

Българска Неврология Bulgarian Neurology

Българско дружество по неврология
Official Journal of The Bulgarian Society of Neurology



ТОМ 20
ДОПЪЛНЕНИЕ 4
ФЕВРУАРИ, 2019

VOLUME 20
SUPPLEMENT 4
FEBRUARY, 2019

НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС ЗА ПРИЛОЖЕНИЕТО НА ТЕРАПЕВТИЧНА ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРИ НЕВРОЛОГИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Под редакцията на
акад. проф. д-р И. Миланов, д.м.н.
Изготвен от
доц. д-р М. Миланова, д.м. и д-р Н. Семерджиева, д.м.

София, 21.02.2019 година

По инициатива на
Асоциация за двигателни нарушения и множествена склероза
Българско дружество по неврология

Българска Неврология Bulgarian Neurology

Българско дружество по неврология
Official Journal of The Bulgarian Society of Neurology

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

EDITORS

Фабио Антоначи	Падуа, Италия	Fabio Antonaci	Pavia, Italy
Атанасова П.	Пловдив	Atanasova P.	Plovdiv
Божинов П.	Плевен	Bozhinov P.	Pleven
Божинова В.	София	Bojinova V.	Sofia
Василева Е.	София	Vassileva E.	Sofia
Георгиев Д.	София	Georgiev D.	Sofia
Герасимов Б.	София	Gerassimov B.	Sofia
Даскалов М.	София	Daskalov M.	Sofia
Делева Н.	Варна	Deleva N.	Varna
Захариев З.	Пловдив	Zahariev Z.	Plovdiv
Капрелян А.	Варна	Kaprelian A.	Varna
Колев О.	София	Kolev O.	Sofia
Колев П.	София	Kolev P.	Sofia
Манчев И.	Ст. Загора	Manchev I.	St. Zagora
Масларов Д.	София	Maslarov D.	Sofia
Миланова М.	София	Milanova M.	Sofia
Петров И.	София	Petrov I.	Sofia
Петрова Ю.	София	Petrova U.	Sofia
Райчев И.	София	Raychev I.	Sofia
Стайков И.	София	Staikov I.	Sofia
Стаменов Б.	Плевен	Stamenov B.	Pleven
Стаменова П.	София	Stamenova P.	Sofia
Титянова Е.	София	Titianova E.	Sofia
Трайков Л.	София	Traykov L.	Sofia
Търнев И.	София	Tarnev I.	Sofia
Хараланов Л.	София	Haralanov L.	Sofia
Черникова С.	София	Cherninkova S.	Sofia

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:
И. Миланов

EDITOR-IN-CHIEF:
I. Milanov

СЕКРЕТАР:
Д. Богданова

SECRETARY:
D. Bogdanova

НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС ЗА ПРИЛОЖЕНИЕТО НА ТЕРАПЕВТИЧНА ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРИ НЕВРОЛОГИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Под редакцията на
акад. проф. д-р И. Миланов, д.м.н.
Изготвен от
доц. д-р М. Миланова, д.м. и д-р Н. Семерджиева, д.м.

София, 21.02.2019 година

По инициатива на
Асоциация за двигателни нарушения и множествена склероза
Българско дружество по неврология

**Национален консенсус за приложението на терапевтична плазмафереза при
неврологичните заболявания**

Днес, 21.02.2019 г., ние долуподписаните специалисти достигнахме до консенсус
за приложението на терапевтична плазмафереза при неврологичните заболявания.

Акад. проф. Ив. Миланов

Акад. проф. Л. Трайков

Проф. П. Стаменова

Проф. И. Търнев

Проф. М. Даскалов

Проф. В. Божинова

Проф. Л. Хараланов

Проф. Д. Масларов

Проф. З. Захариев

Проф. П. Атанасова

Проф. А. Капрелян

Проф. К. Генов

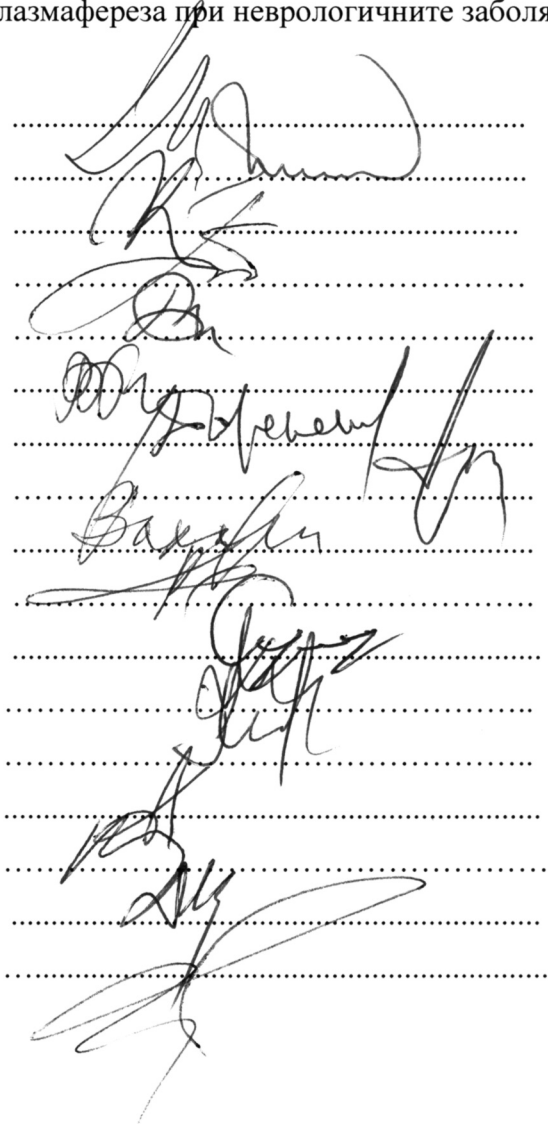
Проф. Пл. Божинов

Доц. Д. Богданова

Доц. М. Миланова

Доц. Д. Георгиев

Доц. И. Райчев



Списък на съкращенията

АЛС	– амиотрофична латерална склероза
ИБВ	– изкуствена белодробна вентилация
КС	– кортикостероиди
МС	– множествена склероза
ОВДП	– остра възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия
ОДЕМ	– остър дисеминиран енцефаломиелит
ТМ	– транзверзален миелит
ТПФ	– терапевтична плазмафереза
ХВДП	– хронична възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия
ААН	– American Academy of Neurology
Anti-MuSK	– anti-muscle specific tyrosine kinase (musk) антитела
ASFA	– American Society for Apheresis
CMV	– cytomegalovirus
EBV	– Epstein-Barr virus
EFNS	– European Federation of Neurological Societies
FDA	– Food and Drug Administration
HIV	– human immunodeficiency virus
HSV	– herpes simplex virus
IVIG	– intravenous immunoglobulin (интравенозен имуноглобулин)
LDL	– low-density lipoprotein cholesterol (нископлътностен холестерол)
MGUS	– monoclonal gammopathy of undetermined significance (моноклонални гамопатии с неопределена значимост)
NIH	– National Institute of Health
NMO-IgG	– anti-aquaporin-4 antibodies (антитела срещу аквапорин 4)
PANDAS	– Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections (Педиатрични аутоимунни невропсихиатрични заболявания, асоциирани със стрептококова инфекция)
PML	– progressive multifocal leukoencephalopathy (прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия)
TPV	– total plasma volume (обща плазмен обем)
VGKC	– voltage-gated potassium channels (волтажно-зависими калиеви канали)

