikłań zagrażających życiu zaliczono spadek ciśnienia tętniczego, wstrząs, ciężkie zaburzenia rytmu serca oraz hemolizę. Incydenty takie w opisywanej grupie towarzyszyły jedynie 8 zabiegom (2,16%). Pozostałe działania niepożądane można było określić jako niegroźne oraz mające charakter przemijający, gdyż ustępowały samoistnie lub wymagały niewielkich interwencji.

W analizowanej grupie do najczęstszych powikłań należały spadki ciśnienia tętniczego oraz towarzyszące im zaburzenia rytmu serca. Do przyczyn tych zdarzeń można zaliczyć dysproporcję pomiędzy objętością przetaczanych płynów a objętością usuniętego osocza, reakcje anafilaktyczne lub wazowagalne, wahania stężenia jonów w surowicy oraz krwawienia. Hipotensja ustępowała zazwyczaj po podaniu płynów, a jedynie w rzadkich sytuacjach wymagane było zastosowanie amin presyjnych. W profilaktyce poważnych epizodów hipotensji bardzo ważne jest ścisłe monitorowanie stanu nawodnienia chorego i podstawowych parametrów życiowych oraz wyeliminowanie czynników mogących przyczynić się do jej wystąpienia, w tym stosowania leków rozszerzających naczynia krwionośne. Szczególnie dokładnie należy zaplanować procedury u osób, u których podczas wcześniejszych zabiegów plazmaferezy wystąpił spadek ciśnienia tętniczego krwi oraz u których stwierdzono zaburzenia rytmu serca przed wdrożeniem leczenia.

Najczęściej opisywane w literaturze działania niepożądane wynikają z podaży cytrynianu, który może być stosowany jako antykoagulant w obrębie układu i filtra, jak również jest składnikiem przetaczanego osocza. Wiązanie przez cytrynian jonów wapnia prowadzi do spadku jego stężenia w surowicy krwi. Hipokalcemia obniża próg pobudliwości komórek i może wywoływać szerokie spektrum objawów o charakterze tężyczki lub parestezji. Ich nasilenie najczęściej jest nieznaczne, jednak warto pamiętać, że mogą powodować dyskomfort lub niepokój chorego i utrudniać dokoń-

czenie plazmaferezy. Objawy te rzadko były obserwowane w badanej grupie. Może to wynikać z faktu, iż 10% roztwór wapnia podawano standardowo w trakcie każdego zabiegu.

Reakcje alergiczne należą do rzadkości, jednak u chorych posiadających cechy atopii w wywiadzie stanowią czynnik ryzyka wstrząsu anafilaktycznego. W profilaktyce zaleca się leki o działaniu antyhistaminowym, które były stosowane standardowo przed każdym podaniem FFP w trakcie zabiegu plazmaferezy. Ponownie należy podkreślić ogromne znaczenie prawidłowego stanu nawodnienia chorego.

Traktując odchylenia od wartości referencyjnych w badaniach laboratoryjnych jako objawy wskazujące na wystąpienie powikłań, 89% zabiegów należałoby uznać za powikłane. W kontekście wyników badań dodatkowych należy wziąć pod uwagę przede wszystkim stan chorego, jak również fakt hospitalizacji w warunkach OIT, gdzie u większości chorych stwierdza się liczne odstępstwa od prawidłowych wyników morfologii i badań biochemicznych krwi. Okresowo pojawiająca się niedokrwistość nie przekładała się na występowanie objawów klinicznych u analizowanych chorych.

Spadek liczby leukocytów mógł wpływać na zwiększenie podatności na zakażenia, jednak patomechanizm infekcji w opisywanej grupie chorych jest złożony i trudno wiązać je wyłącznie z zabiegami wymiany osocza. Można wskazać na udział zaburzeń odporności towarzyszących podstawowym procesom chorobowym, liczne schorzenia współistniejące czy też specyfikę procesu diagnostyczno-terapeutycznego na OIT. Chorzy leczeni na OIT poddawani są licznym procedurom inwazyjnym, wiążącym się ze znacznym ryzykiem rozwoju zakażeń szpitalnych.

Na koniec należy przywrócić się metodom leczenia w badanej grupie. Leki immunosupresyjne otrzymywało 76% chorych. Kluczową rolę w spadku odporności u osób leczonych plazmaferezami odgrywa deplecja immunoglobulin oraz składowej C3 i C4 dopełniacza. Wszystkie wyżej wymienione czynniki tłumaczą stosunkowo częste występowanie powikłań septycznych u chorych leczonych plazmaferezami i łącznie z wynikami badań laboratoryjnych powinny stanowić sygnał do wzmożonej obserwacji chorego pod kątem wystąpienia gorączki lub innych cech zakażenia.

