

# **Rezumatul tezei de doctorat**

## **Implicațiile pierderii de plasmă**

### **la începutul schimbului plasmatic terapeutic**

Schimbul terapeutic de plasmă (TPE), mai cunoscut sub numele de plasmafereză, reprezintă o metodă extracorporeală de purificare a sângelui prin care plasma este separată de restul elementelor de sânge: eritrocite, leucocite, trombocite și înlocuite cu fluide (albumină, plasmă înghețată proaspătă, cristaloide). Procesul de separare a plasmei de sânge, în prezent, poate fi realizat prin 2 tehnici: centrifugare sau filtrare. Dispozitivele care efectuează aceste tehnici au evoluat exponențial în ultimii 20 de ani, atât ca număr, cât și ca performanță. Motivul acestei creșteri este justificat de numărul mare de patologii existente în prezent în lume, care au drept indicație clearance-ul plasmatic.

Odată cu diversificarea activității intensivilor în domeniul purificării plasmatice și nu numai (hemodifiltrare, oxigenare extracorporeală, decarboxilare) au apărut noi provocări, dar și noi nevoi. Achiziția de dispozitive care obțin clearance-ul plasmatic a crescut numărul de pacienți care beneficiază de utilitatea lor. La o sesiune normală de TPE, sunt necesare aproximativ 20 de pungi PPC (plasmă proaspăt înghețată), avem nevoie de 20 de donatori. Numărul insuficient de donatori, împreună cu probleme de compatibilitate, eficacitatea sau disponibilitatea soluțiilor de înlocuire a dat naștere unor provocări. Se pune întrebarea ce putem face dacă nu avem cantitatea necesară de înlocuitor pentru sesiunile terapeutice de schimb de plasmă? Această teză își propune să ofere un răspuns la întrebare și să analizeze implicațiile pe care le are acest răspuns.

La modul ideal de tratament (purificare 100%), am fi capabili să eliminăm întreaga cantitate de plasmă care conține elemente patogene și apoi să o înlocuim cu aceeași cantitate de plasmă care nu conține aceste elemente patogene. Acest model ideal nu poate fi aplicat corpului uman. Schimbul terapeutic de plasmă se face „picătură prin picătură” (se pierde o picătură de plasmă cu elemente patologice, se administrează o picătură plasmatică fără aceste elemente).

În prima parte, teza investighează un model matematic al tratamentului substanțelor prin TPE atunci când picăturile au valori și obiecte diferite impactul asupra concentrației plasmatice a acestor substanțe. În a doua parte a tezei, este cercetat impactul pierderii de plasmă la începutul sesiunii TPE, în lumina eficienței terapeutice și economice. Ultima parte a cercetării este alocată profilului pacientului căruia această metodă poate fi aplicată prin pierderea plasmei și siguranța pacientului identificat.

Întrebările la care ofer un răspuns în cercetarea din această teză de doctorat sunt:

1. Care este cantitatea de plasmă pe care un pacient o poate pierde fără a primi un înlocuitor?
2. Aduce vreun beneficiu în ceea ce privește raportul cost / eficiență, pierderea plasmatică la începutul sesiunii?
3. Cât de sigură este această procedură pentru pacienții stabili hemodinamic?

În prima parte, obiectivul a fost să studiem corelația dintre forma matematică a unei substanțe chimice prin care dorim să scădem concentrația inițială prin metoda regresivă și curățarea substanțelor chimice toxice din corp care trebuie eliminate. Am dezvoltat un model chimic, prin care, la un volum dat, cu o anumită substanță (X - concentrație) dizolvată într-un recipient, se adaugă solventul inițial, fără solvit (concentrație 0%) cu un ritm egal cu cel care se pierde din containerul folosit. Soluția care se va pierde va conține din ce în ce mai puține concentrații de solvit, comparativ cu valoarea inițială X%. În același timp, concentrația modelului nostru chimic va scădea. Am aplicat o formulă matematică regresivă la acest model pentru a calcula concentrația din recipient în fiecare moment.