СЪДЪРЖАНИЕ

Въведение	1
I. Терапевтична плазмафереза – определение, характеристики, принципи	1
II. Необходими условия и алгоритъм за провеждане на терапевтична плазмафереза	1
III. Индикации за приложението на терапевтична плазмафереза при неврологичните заболявания	2
IV. Препоръчителен плазмен обмен и брой терапевтични курсове при отделните неврологични заболявания	5
V. Критерии за оценка на ефекта от приложението на терапевтична плазмафереза	7
Литература	7
Приложения	8

ВЪВЕДЕНИЕ

Терминът афереза произлиза от гръцки език (*ἀφαίρεσις*) и буквално се превежда като "отнемане". Аферезата е метод, при който кръвта на пациент или донор преминава през медицинско устройство, където се отделят един или повече компоненти, а останалата кръв се връща обратно в организма с или без екстракорпорално лечение или заместване на отделените компоненти.

Според ASFA методите на афереза включват адсорбтивна цитафереза, екстракорпорална фотофереза, селективно филтрационно отстраняване, имуноадсорбция, LDL - афереза, левкоцитафереза, тромбоцитфереза, еритроцитен обмен, реофереза, плазмафереза, терапевтичен плазмаобмен.

Термините терапевтична плазмафереза и терапевтичен плазмаобмен се използват като синоними, поради което в настоящия консенсус сме приели понятието терапевтична плазмафереза да се възприема в смисъла на терапевтичен плазмаобмен.

Терапевтичната плазмафереза (терапевтичният плазмаобмен) е основен аферезен метод в лечението на редица неврологични заболявания. При част от тях ефективността на метода е доказана, а при друга - предстои проучвания за евентуалното му утвърждаване.

I. ТЕРАПЕВТИЧНА ПЛАЗМАФЕРЕЗА – ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ХАРАКТЕРИСТИКИ, ПРИНЦИПИ

Плазмаферезата (терапевтичният плазмаобмен) е процедура, при която плазмата се филтрира и отстранява от кръвта като отстраненият обем плазма се замества със заместителен разтвор в съотношение 1:1. Разделянето на плазмата от клетъчните компоненти на кръвта може да се постигне чрез центрофугиране или мембранна филтрация.

Процедурата е подходяща за отстраняване на субстанции >15 000 Da (антитела, имунни комплекси, медиатори на възпалителния отговор, криоглобулини, меланома леки вериги, ендотоксини, холестерол съдържащи липопротеини и др.).

Плазменият полуживот определя колко бързо ще се възстановят плазмените нива на патогените, следователно колко често да се прилагат терапевтичните курсове.

Заместващите разтвори могат да бъдат кристалоидни или колоидни. Кристалоидните разтвори доставят обем, електролити и прости въглехидрати. Най-добре е кристалоидните разтвори да се съчетаят с колоидни.

Колоидните разтвори доставят обем и белтъци и поддържат колоидноосмотичното налягане. Използват се Human-albumin или пряко замразена плазма.

При използването на Human-albumin като заместителен разтвор се свежда до минимум риска от заразяване с хепатит, намаляват се медиаторите на възпалението и честотата на алергичните реакции е сравнително ниска. При използването на Human-albumin не се налага определяне на кръвногрупова съвместимост. Недостатъците са свързани с по-високата цена на лечението и липсата в разтвора на фактори на кръвосъсирването и имуноглобулини.

Пряко замразената плазма съдържа фактори на кръвосъсирването и имуноглобулини, но дава по-висок процент на алергични реакции, съществува минимален риск от хемолитични усложнения и заразяване с хепатит С и HIV. Необходимо е определяне на кръвногруповата съвместимост.

Най-честите усложнения от приложението на плаз-

мафереза са свързани с инфекции и проблеми с кръвосъсирването.

Предпочитаният антикоагулант при плазмафереза е heparin, въпреки че при центрофугиращите устройства по-често се използва citrate.

Формулата за изчисляване на обема плазма, който подлежи на заместване, се базира на теглото, височината и стойността на хематокрита (Hct).

Ориентирувщо заместваният плазмен обем е около 40 ml/kg.

Примерна формула за изчисляване на обема плазма, подлежащ на заместване: Целият кръвен обем (Total Blood Volume = TBV) = теглото на пациента в kg x 70 ml/kg плазмен обем (Plasma Volume = PV) = TBV x (100-Hct %).

Пример: за 70 kg пациент, плазменият обем ще бъде: TBV = 70 kg x 70 ml/kg = 4900 ml PV = 4900 ml x (100-41%) = 2891 ml или приблизително 3000 ml.

Очакваните ефекти от плазмаферезата се разделят на:

- *краткосрочни* – изчистване на циркулиращи вредни субстанции (имунни комплекси, моноклонални гамаглобулини, протеин-свързани токсини).
- *средносрочни* – повишаване на ендогенната възможност на макрофагите за свързване с имуноглобулини и подобряване на чувствителността на антипато-секретиращите клетки към имуносупресивни лекарства.
- *дългосрочни* – очакват се ефекти за дългосрочна имуномодулация, които не са добре проучени.

II. НЕОБХОДИМИ УСЛОВИЯ И АЛГОРИТЪМ ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА ТЕРАПЕВТИЧНА ПЛАЗМАФЕРЕЗА

А. Преди провеждането на процедурата пациентът задължително трябва:

1. Да бъде поставен на мониторен контрол. Минимум се мониторира дихателна честота и кислородна сатурация, пулс, неинвазивно кръвно налягане, температура (аксиларна, ректална).
2. Да има поставен многопътен централен/периферен венозен катетър.
3. Да има поставен двупътен високодебитен централен венозен катетър.
4. Да има поставена назо-гастрална сонда (при нужда).
5. Да има поставен уретрален катетър (при нужда).
6. Да бъде интубиран/трахеотомизиран и поставен на ИБВ или лекуващият екип да има готовност за спешна интубация с възможност за ИБВ при заплашваща дихателна недостатъчност.
7. Лекуващият екип да има готовност (медикаменти и оборудване) за извършване на кардио-пулмонална ресуситация при необходимост.

Б. Общи положения на ТПФ:

Задължително е наличието на два високодебитни достъпа: отвеждащ катетър от пациента към апарата („артериален“) и от апарата към пациента („венозен“).

Антикоагулантът (citrate или heparin) се добавя към кръвния „пре-плазмен“ филтър, за да се предотврати коагулацията.

Отделената от пациента кръв се филтрира през пореста мембрана (клетъчен сепаратор) където се отделя плазмата от формените елементи (еритроцити, левкоцити, тромбоцити).

При високодебитен кръвен ток (100 ml/min) малките

молекули като цитокини, както и големите молекули като албумин и имуноглобулини биват лесно отстранени от останалата кръв – с коефициент $>0,95$.