Zaburzenia stwierdzane w badaniach układu krzepnięcia mogą mieć charakter oczekiwany, wynikający z ciągłej podaży heparyny. Mogą się one wiązać również z usunięciem w procesie plazmaferezy większości osoczkowych czynników krzepnięcia. Mimo że stosunkowo często odnotowuje się je w badaniach układu krzepnięcia, nie towarzyszą im z reguły objawy kliniczne. W czasie zabiegów może jednak wystąpić nasilone krwawienie, z czym autorzy pracy mieli dwukrotnie do czynienia. W zapobieganiu krwawień ważna jest obserwacja kliniczna pod kątem ewentualnego krwawienia wewnętrznego oraz kontrola ACT podczas

zabiegu. Cenna może być również ocena stężenia fibrynogeny. Zmniejszenie tego stężenia jest charakterystyczne dla chorych, u których zabiegi powikłane są krwotokami. Nieliczni chorzy mogą wymagać dodatkowej podaży FFP lub przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych. Warto również zwrócić uwagę na fakt, że usunięcie z organizmu znacznej ilości antytrombiny i innych czynników przeciwzkrzepowych zwiększa ryzyko wystąpienia choroby zatorowo-zakrzepowej [21].

W patogenezie działań niepożądanych należy uwzględnić mniejszą skuteczność farmakoterapii u osób poddanych plazmaferezie. Zjawisko to jest spowodowane usuwaniem leków z krwi w procesie filtracji, a ilość usuniętego leku zależy od jego zdolności do wiązania się z białkami. Terapeutyki, których stężenie we krwi znacznie spada na skutek plazmaferezy, to między innymi kwas acetylosalicylowy, cefazolina, ceftriaxon, chlorpropamid, diklofenak, heparyna, ibuprofen, kwas walproinowy, warfaryna, tyroksyna, fenytoina [15], jednak problem ten nie jest do końca poznany i wymaga dalszych badań.

Powikłania związane z technicznymi aspektami plazmaferezy w dużej mierze zależą od doświadczenia personelu przeprowadzającego zabiegi. Wczesne zauważenie narastania wartości TMP, skrócenia ACT oraz wykrzepiania w obrębie filtra podczas zabiegu niejednokrotnie może zapobiec groźnym powikłaniom.

Analizując skuteczność zabiegu, należy zwrócić uwagę na przypadki, w których nie wystąpiła oczekiwana poprawa kliniczna. W toku leczenia stan 4 chorych uległ pogorszeniu, jednak związek pomiędzy tym a wyborem plazmaferezy jako metody terapeutycznej jest trudny do stwierdzenia. Znaczne zaawansowanie podstawowego procesu chorobowego doprowadziło do zgonu jednego chorego w trakcie leczenia plazmaferezami. Zajęcie przez proces chorobowy ważnych dla życia narządów wskazywało na złe rokowanie już w chwili przyjęcia na oddział, bez względu na wdrożoną terapię. W jednym przypadku przyczyną zgonu było zakażenie bakteryjne. U 2 osób, których zgon nastąpił kilka dni po zakończeniu leczenia plazmaferezą, obecne były liczne schorzenia współistniejące jeszcze przed zaostrzeniem choroby podstawowej — nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, przewlekła choroba nerek oraz niewydolność oddechowa.

Oceniając wyniki przeprowadzonego badania, należy uwzględnić jego ograniczenia. Retrospektywny charakter badania i duże zróżnicowanie chorych pod kątem schorzenia podstawowego uniemożliwiły przeprowadzenie bardziej szczegółowej wewnątrzgrupowej analizy statystycznej. Niemożliwe było również porównanie częstości powikłań u chorych wentylowanych mechanicznie w porównaniu

z oddychającymi samodzielnie, u których stosowano tlenoterapię bierną, z uwagi na stosunkowo nieliczne grupy.

Powyższe ograniczenia nie zmniejszają jednak wagi przeprowadzonego badania, w którym stwierdzono, że zabiegi plazmaferezy u osób leczonych na OIT cechowały się wysoką skutecznością, a powikłania zagrażające życiu występują stosunkowo rzadko (2,16% zabiegów). Częstości te są porównywalne z danymi pochodzącymi z ośrodków w USA, Szwecji oraz we Włoszech [10, 15, 22]. Metoda ta jest zatem względnie bezpieczna i korzyści z jej stosowania w wybranych jednostkach chorobowych przeważają nad ryzykiem wystąpienia powikłań — szczególnie, gdy jest prowadzona przez doświadczony zespół terapeutyczny.

