

Wytyczne w zakresie
leczenia krwią
i jej składnikami
oraz produktami
krwiopochodnymi
w podmiotach
leczniczych



Wydanie III

Opracował Zespół Ekspertów:

Dr hab. n. med. prof. nadzw. Jolanta Korsak, prof. nadzw. WIM – Zakład Transfuzjologii Klinicznej WIM, Warszawa, Konsultant krajowy ds. Obronności w dziedzinie Transfuzjologii Klinicznej

Dr hab. n. med. prof. nadzw. Jadwiga Fabijańska-Mitek, prof. nadzw. CMKP – Zakład Immunohematologii, CMKP, Warszawa

Prof. dr hab. n. med. Wiesław W. Jędrzejczak – Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych SP CSK, Warszawa

Dr n. med. Elżbieta Nowacka – Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii SPSK im. Prof. A. Grucy, Warszawa

Prof. dr hab. n. med. Piotr Radziwon – Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa, Białystok; Konsultant Krajowy w dziedzinie Transfuzjologii Klinicznej

Prof. dr hab. n. med. Piotr Rzepecki – Klinika Chorób Wewnętrznych i Hematologii WIM, Warszawa

.....

Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczących

.....

Wydanie III

Opracowanie zostało sfinansowane ze środków Ministerstwa Zdrowia
w ramach programu polityki zdrowotnej pn. „Zapewnienie samowystarczalności
Rzeczypospolitej Polskiej w krew i jej składniki na lata 2015-2020”

Zadanie: „Optymalizacja stosowania składników krwi i produktów krwiopochodnych”

.....

Warszawa 2020

© Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny 2020
© Copyright by PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2020



Wszystkie prawa zastrzeżone.
Przedruk i reprodukcja w jakiegokolwiek postaci całości bądź części książki bez pisemnej zgody wydawcy są zabronione.

Wydawca: *Jolanta Jedlińska*
Redaktor prowadzący: *Beata Bednarczuk*
Redaktor: *Marta Tomasiuk*
Producent: *Anna Paziewska*

Projekt wnętrza i redakcja techniczna: *Maria Czekaj*
Projekt okładki i stron tytułowych: *Małgorzata Maciejewska*
Ilustracja na okładce: *Viktoria/Adobe Stock*

ISBN 978-83-948477-7-7

PZWL Wydawnictwo Lekarskie
02-460 Warszawa, ul. Gottlieba Daimlera 2
tel. 22 695 43 21
www.pzwl.pl

Skład i łamanie: *Dariusz Ziach*
Druk i oprawa: DRUK SERWIS Sp. z o.o.

Opracowane „Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych” uzyskały opinię konsultantów krajowych i ekspertów z International Society of Blood Transfusion (ISBT) (wydanie I)

prof. dr. hab. n. med. Mariana Zębali – Krajowego Konsultanta w dziedzinie Kardiochirurgii

prof. dr. hab. n. med. Tomasz Trojanowski – Krajowego Konsultanta w dziedzinie Neurochirurgii

prof. dr. hab. n. med. Wiesława W. Jędrzejczaka – Krajowego Konsultanta w dziedzinie Hematologii

prof. dr. hab. n. med. Krzysztofa Kuszy – Krajowego Konsultanta w dziedzinie Anestezjologii i Intensywnej Terapii

prof. dr. hab. n. med. Jana Kuliga – Krajowego Konsultanta w dziedzinie Chirurgii Ogólnej

prof. dr. hab. n. med. Pawła Małdyka – Krajowego Konsultanta w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii

prof. dr. hab. n. med. Anny Dobrzyńskiej – Krajowego Konsultanta w dziedzinie Pediatrii

prof. dr. hab. n. med. Stanisława Radowickiego – Krajowego Konsultanta w dziedzinie Położnictwa i Ginekologii

prof. dr. hab. n. med. Macieja Krzakowskiego – Krajowego Konsultanta w dziedzinie Onkologii Klinicznej

dr. hab. n. med. Ryszarda Pogłoda, prof. nadzw. – Krajowego Konsultanta w dziedzinie Transfuzjologii Klinicznej

dr. Simona Stanwortha – Clinical Working Party International Society of Blood Transfusion (ISBT)

dr. Cynthia So-Osman – Clinical Working Party International Society of Blood Transfusion (ISBT)