Така „пречистените“ формени елементи се смесват със заместващия разтвор (прясно замразена плазма, разтвор на albumin и физиологичен серум) и обратно се връщат към пациента.

Един курс на ТПФ отнема средно 2-6 часа при скорост на плазмаобмена 1300 до 3000 ml/час, в зависимост от височината и теглото на пациента, вискозитетата на кръвта и техническите параметри.

В. Основни аспекти, подлежащи на оценка преди започване на лечение с терапевтична плазмафереза:

Обсъждане

Въз основа на поставената диагноза и историята на настоящото заболяване могат да бъдат обсъдени показанията за провеждането на терапевтична плазмафереза, като се имат предвид резултатите от публикувани изследвания и конкретните рискове за пациента от процедурата.

Взаимодействия

Следва да се отчете въздействието на терапевтичната плазмафереза върху наличните съпътстващи заболявания и приемани медикаменти (и обратно).

Технически въпроси

При взето решение за прилагане на терапевтична плазмафереза следва да се прецизират необходимият обем за заместване, видът на използваният заместителен разтвор, видът на използваната антикоагулация и съдовият достъп.

Терапевтичен план

Трябва да бъдат обсъдени общият брой и/или честотата на терапевтичните курсове.

Клинични и лабораторни показатели

Необходимо е проследяване на динамиката в лабораторните показатели (пълна кръвна картина, биохимия, електролити, имуноглобулини, хемостазен профил) преди и след провеждането на терапевтична плазмафереза.

Следва да бъдат обсъдени клиничните и лабораторни критерии за преустановяване на терапевтичния курс.

Време и мястото

Времето за започване на терапевтичната плазмафереза трябва да се прецени според клиничната картина (по спешност, планова).

Важно е да се определи мястото за провеждане на процедурата (клиника за интензивно лечение, операционна и др.). Ако състоянието на пациента изисква, може да се обсъди провеждане на болния в съответното звено.

Г. Необходими специалисти и апаратура:

ТПФ се провежда предимно в условията на интензивно лечение. Провеждането на процедурата изисква предварително обсъждане и съвместно осъществяване от лекар-специалист по „Нервни болести“ и специалист по „Анестезия и интензивно лечение“.

Процедурата следва да се провежда със съвременен апарат за екстракорпорално очистване на кръвта с възможност за високо обем на плазмен обмен и най-високи степени за защита на пациента. Степента на надеждност би следвало да отговаря на европейската марка CE и изискванията на FDA за апаратура от съответния клас.

Необходимо е и наличието на мониторна система за пациента с възможности за неинвазивно мониториране на дишането и циркулацията, както и апаратура за про-

веждане на кардио-пулмонална ресусцитация.

III. ИНДИКАЦИИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕТО НА ТЕРАПЕВТИЧНА ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРИ НЕВРОЛОГИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

1. Остра възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия (ОВДП) /Guillain-Barre синдром

А) Тежка форма

AAN: Въз основа на данните от последователни изпитвания клас I провеждането на терапевтична плазмафереза се утвърждава като ефективно лечение на синдрома на Guillain-Barre, който е достатъчно тежък, за да увреди способността за самостоятелно ходене или изисква механична вентилация. Уместно е приложението на терапевтична плазмафереза в случаите на тежка ОВДП, водеща до невъзможна самостоятелна походка или изискваща механична вентилация (ниво А).

ASFA: ТПФ при тежките форми на ОВДП попада в категория 1A I, а ако се прилага след терапия с IVIG - 2C III. Според резултатите от няколко контролирани клинични изпитвания лечението с терапевтична плазмафереза може да ускори възстановяването на моторната функция и да намали времето на апаратна вентилация при болни с ОВДП. Според някои проучвания в Япония и Европа плазмаферезата намалява екзацербациите, скъсява продължителността на заболяването и подобрява дългосрочната прогноза.

Български консенсус: Индикации за провеждане на ТПФ има при пациенти със сигурна диагноза и тежки форми на заболяването с дихателни и двигателни нарушения (невъзможна походка), които продължават да се влошават и давността на заболяването не превишава 3 седмици.

Б) Лека форма

AAN: За леките форми, при които самостоятелната походка е съхранена, плазмаферезата е вероятно ефективна, базирана върху единично клас I проучване. Уместно е приложението на терапевтична плазмафереза в лечението на леките форми на ОВДП (ниво В). Няма достатъчно данни за по-добри резултати от приложението на ТПФ или IVIG при лечението на леките форми на ОВДП.

ASFA: ТПФ попада в категория 1A I, а ако се прилага след терапия с IVIG - 2C III.

Български консенсус: Няма индикации за приложение на ТПФ.

2. Хронична възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия (ХВДП)

AAN: ТПФ е ефективен метод за краткосрочно лечение на ХВДП, като данните са базирани върху две клинични изпитвания клас I. Ефектът от терапевтичната плазмафереза е сравнително кратък - влошаването на ХВДП настъпва от 1 до 5 седмици след последния терапевтичен курс (ниво А).

ASFA: Приложението на ТПФ при ХВДП попада в категория 1B I.

EFNS: ТПФ осигурява краткосрочен ефект, след който може да настъпи бързо влошаване на симптоматиката. Това може да наложи поддържащо лечение с ТПФ и/или други имуномодулиращи терапии (КС, IVIG).

Български консенсус: Комбинирано лечение с Prednisone и плазмафереза е показано, ако болните не се подобряват въпреки четири седмично лечение с Prednisone

или продължават да се влошават или развиват странични ефекти от него. Тя се провежда два пъти седмично в продължение на 3 - 6 седмици, след което се повтаря в зависимост от влошаването на пациента.

3. Дизимунни невропатии

А) Моноклонални гамапатии, асоциирани с имуноглобулин А (IgA) и G (IgG) от неопределена значимост (MGUS)

AAN: Терапевтичната плазмафереза е вероятно ефективна при лечението на IgA- и IgG- моноклонални гамапатии от неопределена значимост, базирано върху едно клас I проучване (ниво B).

ASFA: Приложението на ТПФ при паранепротеинемични демиелинизираци невропатии IgG/IgA попада в категория 1B I.

Български консенсус: Прилагането на ТПФ не е ефективно.

Б) Моноклонална гамапатия, асоциирана с имуноглобулин М (IgM) от неопределена значимост (MGUS), макроглобулинемия на Waldenstrom

AAN: Плазмаферезата е вероятно неефективна, базирано върху едно клас I и едно клас III проучване. Не се препоръчва (не е уместно) приложението на терапевтична плазмафереза в лечението на моноклонална гамапатия, асоциирана с IgM от неопределена значимост (MGUS) (ниво B).

ASFA: Приложението на ТПФ попада в категория 1C I, при мултиплен миелом - в 2C III, а при макроглобулинемията на Waldenstrom - в 1B I.

Синдромът на хипервискозитет, развиващ се при макроглобулинемията на Waldenstrom, се повлиява успешно от приложението на ТПФ. Въпреки липсата на доказателствени данни тип I в подкрепа на ефекта от ТПФ при хипервискозитет, са докладвани серии случаи в продължение на 40 години в полза на позитивните резултати от лечението.