În același timp, am efectuat ședințe de tratament la pacienți la care trebuie eliminate anumite substanțe, procedură care respectă modelul chimic descris. Am demonstrat că la același volum de spălare cu solvit de 0%, substanța care curge cu concentrație de X% este mai eficientă, dacă procedura începe cu o pierdere inițială de substanță concentrată, cu înlocuirea volumului ulterior. Datele de laborator confirmă modelul matematic la pacienții care au început procedura cu pierderi plasmatice. Modelul chimic dezvoltat demonstrează că pierderea inițială a substanței, grăbește scăderea concentrației inițiale, mai ales că pierderea este mai mare la începutul procedurii dacă folosim același volum de înlocuire fără substanța din soluția inițială. Acest model poate fi aplicat în metode de tratament cu plasmă pentru a studia siguranța pacientului și cantitatea de plasmă pe care pacientul o poate pierde la început.

Din martie 2015 până în iunie 2019, în Clinica de Terapie Intensivă a Spitalului Județean Timișoara au fost efectuate 258 de sesiuni de TPE, la 72 de pacienți, 22 de sesiuni de DFPP la 8 pacienți și peste 400 de sesiuni de CRRT. Cele mai multe dintre aceste proceduri au fost incluse în înregistrări pentru metodele de terapie extracorporeală. Majoritatea cazurilor cu TPE sau DFPP au provenit din sfera patologiilor neurologice: miastenie, poliradiculonevrită acută (mai frecventă) sau cronică, mielită transversă, poliradiculopatie multifocală, encefalită, Sd. Eaton-Lambert, unde mecanismul complex este autoimun și unde tratamentul constă în purificarea plasmei de Ig, de anticorpi împotriva propriilor țesuturi aparținând sistemului nervos central și periferic.

Următoarele patologii din domeniul nefrologic sunt frecvente: lupus eritematos sistemic și vasculită; apoi cele hematologice (purpura trombocitopenică trombotică), hepatită acută, hipertrigliceridemie și sepsis. Grupul nostru a inclus, de asemenea, 5 pacienți cu valori ridicate ale mercurului plasmatic, pe care i-am considerat otrăvire cu Hg și am încercat să tratăm prin sesiuni de TPE sau DFPP.

Toate cele 258 de sesiuni au fost monitorizate clinic și paraclinic în unitatea de terapie intensivă. Monitorizarea standard (TA, AV, EKG, SpO<sub>2</sub>) a fost utilizată la toți pacienții, a fost utilizată o monitorizare invazivă mai mică de 5% a TA. Întâmplător, când am considerat că starea hemodinamică a pacientului este stabilă, am început procedurile de TPE numai prin pierderea plasmatică până când pacientul începe să devină hipotensiv. Această pierdere nu a fost determinată exact de la început, ci doar să nu fie mai mare de 1000 ml în prima oră. Rata pierderii a fost stabilită între 500 și 1000 ml pe oră. Mașinile cu care au avut loc ședințele au fost: Prismaflex cu kit TPE 2000 - 160 sesiuni, Infomed 440 cu filtru cu plasma Granopen - 88 sesiuni și BBraun Omni TPE - 10 sesiuni.

În funcție de cantitatea de plasmă pierdută la începutul sesiunii de TPE, grupul de 258 de proceduri a fost împărțit în patru grupe:

- Grupul 1 - fără pierderi plasmatică (pierdere 0) - 94 de proceduri
- Grupul 2 - cu pierderi plasmatică mici (sub 400 ml) - 28 de proceduri
- Grupul 3 - cu pierderi moderate de plasmă (între 400-700 ml) - 67 proceduri
- Grupul 4 - cu pierderi plasmatică mari (peste 700 ml) - 69 proceduri

Am evaluat impactul hemodinamic pe care procedurile de eliminare plasmatică sau pierderea plasmatică îl au asupra pacientului și am concluzionat:

- În procedura TPE, pacienții prezintă o scădere semnificativă statistic a tensiunii, dar a cărei valoare brută nu reprezintă o alarmă gravă pentru sănătatea pacientului din grupul studiat. Motivul pentru siguranță este dat de faptul că grupurile comparate sunt formate din pacienți cu o medie de 52 de ani, fără hipotensiune, care încep tratamentul cu TAM de 105 mmHg.
- Hipotensiunea arterială dată de procedura TPE în care înlocuitorul utilizat este numai albumină este mai mare decât cea dată de procedura TPE în care înlocuitorul utilizat este doar plasmă congelată proaspătă (PPC).
- La un volum plasmatic mediu de 2990 ml s-a înregistrat o pierdere medie de 852 ml, egală cu 28,5% din volumul plasmatic (VP).
- Un pacient stabil hemodinamic poate pierde plasma la începutul sesiunii TPE
- Cantitatea de plasmă pe care o poate pierde un pacient este variabilă și uneori dificil de prevăzut.