Opracowane „Wytyczne w zakresie leczenia krwią i jej składnikami oraz produktami krwiopochodnymi w podmiotach leczniczych” uzyskały opinię konsultantów krajowych (wydanie III):

prof. dr. hab. n. med. Jacka Różańskiego – Krajowego Konsultanta w dziedzinie Kardiochirurgii

prof. dr. hab. n. med. Jerzego Roberta Ładnego – Krajowego Konsultanta w dziedzinie Medycyny Ratunkowej

prof. dr. hab. n. med. Ewy Lech-Marańdy – Krajowego Konsultanta w dziedzinie Hematologii

prof. dr. hab. n. med. Radosława Owczuka – Krajowego Konsultanta w dziedzinie Anestezjologii i Intensywnej Terapii

prof. dr. hab. n. med. Grzegorza Wallnera – Krajowego Konsultanta w dziedzinie Chirurgii Ogólnej

prof. dr. hab. n. med. Jarosława Czubaka – Krajowego Konsultanta w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu

prof. dr. hab. n. med. Teresy Jackowskiej – Krajowego Konsultanta w dziedzinie Pediatrii

prof. dr. hab. n. med. Krzysztofa Czajkowskiego – Krajowego Konsultanta w dziedzinie Położnictwa i Ginekologii

prof. dr. hab. n. med. Macieja Krzakowskiego – Krajowego Konsultanta w dziedzinie Onkologii Klinicznej

prof. dr. hab. n. med. Jana Styczyńskiego – Krajowego Konsultanta w dziedzinie Onkologii i Hematologii Dziecięcej

Zespoły ekspertów opracowujących kolejne wydania wytycznych dziękują konsultantom za wnikliwie opinie i cenne uwagi.



Spis treści

.....

Używane skróty	XVII
1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi i produktów krwiopochodnych	1
1.1. Klasyfikacja wskazań do stosowania krwi, jej składników i produktów krwiopochodnych	2
Piśmiennictwo	7
1.2. Uregulowania prawne, zalecenia WHO i Rady Europy	8
1.3. Słownik terminów składników krwi	10
Piśmiennictwo	14
1.4. Gospodarka krwią i jej składnikami w szpitalach	14
1.4.1. Komitet transfuzjologiczny	15
1.4.2. Lekarz odpowiedzialny za gospodarkę krwią w szpitalu (krwiolecznictwo)	15
1.4.3. Lekarz zlecający przetoczenie	16
1.4.4. Pielęgniarka oddziałowa/koordynująca	16
1.4.5. Pielęgniarka/położna	17
1.4.6. Pracownia immunologii transfuzjologicznej	17
1.4.7. Szpitalny bank krwi	18
1.4.8. Zapewnienie jakości	19
1.4.9. Zamówienie krwi lub jej składnika	20
1.4.10. Pobranie i opisanie próbki krwi	21
1.4.11. Identyfikacja chorego przed przetoczeniem	21
1.4.12. Stwierdzenie rozbieżności	22
1.4.13. Zasady przetaczania składników krwi	22
1.4.14. Obserwacja zabiegu przetoczenia krwi i jej składników	24
1.4.15. Niepożądana reakcja poprzetoczeniowa	25
1.4.16. Postępowanie po przetoczeniu	25
1.4.17. Zasady przetaczania składników krwi w przypadku pilnego przetoczenia	25