Български консенсус: Прилагането на ТПФ не е ефективно.

4. Myasthenia gravis

AAN: Поради липсата на рандомизирани контролирани проучвания с маскиран изход няма достатъчно данни в подкрепа на ефективността на ТПФ при лечение на миастенна криза (ниво U) или преди тимектомия (ниво U). Въпреки това, ТПФ се използва за посочените индикации в множество клинични центрове.

ASFA: Приложението на ТПФ при средно тежките и тежките форми на миастения попада в категория 1B I, а при пациентите преди тимектомия - в 1C I.

ТПФ се използва предимно за отстраняване на циркулиращите автоантитела, въпреки че и серопозитивните, и серонегативните пациенти отговарят на терапията с ТПФ. ТПФ се използва предимно при лечението на миастенните кризи, предоперативно, преди предстояща тимектомия или като допълнителна терапия за поддържането на добро клинично състояние. Клиничният ефект от ТПФ е бърз - в рамките на 24 часа до една седмица, като отминава за 2-4 седмици, ако не е започната междувременно имunosupресивна терапия, която да задържа антителата в ниски концентрации. ТПФ може да се окаже по-ефективна от IVIG при пациенти с anti-MuSK положителна форма на миастения. ТПФ вероятно е по-ефективна, ако се стартира рано в болничния курс. По литературни данни ТПФ и IVIG имат еднакъв ефект.

Някои клинични проучвания съобщават за използването на ТПФ преди тимектомия. Повечето проучвания показват подобрене при рутинното приложение на ТПФ, но други показват еквивалентни резултати със селективна употреба на ТПФ при пациенти с висок риск за продължителна интубация.

EFNS: ТПФ се препоръчва в тежките случаи на миастения и преди тимектомия (ниво B). IVIG и ТПФ са ефективни в лечението на екзацербациите на миастенната симптоматика (ниво A). Подобрене започва да се отчита по време на първата седмица след процедурата и ефектът се задържа за 1-3 месеца. Няма рандомизирани контролирани изпитвания, но редица клинични проучвания докладват за краткотраен ефект от ТПФ при пациенти с миастения и особено при пациенти с миастенна криза. Според консенсуса на NIN от 1986 г. терапевтичната плазмафереза може да бъде полезна за стабилизиране на пациентите с миастения преди предстояща тимектомия или в постоперативния период, както и по време на стартирането на имunosupресивна терапия и по време на миастенна криза (клас IV). Не се препоръчва поддържащо лечение с плазмафереза с цел продължителна и трайна имunosupресия (ниво B).

Български консенсус: Индикации за провеждане на ТПФ има при пациенти с тежки генерализирани форми на заболяването и миастенна криза, както и за стабилизиране на състоянието преди тимектомия. ТПФ е допълнителен метод за отстраняване на циркулиращите антитела в допълнение към имunosupресивната и антихолинестеразната терапия.

5. Синдром на Eaton - Lambert

AAN: липсва информация.

ASFA: Приложението на ТПФ попада в категория 2C II. Въпреки че до момента няма контролирани изпитвания, няколко клинични проучвания показват подобрене. В една серия от случаи 8 от 9 пациента показват подобрене в електромиографската находка, провеждайки успоредни курсове с ТПФ и имunosupресия. Подобриеното настъпва по-бавно отколкото в случаите с класическа миастения. Освен това, пациентите са с тенденция да се влошат след приключването на курса, ако междувременно не е била започната допълнителна имunosupресивна терапия.

ТПФ би могла да бъде полезна като допълнителна терапия при пациенти със синдром на Eaton - Lambert, които страдат от тежък неврологичен дефицит или бързо влошаване и които не биха могли да започнат имunosupресивна терапия и не могат да толерират лечение с IVIG.

Български консенсус: ТПФ може да бъде използвана само като допълнителен терапевтичен метод, в случаите на неповлияване от конвенционалната терапия.

6. Амиотрофична латерална склероза (АЛС)

AAN: липсва информация

ASFA: Многобройни малки серии и малки контролирани изпитвания от края на 1970 и началото на 1980 години не показват ефект от самостоятелното или в комбинация с имunosupресивна терапия приложение на ТПФ (категория 1C IV).

Български консенсус: Няма индикации за приложение на ТПФ.

7. Синдром на скования човек

AAN: липсват данни

ASFA: Приложението на ТПФ попада в категория 2C

III. В отделни клинични доклади се съобщава както за позитивен, така и за липсващ ефект от ТПФ, а в няколко малки клинични серии е докладван ефект от приложението на ТПФ в комбинация с друга имunosупресивна терапия. Липсват рандомизирани проучвания.

Български консенсус: ТПФ може да бъде използвана само като допълнителен терапевтичен метод, в случаите на неповлияване от конвенционалната терапия.

8. Болест на Wilson

AAN: липсва информация.

ASFA: Приложението на ТПФ при остра чернодробна недостатъчност при болест на Wilson попада в категория 1C I.

Острата чернодробна недостатъчност при болест на Wilson, съпътствана от хемолитична анемия и полиорганна недостатъчност (криза), почти винаги завършва фатално без чернодробна трансплантация. В тези случаи ТПФ се ползва за бързо извличане на натрупаната мед, което може да отложи необходимостта от чернодробна трансплантация.

Български консенсус: ТПФ е полезен метод при остра чернодробна недостатъчност със или без полиорганна недостатъчност при пациенти, страдащи от болестта на Wilson и може да отложи необходимостта от чернодробна трансплантация.

9. Множествена склероза

А) Първично- или вторично-прогресиентен ход

AAN: ТПФ се смята за неефективна, базирано на последователни клас I изпитвания. Не се препоръчва приложение на ТПФ при първично- и вторично-прогресиентна множествена склероза (ниво А).

ASFA: Приложението на ТПФ при прогресиентните форми попада в категория 2B III. Няколко рандомизирани контролирани изпитвания показват ограничен до липсващ ефект от приложението на ТПФ в комбинация с друга имunosупресивна терапия при пациенти с първично- и вторично-прогресиентна множествена склероза. Не е ясно дали високата цена и риска от потенциалните странични ефекти от ТПФ оправдават скромния терапевтичен ефект.

При пациентите с първично и вторично-прогресиентна множествена склероза ТПФ би могла да бъде прилагана като дългосрочна терапия до тогава, докато процедурите могат да бъдат добре толерирани от пациентите и рисковете не надвишават ефекта.

Български консенсус: Не се препоръчва прилагане на ТПФ.

Б) Пристъпно-ремисентен ход

AAN: Плазмаферезата като допълнителна терапия в случаите на пристъп при пациенти с пристъпно-ремисентна множествена склероза е вероятно ефективна, базирано върху едно клас I изпитване. Плазмаферезата е възможно ефективна при лечението на остри демиелинизиращи заболявания на ЦНС (включително множествена склероза), които не отговарят на лечение с високи дози кортикостероиди, базирано върху едно клас II изпитване.

ТПФ може да се прилага като допълнителна терапия в случаите на екзацербация на пристъпно-ремисентната форма на множествена склероза (ниво В). Липсват проучвания сравняващи ефекта от ТПФ с други терапевтични възможности при множествена склероза.