- Hemoglobina și hematocrit cresc împreună în raport de 1: 3.1 cu pierderea plasmei.
- La o pierdere de 30% din VP, Hb și Ht cresc cu 15-20% (de la 13,08% la 15,8% hematocrit, respectiv de la 37,55 g / dl la 47,45 g / dl hemoglobină).
- 95% dintre pacienți pot pierde 400 ml de plasmă, echivalează cu 15% din VP fără impact hemodinamic semnificativ (TAM scade de la 105 mm Hg la 84 mmHg)
- 85% dintre pacienți pot pierde 700 ml de plasmă, echivalează cu 25% din VP cu impact hemodinamic minor (TAM scade la 76 mmHg)
- 60% dintre pacienți pot pierde 1000 ml de plasmă, echivalează cu 30% din VP cu impact hemodinamic mediu (TAM scade până la 64 mmHg)
- Procentajele rămase până la 100% aparțin pacienților care nu mai pot pierde plasma (5% poate să nu piardă 500 ml, 15% să nu piardă 700 ml, 40% să nu piardă 1000 ml) la acest grup de pacienți stabili hemodinamic. la prima procedură TPE.
- Scăderea TAM sub 65 mmHg necesită oprirea pierderii plasmatice și suplimentarea cu albumină, cristaloide sau dacă situația necesită sprijin vasopresor
- Evoluția ritmului cardiac (ritm cardiac) la acest grup nu a prezentat bradicardie severă (AV <50 / min) sau tahicariemii (AV > 130b / min), valorile fiind cuprinse între 51 și 129 b / min.
- AV se caracterizează, în general, printr-o creștere cu 20-30% la pierderea maximă de 30% din VP și cu 10% la o pierdere de 15% din VP.
- Cantitatea de plasmă care se poate pierde am propus că 400 ml este un volum de siguranță (15% din volumul plasmatic) pentru un pacient de 70 kg și 700 ml ar trebui să fie un volum de toleranță (25% din volumul plasmatic).

Prin aceste concluzii am răspuns la întrebările lansate ca ipoteze la începutul cercetării.

În ultima parte a tezei de doctorat am prezentat particularitățile sesiunilor de tratament cu plasmă din Spitalul Județean Timișoara, în secția de terapie intensivă:

- În ultimii 4 ani au fost efectuate un număr mare de 258 de sesiuni TPE, care au fost monitorizate.

- Pacientul tipic care a efectuat TPE este un pacient de 52 de ani de 75 kg, stabil hemodinamic cu TAM de 108 și HR de 82 b / min, cu insuficiență respiratorie ușoară. Scorul Apache la internare este sub 10, dar au fost, de asemenea, 7 pacienți cu intubație traheală, 5 pacienți în comă și toți cu sprijin vasoactiv. Mortalitatea dintre acești pacienți nu este legată de terapia efectuată, ci de gravitatea bolii de bază. 3 pacienți cu miastenie au murit din cauza complicațiilor șederii la terapie intensivă, 2 pacienți cu insuficiență hepatică severă, un pacient cu posibilă encefalită autoimună și un pacient cu lupus eritematos.

- Miastenia gravis și poliradiculonevrita reprezintă 2/3 din patologia tratată
- Dispozitivul Prismaflex este preferat de echipa noastră deoarece: - este cea mai cunoscută mașină TPE de către colectiv - este extrem de fiabil, efectuează și alte proceduri: CRRT, decarboxilare, tratament hepatic - kituri de pornire extrem de ușor de utilizat - poate realiza pierderi de 1000 ml pe oră - poate primi în orice moment prediluție controlată cu soluții cristaloide sau chiar cu citrat - alarmele sunt previzibile și problemele care pot fi rezolvate
- Conexiunea în serie a pungilor cu plasmă crește confortul stafului medical care efectuează procedura
- Volumul înlocuitorului mediu a fost de 0,9xVP, dar din cauza pierderii de plasmă, valoarea acesteia a crescut la 1,1xVP
- Timpul necesar pentru o sesiune de TPE a fost de 4 ore și 11 minute. Dacă luăm în considerare alte perioade necesare pentru această procedură, cum ar fi asamblarea cateterului, montarea circuitului și amorsarea (în medie 30 de minute), rezolvarea problemelor legate de debitele, presiunile, alarmele sau chiar schimbarea pungilor de înlocuire, vom concluziona că pentru un TPE sesiune trebuie să rezervăm aproximativ 5 ore!
- Deși heparina este extrem de ușor de utilizat, nu are aceeași eficiență în protejarea filtrului ca și atunci când se utilizează citrat
- Nu este necesară monitorizarea timpilor de coagulare
- Principalele efecte adverse raportate în grupul nostru de pacienți au fost hipotensiunea, reacțiile plasmatice alergice, pruritul, hipocalcemia manifestată prin parestezii sau crampe musculare, febră și aritmii cardiace.
- Au fost raportate probleme legate de cateterul de dializă, în principal datorită fluxului insuficient pe care l-a efectuat și, în mod izolat, au fost raportate sângerări, hematoame, tromboze sau infecții.