1.4.18.	Dopuszczenie do przetoczenia krwinek czerwonych/ płytkowych różnoimiennych w układzie ABO z grupą krwi biorcy	27
1.5.	Wymagana dokumentacja medyczna dotycząca przetoczeń	28
	Piśmiennictwo	29
1.6.	Serologiczne podstawy przetoczeń składników krwi	29
1.6.1.	Wprowadzenie	29
1.6.2.	Antygeny i przeciwciała czerwonych krwinek	30
1.6.3.	Badania serologiczne przed przetoczeniem koncentratu krwinek czerwonych	42
1.6.4.	Pilne przetoczenia KKCz bez próby zgodności serologicznej i serologicznie niezgodnego	47
1.6.5.	Serologiczny dobór koncentratu krwinek płytkowych i granulocytarnych oraz osocza	55
	Piśmiennictwo	60
2.	Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych	63
2.1.	Fizjologia krwinki czerwonej	63
2.2.	Koncentrat krwinek czerwonych – charakterystyka i oczekiwany skutek terapeutyczny	65
2.3.	Rodzaje koncentratu krwinek czerwonych	66
2.4.	Zmiany biochemiczne i morfologiczne krwinek czerwonych w czasie ich przechowywania	69
2.5.	Wskazania szczegółowe do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych	71
2.5.1.	Zalecenia ogólne	71
2.5.2.	Przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych w ostrej utracie krwi z różnych przyczyn klinicznych	72
2.5.3.	Leczenie chorych z przewlekłą niedokrwistością	75
2.5.4.	Przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych u chorych na nowotwory	77
2.5.5.	Zalecenia do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych u dzieci	80
2.5.6.	Przetaczanie składników krwi płodom i noworodkom	82
	Piśmiennictwo	90

3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych	99
3.1. Fizjologiczne funkcje płytek krwi	99
3.2. Charakterystyka koncentratu krwinek płytkowych i jego rodzaje	101
3.3. Cel przetoczenia, dawka składnika i oczekiwany skutek terapeutyczny	104
3.3.1. Cel przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych	104
3.3.2. Dawka składnika	105
3.3.3. Oczekiwany skutek terapeutyczny	105
3.4. Wskazania szczegółowe do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych	107
3.4.1. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych u chorych z chorobami nowotworowymi	107
3.4.2. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych w masywnym przetoczeniu krwi	111
3.4.3. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością poddawanych zabiegom chirurgicznym	112
3.4.4. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością poddawanych inwazyjnym zabiegom diagnostycznym	114
3.4.5. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych u chorych z zaburzeniami funkcji płytek krwi	120
3.4.6. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych w posocznicy	123
3.5. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych u noworodków	123
3.6. Oporność na przetaczane płytki krwi	124
3.7. Przeciwwskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych	126
3.8. Badania liczby i funkcji płytek krwi	127
3.8.1. Oznaczanie liczby płytek krwi	127
3.8.2. Czas okluzji krwinek płytkowych	129
3.8.3. Badanie agregacji płytek krwi	129
3.8.4. Tromboelastometria i tromboelastografia	130
Piśmiennictwo	137

4. Przetaczanie osocza i krioprecypitatu	147
4.1. Fizjologia osocza	147
4.2. Osocze – charakterystyka i oczekiwany skutek terapeutyczny	147
4.3. Rodzaje osocza dostępne do użytku klinicznego	149
4.4. Racjonalne wskazania do przetaczania osocza świeżo mrożonego	152
4.4.1. Zasady ogólne	152
4.4.2. Wskazania szczegółowe do stosowania osocza	153
4.4.3. Specjalne wskazania do przetoczenia osocza u dzieci	159
4.5. Przeciwwskazania do leczniczego stosowania osocza	160
4.5.1. Przeciwwskazania bezwzględne do stosowania osocza	160
4.5.2. Przeciwwskazania względne do stosowania osocza	160
4.6. Krioprecypitat – charakterystyka i wskazania do jego stosowania	161
Piśmiennictwo	163
5. Przetaczanie koncentratu krwinek białych	169
5.1. Przetaczanie koncentratu granulocytarnego	169
5.1.1. Funkcje fizjologiczne granulocytów i cel przetoczenia koncentratu	169
5.1.2. Charakterystyka składnika i jego kryteria jakościowe	171
5.1.3. Metody otrzymywania granulocytów do przetoczenia	172
5.1.4. Zasady przetaczania i dawka składnika	173
5.1.5. Wpływ przechowywania na funkcje granulocytów	174
5.1.6. Wskazania do przetoczeń koncentratu granulocytarnego	175
5.1.7. Przeciwwskazania do przetoczenia koncentratu granulocytarnego	177
5.1.8. Oporność na przetaczanie koncentratu granulocytarnego	178
Piśmiennictwo	179
5.2. Przetaczanie koncentratu limfocytarnego	181
5.2.1. Czas, dawkowanie i częstotliwość przetaczania koncentratu limfocytarnego	181
5.2.2. Połączenie DLI z innymi lekami	183
Piśmiennictwo	185