ASFA: При остри възпалителни демиелинизиращи заболявания на ЦНС, неповлияващи се от приложението на

кортикостероиди – приложението на ТПФ попада в категория 1B II.

Лечението с ТПФ не е специално проучвано при пристъпно-ремисентна множествена склероза. Докладвано е приложението на ТПФ при болни с множествена склероза, лекувани с natalizumab и развили прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML) с цел извличането на natalizumab от организма.

EFNS: ТПФ е вероятно ефективна при част от пациентите с тежки пристъпи, неповлияващи се от терапията с methylprednisolone и приложението ѝ следва да се има предвид при тези болни (ниво В). Само около 1/3 от пациентите с пристъпно-ремисентна форма на множествена склероза, обаче, отговарят на лечението чрез плазмафереза.

Български консенсус: ТПФ е терапия на втори избор при тежък пристъп и липса на ефект от проведената кортикостероиден курс.

При възникване на прогресивната мултифокална левкоенцефалопатия е необходимо спешно да се възстанови имунният ефекторен отговор чрез възвръщане на възможността за миграция на левкоцитите през кръвно-тъчната бариера, която е потисната от natalizumab. Това се постига чрез плазмафереза, която намалява сатурацията на α4 интегрин.

10. Остри възпалителни демиелинизиращи заболявания на ЦНС – оптикомиелит на Devic, транзверзален миелит (ТМ), остър дисеминиран енцефаломиелит (ОДЕМ)

AAN: ТПФ е вероятно ефективна при остри демиелинизиращи заболявания на ЦНС (включително пристъпно-ремисентна множествена склероза, ОДЕМ, оптикомиелит на Devic и ТМ), които не отговарят на лечение с високи дози кортикостероиди, базирано върху едно клинично изпитване клас II. В съответното проучване са включени в подгрупи пациенти с различни демиелинизиращи заболявания, поради което не е възможно да се разграничи ефективността на ТПФ при отделните заболявания.

Плазмаферезата може да бъде прилагана като лечение на острите/флуидантни демиелинизиращи заболявания на ЦНС, които не отговарят на лечение с високи дози кортикостероиди (ниво С).

ASFA: При ОДЕМ плазмаферезата попада в категория 2C II и следва да бъде прилагана при пациенти с тежки форми на заболяването, които отговарят слабо на стероидно лечение или имат контраиндикации за такова. При такива пациенти също може да се прилага и IVIG.

При екзацербация на оптикомиелит на Devic лечението с ТПФ е в категория 1B II, а прилагането на ТПФ като поддържаща терапия - категория 2C III. ТПФ може да бъде прилагана по време на екзацербация и при резистентност на стероидно лечение.

ТПФ в комбинация със стероидно лечение, може да бъде съществена част от лечението на рецидиви на оптикомиелита на Devic, целящо предотвратяване на дълбочаващата се инвалидизация. ТПФ е сравнително безопасна и ефикасна допълваща терапия при оптикомиелит на Devic, която може да модифицира краткосрочната прогноза на пристъпа, ако бъде назначена достатъчно рано в терапевтичния курс. ТПФ е показала ефективност независимо от NMO-IgG статуса. Следващите стъпки са свързани с провеждането на големи мултицентрови проучвания с цел да бъде валидирана терапевтичната процедура и да се определи оптималният терапевтичен

прозорец.

Български консенсус: ТПФ може да бъде използвана като допълнителен терапевтичен метод, в случаите на неповлияване от конвенционалната терапия.

11. Паранеопластични автоимунни неврологични синдроми

AAN: липсва информация.

ASFA: Приложението на ТПФ попада в категория 2С III. ТПФ не би могла да бъде прилагана като стандартна терапия за паранеопластичните автоимунни неврологични синдроми.

ТПФ понижава серумните, но не и ликворните антитела, поради което малко пациенти с паранеопластични автоимунни неврологични синдроми имат ефект от приложението ѝ. Пациентите с придобита невромиотония и антитела срещу волтажно-зависимите калиеви канали (VGKC), както и пациенти с анти-Tg антитела са с вероятност да имат ефект от ТПФ независимо от малигнеността на процеса.

Български консенсус: Не се препоръчва прилагане на ТПФ.

12. Педиатрични автоимунни невропсихиатрични заболявания, асоциирани със стрептококова инфекция (PANDAS)

А) PANDAS

AAN: Липсват доказателства за ефикасността на ТПФ при остро настъпили obsесивно-компулсивни разстройства и тикове при пациенти с PANDAS (едно клас III изпитване, ниво U).

ASFA: Приложението на ТПФ при екзацербация на симптомите на PANDAS е в категория 1В I. Трудно е да се определи ефектът на ТПФ, поради липсата на зависимост между терапевтичния отговор и степента на отстраняване на антителата.

Български консенсус: Няма индикации за приложение на ТПФ.

Б) Хорея на Sydenham

AAN: Все още липсва достатъчно информация за ефикасността на ТПФ (едно клас III проучване), приемането или отхвърлянето на лечението с ТПФ (ниво U).

ASFA: Приложението на ТПФ попада в категория 1В I.

Български консенсус: Няма индикации за приложение на ТПФ.

13. Хронични фокални енцефалити (на Rasmussen, CMV, EBV, HSV)

AAN: липсва информация.

ASFA: Приложението на ТПФ при енцефалит на Rasmussen попада в категория 2С III – ТПФ е прилагана еднократно при 1 пациент.

Български консенсус: Няма индикации за приложение на ТПФ.

IV. ПРЕПОРЪЧИТЕЛЕН ПЛАЗМЕН ОБМЕН И БРОЙ ТЕРАПЕВТИЧНИ КУРСОВЕ ПРИ ОТДЕЛНИТЕ НЕВРОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ СПОРЕД ПРЕПОРЪКИТЕ НА ASFA, 2013

✓ Остра възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия/ синдром на Guillain-Barre

Заместван обем: 1–1,5 TPV

Честота: през ген или по преценка според клиничните и/или лабораторни показатели.

Заместващ разтвор: albumin.

Брой процедури/продължителност на курса: 5–6 процедури за 10–14 дни или до клиничен ефект.

Забележки: Обичайната стратегия е да се обменят 200–250 ml плазма/kg телесно тегло за период от 10–14 дни (средно 5–6 процедури със заместващ разтвор 5% albumin).

Рецидиви могат да възникнат при около 10% от пациентите 2–3 седмици след приключване на ТПФ или IVIG курс. В случай на рецидив може да е от полза допълнително прилагане на ТПФ. Пациентите с аксонна форма на ОВДП се повлияват по-добре от ТПФ отколкото от IVIG.

✓ Хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия

Заместван обем: 1–1,5 TPV

Честота: 2–3 пъти седмично до настъпване на подобрене, след това с постепенно намаляване според поносимостта.

Заместващ разтвор: albumin.

Брой процедури/продължителност на курса: до клиничен ефект.

ТПФ осигурява добър краткосрочен ефект, след който може да настъпи рязко влошаване. Това може да наложи прилагането на поддържаща терапия с ТПФ и/или друга имуномодулираща терапия, индивидуализирана според пациента. Честотата на поддържащите курсове може да варира от ежеседмични до ежемесечни.