În această perioadă de timp, 22 de proceduri de DFPP (plasmafereză cu filtrat dublu) au fost monitorizate îndeaproape în spitalul nostru. Rezultatele obținute după analiza celor 22 de ședințe de DFPP arată că hipotensiunea arterială apare în ședințele în care există mai multe flushuri (peste 2) sau unde al doilea filtru este de calibru mai mic (10kDa). Pentru a o preveni, intervenția se face timpuriu prin administrarea albuminei umane 5-10% ca substitut, mai ales atunci când dorim să efectuăm un tratament mai agresiv cu filtrul Medopen 10, iar unde curba de presiune din separatorul de plasmă atinge rapid valoarea de 150 mmHg, deci unde trebuie să avem mai multe rezerve. Dacă prima scurgere are loc mai repede de 20-30 de minute, ne putem aștepta ca tratamentul DFPP să fie format din mai mult de 4 clătire. Cercetările grupului de pacienți cu intoxicație cu mercur demonstrează că ședințele de tratament cu plasmă prin schimb simplu de plasmă sau filtrare dublă sunt

eficiente în eliminarea mercurului plasmatic atât în intoxicații acute cu Hg cronice. Utilitatea eliminării mercurului plasmatic prin TPE sau DFPP este mai mare dacă se face în intoxicații acute, unde avem mercur din sânge peste valorile normale. În otrăvirea cronică, unde mercurul este deja fixat în diferite țesuturi, eficacitatea procedurilor de eliminare a plasmei este mai mică pentru boala însăși, dar poate avea un rol important în simptomele autoimune pe care unii pacienți le pot manifesta. Au fost efectuate 12 proceduri de eliminare plasmatică cu TPE sau DFPP. Acestea sunt eficiente pentru pacienții cu hipertrigliceridemie (HTGL) prin scăderea semnificativă a trigliceridelor plasmatice, dar a căror scădere nu poate fi prevăzută cu exactitate în volum. plasma s-a schimbat.

### **Avantajul economic**

Am dovedit că dacă încercăm să calculăm care sunt cantitățile de înlocuitor pe care le economisim realizând pierderi de plasmă la începutul procedurii, pentru a avea aceeași eficiență de tratament, vom obține următoarele rezultate.

La pierderea de plasmă la început de:

200 ml vor economisi 350 ml (1,5 pungi de PPC)

500 ml vor economisi 750 ml (3 pungi de PPC)

700 ml vor economisi 900 ml (4.5 pungi de PPC)

1000 ml vom economisi 1400 ml (7 pungi PPC) .. 7x150Euro aproximativ 1000 €

Dacă extrapolăm aceste date în grupul nostru de pacienți între 2015 și 2019, am reușit să economisim:

- 159,74 litri de plasmă

sau

- 798.7 saci PPC

sau

- 400 de sticle de albumină umană 20% din 100 ml

sau

- 150.000 €

În concluzie, teza de doctorat a demonstrat eficacitatea și siguranța procedurilor TPE și DFPP efectuate. Dacă procedura TPE a început cu pierderea plasmei, atunci vom primi un tratament mai eficient cu același volum de plasmă modificat. Pierderea plasmatică de la începutul procedurii trebuie monitorizată într-o unitate de terapie intensivă. Cantitatea de plasmă care se poate pierde este cuprinsă între 15 și 25% din volumul plasmatic al pacientului. Pierderea plasmatică la începutul TPE aduce un beneficiu economic prin economisirea unui înlocuitor scump.