6. Przetaczanie składników krwi biorcom hematopoetycznych komórek krwiotwórczych i narządów	187
Piśmiennictwo	196
7. Niepożądane reakcje i zdarzenia po przetoczeniu składników krwi	199
7.1. Niepożądane immunizacyjne reakcje i zdarzenia po przetoczeniu składników krwi	201
7.1.1. Wczesne reakcje immunizacyjne	201
7.1.2. Opóźnione poprzetoczeniowe reakcje immunizacyjne	210
7.2. Niepożądane nieimmunizacyjne reakcje po przetoczeniu składników krwi	217
7.2.1. Wczesne reakcje nieimmunizacyjne	217
7.2.2. Późne reakcje nieimmunizacyjne	224
7.3. Postępowanie w przypadku niepożądanych reakcji i zdarzeń po przetoczeniu składników krwi	225
Piśmiennictwo	228
8. Leczenie roztworami albuminy	233
8.1. Charakterystyka produktu	233
8.2. Funkcje fizjologiczne albuminy	234
8.3. Wskazania do klinicznego stosowania roztworów albuminy	236
8.3.1. Leczenie hipoalbuminemii u krytycznie chorych	236
8.3.2. Przetaczanie roztworów albuminy u chorych poparzonych	238
8.3.3. Uzupelnienie objętości krążącej w zabiegach leczniczej wymiany osocza	239
8.3.4. Leczenie stanów niedożywienia i/lub zespołów złego wchłaniania	239
8.3.5. Przetaczanie roztworów albuminy w zespole nerczycowym	239
8.3.6. Przetoczenia roztworów albuminy w ostrej niewydolności nerek	240
8.3.7. Przetoczenia roztworów albuminy w marskości wątroby	240
8.3.8. Przetoczenia roztworów albuminy w celu uzupełnienia objętości krwi krążącej	241

8.3.9.	Przetoczenia roztworów albuminy u dzieci w celu uzupełnienia objętości krwi krążącej	242
8.4.	Przeciwwskazania do przetaczania roztworów albuminy	243
8.5.	Reakcje niepożądane po stosowaniu roztworów albuminy	243
	Piśmiennictwo	246
9.	Lecznicze stosowanie koncentratu czynników krzepnięcia krwi	251
9.1.	Koncentrat czynnika VIII	252
9.1.1.	Osoczo pochodny koncentrat czynnika VIII z czynnikiem von Willebranda (FVIII/vWF)	253
9.2.	Liofilizowany koncentrat czynnika IX – osoczo pochodny lub rekombinowany	255
9.3.	Koncentrat czynnika VII	257
9.3.1.	Koncentrat czynnika VII osoczo pochodny	257
9.3.2.	Koncentrat rekombinowanego aktywowanego czynnika VII	257
9.4.	Koncentrat czynników zespołu protrombiny	260
9.4.1.	Koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny	264
9.5.	Koncentrat fibrynogenu	266
9.6.	Koncentrat czynnika XIII	268
9.7.	Postępowanie w przypadku powstania inhibitorów czynników krzepnięcia krwi	269
9.8.	Leczenie substytucyjne innych rzadkich skaz krwotocznych pokrewnych hemofilii	271
9.9.	Postępowanie w celu odwrócenia działania leków przeciwnkrzepliwych	272
9.9.1.	Postępowanie w przypadku konieczności szybkiego odwrócenia działania leków przeciwplatekowych	273
9.9.2.	Postępowanie w sytuacji konieczności szybkiego odwrócenia działania antagonistów witaminy K	274
9.9.3.	Postępowanie w sytuacji konieczności szybkiego odwrócenia działania nowych doustnych antykoagulantów (NOACs)	274
	Piśmiennictwo	279