✓ Дизимунни невропатии

Заместван обем: 1–1,5 TPV

Честота: през ген или по преценка според клиничните и/или лабораторни показатели.

Заместващ разтвор: albumin, прясно замразена плазма.

Брой процедури/продължителност на курса: до клиничен ефект.

Стандартната терапия включва 5–6 процедури за период от 10–14 дни.

Пациентите с демиелинизираща полиневропатия може да бъдат лекувани с ТПФ по всяко време на лечебния процес (до 4 години от началото на симптомите). Дългосрочна терапия или постепенно намаляване на ТПФ също може да влязат в съображение.

✓ Макроглобулинемия на Waldenstrom

Заместван обем: 1–1,5 TPV

Честота: ежедневно.

Заместващ разтвор: albumin.

Брой процедури/продължителност на курса: ТПФ се прилага ежедневно до отзвучаване на острата симптоматика – обикновено 1–3 процедури.

Емпирично установена поддържаща доза – една процедура на всеки 1–4 седмици в зависимост от клиничната картина.

✓ Myasthenia gravis

Заместван обем: 1–1,5 TPV

Честота: ежедневно или през ген, или по преценка според клиничните и/или лабораторни показатели.

Заместващ разтвор: albumin.

Брой процедури/продължителност на курса: до клиничен ефект.

Стандартният режим изисква обмен на 225 ml/kg плазма за период до 2 седмици, но обмен на по-малък обем също може да има добър ефект. Броят и честотата на

процедурите зависят от клиничната картина. При някои пациенти може да се наложи дългосрочно поддържащо лечение.

✓ **Синдром на Eaton-Lambert**

Заместван обем: 1–1,5 TPV

Честота: ежедневно или през ден.

Заместващ разтвор: albumin.

Брой процедури/продължителност на курса: до клиничен ефект.

Лечението трябва да продължи до постигане на отчетлив клиничен и електромиографски отговор или поне до завършването на 2–3 седмичен терапевтичен курс.

Забележки: В първите две седмици от началото на терапията може да не бъде регистриран отчетлив ефект, което може да се дължи на забавен търновер на пресинаптичните волтажно-зависими калциеви канали в сравнение с постсинаптичния ацетилхолинов рецептор.

✓ **Синдром на скования човек**

Заместван обем: 1–1,5 TPV

Честота: по една процедура на всеки 1–3 дни или по преценка според клиничните и/или лабораторни показатели.

Заместващ разтвор: albumin.

Брой процедури/продължителност на курса: до клиничен ефект.

Серии от 4–5 плазмаобмена, провеждани в рамките на 8–14 дни, би следвало да доведат до ефективно намаление на IgG. Според клиничния ефект би могло да се обсъди преустановяване на ТПФ или провеждане на повторен терапевтичен курс.

Забележка: ТПФ трябва да бъде прилагана само като допълнителна терапия към стандартното фармакологично лечение.

✓ **Болест на Wilson**

Заместван обем: 1–1,5 TPV

Честота: ежедневно, през ден или по преценка според клиничните и/или лабораторни показатели.

Заместващ разтвор: прясно замразена плазма, albumin.

Брой процедури/продължителност на курса: до клиничен ефект.

В повечето случаи се докладва за бърза и продължителна редукция на серумната мед още след първите два терапевтични курса.

Забележки: Заместването с прясно замразена плазма осигурява на организма допълнителни фактори на кръвосъсърването и води до бърза корекция на коагулационния статус.

Комбинацията от прясно замразена плазма и албумин също е възможна.

Употребата само на албумин влошава коагулопатията.

✓ **Множествена склероза**

Заместван обем: 1–1,5 TPV

Честота: Пристъп: 5–7 процедури за 14 дни или по преценка според клиничните и/или лабораторни показатели.

Прогресиентни форми: ежеседмично или по преценка според клиничните и/или лабораторни показатели.

Заместващ разтвор: albumin.

Брой процедури/продължителност на курса: до клиничен ефект.

Забележки: При пристъпно-ремисентна множествена склероза, неповлияваща се от високи дози кортикостероиди, 5–7 ТПФ процедури показват отчетлив ефект

при около 40–50% от случаите. Ранната ТПФ (до 14–20 дни от началото на оплакванията) е предиктор за добро повлияване, макар че подобрене се отчита и в някои случаи на започване на терапията 60 дни след пристъпа.

При прогресиентните форми ТПФ може да се приложи като дългосрочна терапия с постепенно намаляване, в зависимост от поносимостта.

✓ **ОДЕМ и други остри възпалителни демиелинизиращи заболявания на ЦНС:**

Заместван обем: 1–1,5 TPV

Честота: през ден или по преценка според клиничните и/или лабораторни показатели.

Заместващ разтвор: albumin.

Брой процедури: 3–6 курса или до клиничен ефект.

Забележки: Според повечето литературни данни ефект настъпва в рамките на няколко дни, обикновено след 2–3 плазмаобмена. Ако не настъпи подобрене рано в хода на лечението, е малко вероятно такова да настъпи изобщо.

Все още няма стандарт, върху който да се базират препоръките за оптимален терапевтичен курс на плазмафреза при ОДЕМ.

В най-голямото публикувано проучване умерено или значително подобрене след ТПФ се съобщава при около 50% от пациентите. Факторите, свързани с по-добър терапевтичен резултат, са: мъжки пол, запазени сухожилни рефлекс и ранен старт на лечението.

✓ **Оптикомиелит на Devic**

Заместван обем: 1–1,5 TPV

Честота:

- В стадий на екзацербация: всеки ден или през ден.

- Поддържаща доза: вариабилна.

Заместващ разтвор: albumin.

Брой процедури/продължителност на курса: В повечето проучвания се съобщава за средно 5 процедури в стадий на екзацербация, но данните варират от 2 до 20 процедури.

✓ **Паранеопластични автоимунни неврологични синдроми**

Заместван обем: 1–1,5 TPV

Честота: ежедневно или през ден, или по преценка според клиничните и/или лабораторни показатели.

Заместващ разтвор: albumin.

Брой процедури/продължителност на курса: 5–6 процедури за не повече от 2 седмици или до клиничен ефект.

Забележки: ТПФ не може да бъде смятана за стандартна терапия при паранеопластичните автоимунни неврологични синдроми.

✓ **PANDAS, хорей на Sydenham**

Заместван обем: 1–1,5 TPV

Честота: ежедневно или през ден, или по преценка според клиничните и/или лабораторни показатели.

Заместващ разтвор: albumin.

Брой процедури/продължителност на курса: 5–6 процедури за 7–14 дни или до клиничен ефект. Няма данни в полза на повтарянето на терапевтичния курс.

✓ **Енцефалит на Rasmussen**

Заместван обем: 1–1,5 TPV

Честота: 3–6 ТПФ за 6–12 дни или до клиничен ефект, след което при нужда курсът се повтаря през интервал от 1–2 седмици до 2–3 месеца.

Заместващ разтвор: albumin.

Забележки: Имуносупресивната терапия може да удължи интервалите на приложение на ТПФ. При неповлияване следва да се обсъди оперативно лечение.