## WNIOSKI

1. Plazmaferezę można uznać za stosunkowo bezpieczną metodę leczenia chorych na oddziale intensywnej terapii.
2. Warunkiem bezpieczeństwa jest stały nadzór doświadczonego zespołu terapeutycznego i odpowiednie monitorowanie chorych.

## Piśmiennictwo:

1. Szczeklik W, Mitka I, Nowak I, et al.: Plasmapheresis in intensive therapy unit. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2010; 42: 90–95.
2. American Medical Association Council on Scientific Affairs. Current status of therapeutic plasmapheresis. *JAMA* 1985; 253: 819–825.
3. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Badarenko N, et al.: Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010; 25: 83–177.
4. Petitpas D, Ould-Zein S, Korach JM: Registry of the Société Française d'Hémaphérese. What are the indications for plasma exchanges in autoimmune diseases? *Transfus Apher Sci* 2007; 36: 173–177.
5. Gwathmey K, Balogun RA, Burns T: Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: 2011 update. *J Clin Apher* 2012; 27: 138–145.
6. Seck SM, Bertrand D, Boucar D: Current indication of plasma exchanges in nephrology: a systematic review. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22: 219–224.
7. Kaplan AA: A practical guide to therapeutic plasma exchange. Malden, Mass: Blackwell Science 1999.
8. Mokrzycki MH, Kaplan AA: Therapeutic plasma exchange: complications and management. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 817–827.
9. Passalacqua S, Staffolani E, Busnach G, et al.: Apheresis Study Group of the Italian Society of Nephrology: The Italian Registry for Therapeutic Apheresis. A report from the Apheresis Study Group of the Italian Society of Nephrology. *J Clin Apher* 2005; 20: 101–116.
10. Bramlage CP, Schröder K, Bramlage P, et al.: Predictors of complications in therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* 2009; 24: 225–231.
11. Kiproff DD, Golden P, Rohe R, Smith S, Hofmann J, Hunnicutt J: Adverse reactions associated with mobile therapeutic apheresis: analysis of 17,940 procedures. *J Clin Apher* 2001; 16: 130–133.
12. Ryzhko VV, Gorodetskii VM, Borisov BA: Intensive plasmapheresis — possible difficulties and complications. *Ter Arkh* 1987; 59: 70–75.
13. Seczyńska B, Segal A, Nowak I, Fajfer I, Królikowski W, Szczeklik W: Plazmafereza — możliwe powikłania i ich zapobieganie. *Przegl Lek* 2011; 68: 637–640.
14. Kaplan AA: Therapeutic plasma exchange: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 1180–1196.
15. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A: Evidence-based guideline update: plasmapheresis in neurologic disorders. *Neurology* 2011; 77: 101–104.
16. Szczeklik W, Jankowski M, Węgrzyn W, et al.: Acute respiratory failure in patients with Guillain-Barré syndrome and myasthenic crisis treated

- with plasmapheresis in the intensive care unit. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 239–242.
17. *Jankowski M, Sznajd J, Szczeklik W, et al.*: Thrombotic thrombocytopenic purpura with myocardial ischaemia: two case reports. *Kardiol Pol* 2008; 66: 966–68.
  18. *Szczeklik W, Nowak I, Seczynska B, Segal A, Krolkowski W, Musial J.*: Beneficial therapeutic effect of plasmapheresis after unsuccessful treatment with corticosteroids in two patients with severe toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher Dial* 2010; 14: 354–359.
  19. *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.
  20. *Norda R, Stegmayr BG; Swedish Apheresis Group.*: Therapeutic apheresis in Sweden: update of epidemiology and adverse events. *Transfus Apher Sci* 2003; 29: 159–166.

**Adres do korespondencji:**

*dr hab. n. med. Wojciech Szczeklik*  
*II Katedra Chorób Wewnętrznych*  
*Uniwersytet Jagielloński*  
*Collegium Medicum*  
*ul. Skawińska 8, 31–066 Kraków*  
*tel.: 12 430 53 14*  
*faks: 12 430 50 68*  
*e-mail: wszczeklik@gmail.com*

*Otrzymano: 15.08.2012 r.*

*Zaakceptowano: 30.10.2012 r.*