10. Preparaty immunoglobulin	287
10.1. Mechanizmy działania immunoglobulin	287
10.2. Rodzaje preparatów, dawki i charakterystyka	288
10.3. Wskazania do leczenia immunoglobulinami	291
10.3.1. Pierwotne zespoły niedoboru immunoglobulin	291
10.3.2. Choroba Kawasakiego	292
10.3.3. Małopłytkowość autoimmunizacyjna	293
10.3.4. Poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa	294
10.3.5. Wtórne zespoły niedoboru immunologicznego u chorych z chłoniakami i szpiczakiem leczonych lekami immunosupresyjnymi i po alotransplantacji komórek krwiotwórczych	295
10.3.6. Zespół Guillaina-Barré	296
10.3.7. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna	297
10.3.8. Wieloogniskowa neuropatia ruchowa	297
10.3.9. Miastenia	298
10.3.10. Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona	299
10.3.11. Zapalenie skórno-mięśniowe	300
10.3.12. Zespół sztywnej osoby	300
10.3.13. Neuropatie paraproteinemiczne demielinizacyjne	300
10.3.14. Stwardnienie rozsiane	301
10.3.15. Ciężkie zakażenia bakteryjne i wstrząs septyczny	302
10.4. Reakcje niepożądane stosowania immunoglobulin dożylnych	304
10.5. Stosowanie immunoglobuliny G anty-RhD	306
Piśmiennictwo	307
11. Postępowanie alternatywne dla alogenicznych przetoczeń krwi i jej składników	315
11.1. Autotransfuzje	315
11.1.1. Przedoperacyjne pobranie krwi chorego (autotransfuzja przedoperacyjna)	316
11.1.2. Hemodylucja śródoperacyjna	319
11.1.3. Przetoczenie krwi własnej wynaczynionej	322
11.1.4. Reakcje niepożądane po autotransfuzji	325
11.2. Leki pobudzające hematopoezę	325

11.2.1. Stosowanie czynników pobudzających erytropoezę (ESA) u osób leczonych chemicznie z powodu nowotworów	331
11.2.2. Stosowanie ESA w niedokrwistości na tle niewydolności nerek	332
11.2.3. Stosowanie czynników stymulujących wzrost liczby płytek krwi	333
11.2.4. Stosowanie witaminy B ₁₂	335
11.2.5. Stosowanie kwasu foliowego	336
11.2.6. Stosowanie preparatów żelaza	336
Piśmiennictwo	337
12. Możliwości lekarza w przypadku chorych wymagających przetoczenia składników krwi, a niewyrażających zgody na przetoczenie	341
12.1. Osoby małoletnie poniżej 16. roku życia	341
12.2. Osoby między 16. a 18. rokiem życia	342
12.3. Osoby pełnoletnie	342
12.4. Preparaty mające zdolność odwracalnego wiązania tlenu	342
Piśmiennictwo	342
13. Zasady postępowania w masywnym krwotoku	343
Piśmiennictwo	353
Addendum	357

Używane skróty



ACE	Angiotensin Converting Enzyme – enzym konwertujący angiotensynę
ADAMTS 13	A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs – osoczowa metaloproteinaza
ADCC	Antibody Dependent Cell Mediated Cytotoxicity – cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał
ADP	Adenosine Diphosphate – adenozyino-5'-difosforan
ALI	Acute Lung Injury – ostre uszkodzenie płuc
ALL	Acute Lymphoblastic Leukemia – ostra białaczka limfoblastyczna
AML	Acute Myeloid Leukemia – ostra białaczka szpikowa
ANH	Acute Normovolemic Hemodilution – ostra hemodilucja normowolemiczna
Anty-RhD	przeciwciała do antygeny D z układu Rh
API	Absolute Platelets Increment – bezwzględny wzrost liczby płytek
APC	komórki prezentujące antygen
aPCC	activated Prothrombin Complex Concentrate – koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny
APTRs	Acute Pain Transfusion Reactions – ostra bólowa reakcja poprzetoczeniowa
APTt	czas częściowej trombolastyny po aktywacji
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome – zespół ostrej niewydolności oddechowej
ASA	kwas acetylosalicylowy
ATP	Adenosine Triphosphate – adenozyino-5'-trifosforan
ATRA	kwask all-trans retinowy
BMI	Body Mass Index – wskaźnik masy ciała
BTA	bezpośredni test antyglobulinowy
B19	parwovirus B19
CCI	Corrected Count Increment – skorygowany wskaźnik wzrostu liczby krwinek płytkowych
CD	Cluster of Differentiation – kompleks różnicowania (tym symbolem i odpowiednią liczbą oznaczone są struktury powierzchniowe komórek)
CFT	Clot Formation Time – czas tworzenia skrzepu
ChHPN	choroba hemolityczna płodu/norowodka
CIDP	Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy – przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna

CLL	Chronic Lymphoblastic Leukemia – przewlekła białaczka limfocytowa
CML	Chronic Myeloid Leukemia – przewlekła białaczka szpikowa
CMV	wirus cytomegalii
CT	Coagulation Time – czas krzepnięcia
DARA	daratumumab
DARC	Duffy Antigen Receptor for Chemokines; Duffy Antigen – receptor dla chemokin
DDAVP	desmopresyna
DHTR	Delayed Hemolytic Transfusion Reaction – opóźniona poprzetoczeniowa reakcja hemolityczna
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation – rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe
DLI	Donor Leukocyte Infusion – przetoczenie koncentratu leukocytarnego
DNA	kwas dezoksyrybonukleinowy
2,3-DPG	2,3-difosfoglicerynian
EBV	wirus Epsteina-Barr
EDTA	ethylenediaminetetraacetic, kwas wersenowy
EFNS	European Federation of Neurological Societies – Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych
EKG	elektrokardiogram
EPO	erytropoetyna
ESA	Erythropoiesis Stimulating Agents – czynniki pobudzające erytropoezę
FFP	osocze świeżo mrożone
FFP-Af.	osocze świeżo mrożone z aferezy
FFP inaktyw.	osocze świeżo mrożone po redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych
FFP po kar.	osocze świeżo mrożone po karencji
FNHTR	Febrile Nonhemolytic Transfusion Reaction – niehemolityczna poprzetoczeniowa reakcja gorączkowa
FVIII	czynnik VIII
GBS	Guillain-Barré Syndrome – zespół Guillaina-Barré
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor – czynnik pobudzający tworzenie kolonii granulocytów
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor – czynnik wzrostu granulocytów i makrofagów
GRADE	Grades of Recommendation Assessment Development on Evaluation
Gy	Grey – jednostka dawki pochłoniętej promieniowania jonizującego, 1 Gy = 100 rad = 1 J kg ⁻¹

GvHD	Graft versus Host Disease – choroba przeszczep przeciw gospodarzowi
GvL	Graft versus Leukemia – przeszczep przeciw białaczce
HGB	hemoglobina
HbF	Fetal Hemoglobin – hemoglobina płodowa
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C
HELLP	Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets count – zespół HELLP (hemoliza krwinek czerwonych, podwyższone stężenie enzymów wątrobowych, małopłytkowość)
HES	hydroksyetylowana skrobia
HGNC	Human Gene Nomenclature Committee
HIT	Heparin-Induced Thrombocytopenia – małopłytkowość wywołana przez heparynę
HIV	Human Immunodeficiency Virus – ludzki retrowirus zespołu nabytego upośledzenia odporności
HLA	Human Leukocyte Antigen – antygeny na ludzkich leukocytach
HNA	Human Neutrophil Antigens – swoiste antygeny ludzkich granulocytów
HPA	Human Platelet Antigens – swoiste antygeny ludzkich krwinek płytkowych
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation – przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych
HCT	hematokryt
HTLV $\frac{1}{2}$	ludzki wirus T-limfocytotropowy, ludzki wirus białaczki z komórek T
HTR	Hemolytic Transfusion Reaction – hemolityczna reakcja poprzetoczeniowa
HUS	Hemolytic-Uremic Syndrome – zespół hemolityczno-mocznicowy
IFN	interferon
IgA	immunoglobulina klasy A
IgG	immunoglobulina klasy G
IgM	immunoglobulina klasy M
IHTR	Immediate Hemolytic Transfusion Reaction – natychmiastowa poprzetoczeniowa reakcja hemolityczna
IL-1	interleukina 1
IL-6	interleukina 6
INR	International Normalized Ratio – Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany – wyraża czas protrombinowy
IT	Immune Tolerance – tolerancja immunologiczna
ITP	Immune Thrombocytopenic Purpura – immunizacyjna plamica małopłytkowa
ISBT	International Society of Blood Transfusion