V. КРИТЕРИИ ЗА ОЦЕНКА НА ЕФЕКТА ОТ ПРИЛОЖЕНИЕТО НА ТЕРАПЕВТИЧНА ПЛАЗМАФЕРЕЗА

1. Клинични критерии

1.1. Оценка на динамиката в неврологичния статус.

1.2. Приложение на приетите клинични тестове за оценка на съответното заболяване/клинични аспекти – мануално мускулно тестване (ММТ), Скала за количествено отчитане на увредата на неврологичните функции по Kurtzke – Expanded Disability Status Scale (EDSS) – при множествена склероза (Национален консенсус за диагноза и лечение на множествена склероза), GBS Disability Scale (Скала за оценка на инвалидизацията при синдром на Guillain-Barre) (приложение 1), Скала за обективна оценка на миастения (приложение 2), прилагане на неврокогнитивни тестове и др.

2. Електромиографско проследяване на динамиката в параметрите, установени при основното заболяване (заболявания на периферната нервна система).

3. Динамика в лабораторните показатели.

4. Динамика в ликворологичните показатели (когато е необходимо).

5. Динамика в невроизобразителните находки (когато е необходимо).

ЛИТЕРАТУРА

1. Миланов, И. Национален консенсус за диагноза и лечение на множествена склероза. Двигателни нарушения, 2018, 15, Suppl. 3, 59 стр.
2. Чифлигаров, К., Стефанов, Ч., Павлов, Г., Минев, Ив. Клиничен опит в продължителното поддържащо лечение на пациенти с миастения гравис чрез метода на терапевтична плазмаобмяна (ТРЕХ). Българска неврология, 2013, 14, 2, 64-65.
3. Arnason, B.G., Judith, A., Baumann, R.J., Freedman, S.M., Goldberg, J.D., Hanson, T., Hester, J.P., et al. The Utility of Therapeutic Plasma-pheresis for Neurological Disorders. NIH Consens Statement, 1986, 6, 4, 1-7.
4. Bonnan, M., Cabre, P. Plasma Exchange in Severe Attacks of Neu-romyelitis Optica. Multiple Sclerosis International, 2012, Article ID 787630, 9 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2012/787630>
5. Cortese, I., Chaudhry, V., So, Y.T., Cantor, F., Cornblat, D.R., Rae-Grant, A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neuro-logic disorders. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2011, 76, 294-300.
6. Dyck, P.J., Daube, J., O'Brien, P., Pineda, A., Low, P.A., Windebank, A.J., Swanson, C. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. N. Engl. J. Med., 1986, 314, 461-465.
7. Gajdos, P., Chevret, S., Toyka, K. Plasma exchange for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst. Rev., 2002, 4, CD002275.
8. Guyatt, G., Gutterman, D., Baumann, M.H., Addrizzo-Harris, D., Hylek, E.M., Phillips, B., Raskob, G., Lewis, S.Z., Schunemann, H. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guide-lines: report from an American college of chest physicians task force. Chest, 2006, 129, 174-181.
9. Hahn, A.F., Bolton, C.F., Pillay, N., Chalk, C., Benstead, T., Bril, V., Shumak, K., Vandervoort, M.K., Feasby, T.E. Plasma exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): a double-blind, sham-controlled, cross-over study. Brain, 2010, 119, 1055-1066.
10. Kes, V.B., Zavoreo1, I., Šerić, V., Solter, V.V., Cesarik, M., Hajnšek, S., Pašić, M.B., Gabelić, T., Bašić, S., Butković, S.S., Lušić, I., Dežmalj, L., Vradić, A., Bielen, I., Antončić, I., Demarin, V. Recommendations for diagnosis and management of multiple sclerosis. Acta Clin. Croat., 2012, 51, 117-135.
11. Khalife N. Immunomodulation in therapeutic plasma exchange & its clinical applications: an update on guidelines & technology. Terumo BCT, Belgium, 2013.
12. Mehndiratta M.M., Hughes R.A.C., Agarwal P. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. (Cochrane Review). Cochrane Database Syst. Rev., 2004, 3, CD003906.
13. Schwartz, J., Winters, J.L., Padmanabhan, A., Balogun, R.A., Delaney, M., Linenberger, M.L., Szczepiorkowski, Z.M., Williams, M.E., Wu, Y., Shaz, B.H. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue. Journal of Clinical Apheresis, 2013, 28, 145-284.
14. Sellebjerg, F., Barnes, D., Filippini, G., Midgard, R., Montalban, X., Rieckmann, P., Selmaj, K., Visser, L.H., Sørensen, P.S. EFNS Task Force on Treatment of Multiple Sclerosis Relapses. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. Eur. J. Neurol., 2005, 12, 12, 939-946.
15. Skeie, G.O., Apostolskib, S., Evolic, A., Gilhusd, N.E., Illae, I., Harmsf, L., Hilton-Jonesg, D., Melms, A., Verschuureni, J., Horge, A.W. EFNS GUIDELINES. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. European Journal of Neurology 2010, doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x
16. Van den Bergh, P.Y.K., Hadden, R.D.M., Bouche, P., Cornblath, D.R., Hahn, A., Illa, I., Koski, C.L., Léger, J.M., Nobile-Orazio, E., Pollard, J., Sommer, C., van Doorn, P.A., van Schaik, I.N. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Soci-eties/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic in-flammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. Journal of the Peripheral Nervous System, 2010, 15, 1-9.
17. Yoshii, F., Shinohara, Y. Autoimmune Neurological Diseases. JMAJ, 2004, 47, 9, 425-430.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

GBS Disability Scale (Sandoglobuline GBS Trial Group, 1997):

0. Здрав.
1. Леко изразени невропатни симптоми, но е съхранена способността пациента да тича/да си служи с ръцете.
2. Съхранена е способността на пациента да извърви самостоятелно поне 5 m, но не може да тича/да си служи с ръцете.
3. Съхранена е способността на пациента да извърви поне 5 m с чужда помощ.
4. Прикован на легло/инвалиден стол.
5. Изисква апаратна вентилация през поне няколко часа от денонощието.
6. Летален изход.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Скала за обективна оценка на myasthenia gravis (Gaidos et al. 1993):

Име на пациента:.....

Години..... Медикамент:..... Лекар:.....