IVIg	Intravenous Immunoglobulin – immunoglobuliny dożyłne
j.B.	jednostka Bethesda
KG	koncentrat granulocytów
KKCz	koncentrat krwinek czerwonych
KKCz-Af.	koncentrat krwinek czerwonych z aferezy
KKCz bez koż. L-pt.	koncentrat krwinek czerwonych pozbawiony kożuszka leukocyarno-platekowego
KKCz/RW	koncentrat krwinek czerwonych w roztworze wzbogacającym
KKCz/RW bez koż. L-pt.	koncentrat krwinek czerwonych w roztworze wzbogacającym, pozbawiony kożuszka leukocyarno-platekowego
KKP	koncentrat krwinek płytkowych
KKP-Af.	koncentrat krwinek płytkowych z aferezy
KKP-Af. inaktyw.	koncentrat krwinek płytkowych po redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych (Zl. KKP inaktyw.)
KPK	krew pełna konserwowana
LCT	Lymphocytotoxicity Test – test limfocytotoksyczności
LEMS	Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome – zespół miasteniczny Lamberta-Eatona
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
Lix	Lyse Index – indeks lizy
LPS	lipopolisacharyd
LTB ₄	leukotrien B ₄
MASCC	Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MCF	Maximum Clot Firmness – maksymalna stabilność skrzepu
MDS	Myelodysplastic Syndrome – zespół mielodysplastyczny
MHA	Microangiopathic Hemolytic Anemia – hemolityczna niedokrwistość mikroangiopatyczna
MHC	Major Histocompatibility Complex – główny układ zgodności tkankowej
MKKCz	mrożony koncentrat krwinek czerwonych
MKKP	mrożony koncentrat krwinek płytkowych
ML	Maximal Lyse – maksymalna liza skrzepu
MM	Multiple Myeloma – szpiczak plazmocytowy
MMA	Monocyte Monolayer Assay
MMN	Multifocal Motor Neuropathy – wielogniskowa neuropatia ruchowa
MMS	Myasthenic Muscular Score
MRD	Minimal Residual Disease – minimalna choroba resztkowa
NaCl	chlorek sodowy

NAIH	niedokrwistość autoimmunohemolityczna
NKKCz	napromieniowany koncentrat krwinek czerwonych
NKKP	napromieniowany koncentrat krwinek płytkowych
NO	tlenek azotu
NOAC	nowe doustne antykoagulanty
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PAD	Preoperative Autologous Donation – przedoperacyjna donacja autologiczna
PCC	Prothrombin Complex Concentrate – koncentrat czynników zespołu protrombiny
PKKCz	przemiany koncentrat krwinek czerwonych
PKKP	przemiany koncentrat krwinek płytkowych
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PPR	Percentage Platelet Recovery – procentowy wzrost krwinek płytkowych
PT	Prothrombin Time – czas protrombinowy
PTA	pośredni test antyglobulinowy
PTP	Post-Transfusion Purpura – poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa
RBCs	krwinki czerwone
RCof	aktywność kofaktora ristocetyny
RKKP	rekonstruowany koncentrat krwinek płytkowych
rVIIa	rekombinowany aktywny czynnik VII
SAA	Severe Aplastic Anaemia – ciężka niedokrwistość aplastyczna
SOP	standardowa procedura operacyjna
SM	Sclerosis Multiplex – stwardnienie rozsiane
SPS	Stiff Person Syndrome – zespół sztywnej osoby
STSS	Streptococcal Toxic Shock Syndrome – zespół wstrząsu toksycznego wywołanego przez paciorkowce
TACO	Transfusion Associated Circulatory Overload – poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia
TA-GvHD	Transfusion Associated Graft versus Host Disease – poprzetoczeniowa choroba przeszczep przeciw gospodarzowi
TA-MC	Transfusion Associated Microchimerism – mikrochimeryzm poprzetoczeniowy
TAS	Transfusion Associated Sepsis – posocznica poprzetoczeniowa
TBV	Total Blood Volume – całkowita objętość krwi krążącej
TER	Transcapillary Escape Rate – tempo ucieczki przezwołniczkowej
TF	Tissue Factor – czynnik tkankowy
TNF	Tumor Necrosis Factor – czynnik martwicy guza