[illegible]

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Примерен протокол за провеждане на ТПФ

ТЕХНИЧЕСКИ ФИШ ЗА ПРОВЕДЕНА ПРОЦЕДУРА НА ТПФ								
Пациентни данни:		 2013... г. : ч:мин						
Име								
ЕГН		 ИЗ №/.....						
тегло		 кг.				 курс		
ръст		 см.						
Диагноза:								
Показания за провеждането на процедурата:								
Зареждане/прайминг/: мл NaCl 0,9% + ... Е хепарин + ...								
Антикоагулант на поддръжка: - мл болус + ... мл/20 мл NaCl 0,9%болус (6-8мл) V= (4-8)мл/ч								
Предилуция:								
Заместване:								
Допълнителна медикация:								
Вид на терапията:		ТПФ						
Параметри на процедурата:								
час	0	1	2	3	4			24
Вид на терапията								
Кръвен ток, мл/мин								
Предилуция, мл/ч								
Поток на диализата, мл/ч								
Скорост на ултрафилтрация, мл/ч								
Скорост на плазмен баланс, мл/ч								
Време, ч:мин								
Трансмембранно налягане, mmHg								
Резултати от изследванията:								
час	0	1	2	3	4			24
Кръвно налягане								
Пулс								
Тромбоцити								
Na ⁺								
Cl ⁻								
Ca ⁺								
Урея								
Креатинин								
Процент ултрафилтарция, %								
K ⁺								
Инфузия, мл/ч								
Общ белтък, г/л								
Алб, г/л								
ЗАКЛЮЧЕНИЕ:								
Лекуван плазмен обем			л		Плазмен поток			мл/мин
Заместен обем			мл		Плазмен обем			мл
Общо време			ч:мин		Баламс на плазма			мл
средна скорост ултрафилтрат			мл/мин					
Общ обем на ултрафилтрат			мл					
Краен УРР			%					
					Лекар:			
					/подпис/			

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Степени на сигурност на терапевтичните индикации, базирани върху опита от клинични изпитвания, препоръките на AAN и ASFA.

Класификация, основана на доказателствата за провежданите терапевтични интервенции (AAN)

Клас I: Налични рандомизирани контролирани интервенционални клинични изпитвания с маскирана или обективна оценка на изхода, проведени сред репрезентативни популации. Съществени характеристики на изходното ниво са представени и по същество са еквивалентни сред лекуваните групи или е налице съответната статистическа корекция за разликите.

Клас II: Рандомизирани контролирани интервенционални клинични изпитвания с маскирана или обективна оценка на изхода, проведени сред репрезентативни популации, при които липсва поне един от критериите, необходими за клас I изпитванията или проспективни кохортни проучвания с маскирана или обективна оценка на изхода, проведени сред репрезентативни популации. Съществени характеристики на изходното ниво са представени и по същество са еквивалентни сред лекуваните групи или е налице съответната статистическа корекция за разликите.

Клас III: Всички останали контролирани изпитвания (включващи добре подбрани по съответните показатели контроли или пациенти, служещи като собствена контрола) в репрезентативни популации, където резултатът е независимо оценяван или независимо получен чрез обективно измерване на изхода.

Клас IV: Проучвания, непокриващи критериите за клас I, II или III, включително консенсуси или експертни мнения.

Нива на препоръки според American Academy of Neurology

(Степени на сигурност на практическите препоръки в тясна връзка с класификацията на доказателствата)

A (силно) = Интервенцията е доказана като ефективна, неефективна или вредна (или като полезна/с предиктивна или неполезна/без предиктивна стойност) за дадено състояние в определена популация. Изисква се наличието на най-малко две последователни проучвания клас I.

B (умерено) = Вероятно ефективна, неефективна или вредна (или вероятно полезна/с предиктивна или неполезна/без предиктивна стойност) за дадено състояние в определена популация. Изисква наличието на поне едно проучване клас I или две последователни проучвания клас II.

C (слабо) = Възможно ефективна, неефективна или вредна (или възможно полезна/с предиктивна или неполезна/без предиктивна стойност) за дадено състояние в определена популация. Изисква наличието на поне едно проучване клас II или две последователни проучвания клас III.

U (недостатъчно) = Данните са недостатъчно добре проучени или противоречиви; настоящите познания са недостатъчни или съответните интервенции са с неочаквана ефективност. Провежданите проучвания не покриват критериите за клас I - III.

Нива на препоръки според ASFA

Категория I (A, B или C): Терапия на първи избор: монотерапия или в комбинация с други методи на лечение.

Категория II (A, B или C): Терапия на втори избор: монотерапия или в комбинация с други методи на лечение.

Категория III (A, B или C): Не са установени оптимални резултати от терапевтична афереза. Следва да се търси алтернативен и индивидуален подход.

Категория IV (A, B или C): Провеждането на афереза е неефективно или навреждащо.

Табл. 1. ASFA нива на препоръки (адаптирани по Guyatt и съавт.)

Нива	Описание	Методологично качество на подкрепящите доказателства	Заклучение
1A	Силно препоръчително; сигурни доказателства	Рандомизирани контролирани изпитвания без съществени ограничения или неопровержими доказателства от обсервационни проучвания.	Може да се прилага при повечето пациенти в повечето случаи без резерви.
1B	Силно препоръчително; доказателствата са с умерена сигурност	Рандомизирани контролирани изпитвания със съществени ограничения (противоречиви резултати, методологични недостатъци) или изключително силни доказателства от обсервационни проучвания.	Може да се прилага при повечето пациенти в повечето случаи без резерви.
1C	Силно препоръчително; доказателствата са с ниска или много ниска степен на сигурност	Обсервационни проучвания или серии от случаи.	Търпи промяна при наличието на по-сигурни доказателства.
2A	Слабо препоръчително; сигурни доказателства	Рандомизирани контролирани изпитвания, без съществени ограничения или неопровержими доказателства от обсервационни проучвания.	Решението варира според конкретния случай.
2C	Слабо препоръчително; доказателствата са с ниска или много ниска степен на сигурност	Обсервационни проучвания или серии от случаи.	Рядко се препоръчва. Уместно е търсенето и на други алтернативи.

ПРИЛОЖЕНИЕ 5**Препоръки на AAN за приложение на ТПФ при неврологични заболявания**

Заболяване	Заключение	Доказателства
ОВДП/синдром на Guillain-Barré	доказано ефективна	клас I
ХВДП - като краткосрочна терапия	доказано ефективна	клас I
полиневропатия с моноклонална гамапатия от неопределена значимост		
IgA/IgG	вероятно ефективна	клас I
IgM	вероятно неефективна	клас I
myasthenia gravis		
предоперативна подготовка (тимектомия)	липса на достатъчно доказателства	клас III
миастенна криза	липса на достатъчно доказателства	клас III
остри демиелинизиращи заболявания на ЦНС	възможно ефективна	клас II
първично- и вторично прогресираща множествена склероза	доказано неефективна	клас I
пристъпно-ремисивна множествена склероза (пристъп)	вероятно ефективна	клас I
хорея на Sydenham	липса на достатъчно доказателства	клас III
остро настъпили обсесивно-компулсивно и тикови разстройства при PANDAS	липса на достатъчно доказателства	клас III

ПРИЛОЖЕНИЕ 6**Сравняване на най-честите неврологични индикации
за прилагането на терапевтична плазмафереза според ASFA, AAN, EFNS (Khalife N.)**

Заболяване	ASFA 2013	AAN 2011	EFNS 2012
ОВДП/синдром на Guillain-Barré	категория I; категория III – при приложение след IVIG	клас I	както при AAN
ХВДП	категория I	клас I	както при AAN
myasthenia gravis	категория I	липса на достатъчно доказателства	както при AAN
оптикомиелит на Devic	категория II; категория III – като поддържаща терапия	разглежда се заедно с пристъпно-ремисивна множествена склероза	както при AAN
пристъпно-ремисивна множествена склероза – пристъп	категория II	клас I	както при AAN