TPO-RA	agoniści receptora trombopoetyny
TRALI	Transfusion Related Acute Lung Injury – ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc
TRIM	Transfusion Related Immunomodulation – immunomodulacja zależna od przetoczenia
TTP	Thrombotic Thrombocytopenic Purpura – zakrzepowa plamica małopłytkowa
UKKCz	ubogoleukocytarny koncentrat krwinek czerwonych
UKKCz/RW	ubogoleukocytarny koncentrat krwinek czerwonych z roztworem wzbogacającym
UKKP	ubogoleukocytarny koncentrat krwinek płytkowych
VGCC	Voltage-Gated Calcium Chanel – napięciowo zależne kanały wapniowe
vWF	czynnik von Willebranda
WHO	World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia
ZL KKP	zlewany koncentrat krwinek płytkowych
ZL KKP/RW	zlewany koncentrat krwinek płytkowych w roztworze wzbogacającym

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi i produktów krwiopochodnych

W transfuzjologii klinicznej zabiegiem nazywamy przetoczenie odpowiedniej objętości i rodzaju składnika krwi odpowiedniemu choremu w stosownym czasie oraz w określonych warunkach i zgodnie z przyjętymi zaleceniami. Jest to więc szereg powiązanych ze sobą zdarzeń rozpoczynający się podjęciem prawidłowej decyzji o przetoczeniu, a kończący się oceną wyniku klinicznego przetoczenia. Celem jest osiągnięcie optymalnego stosowania krwi i jej składników. Optymalne wykorzystanie krwi i jej składników jest bezpiecznym postępowaniem medycznym – klinicznie skutecznym – przynoszącym choremu korzyść, niepowodującym reakcji niepożądanych i wydajnym – ograniczającym niepotrzebne przetoczenia.

W praktyce klinicznej dotyczącej przetoczeń składników krwi często nie ma wiarygodnej podstawy, opartej na dowodach klinicznych, określającej najbardziej skuteczne postępowanie lecznicze. Praktyka ta powinna opierać się na wynikach prawidłowo przeprowadzonych, kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. W związku z tym wiele zaleceń dotyczących przetoczeń jest opartych na opublikowanych badaniach i dowodach, takich jak obserwacje, opisy przypadków, już stworzone wytyczne lub konsensusy wypracowane przez ekspertów.

Niniejsze wytyczne stanowią zbiór zaleceń, sformułowanych w sposób systematyczny, które mają pomagać lekarzom w podejmowaniu optymalnych decyzji w leczeniu składnikami krwi, ale nie odnoszą się do wszystkich chorych. Nie mogą one zastąpić decyzji podejmowanych przez lekarza w zależności od indywidualnej charakterystyki klinicznej chorego. Wytyczne mają na celu:

- skoncentrowanie wiedzy medycznej, często bardzo rozproszonej, w podręcznej, łatwej do stosowania formie;
- niesienie pomocy lekarzom i pacjentom w podjęciu najwłaściwszej w danej sytuacji decyzji odnośnie do wyboru leczenia lub metod alternatywnych;
- poprawę jakości opieki nad pacjentem i zwiększenie efektywności wykorzystania ograniczonych zasobów krwi i jej składników.

1.1. Klasyfikacja wskazań do stosowania krwi, jej składników i produktów krwiopochodnych

Założeniem stworzenia kategorii wskazań do stosowania składników krwi i produktów krwiopochodnych było przygotowanie jednoznacznych zaleceń dotyczących wyboru wskazań do przetoczenia i sklasyfikowania ich zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine. W chwili wprowadzenia tego systemu lekarz mógłby otrzymać informacje o właściwych dowodach i sile zalecenia do przetoczeń. W opracowaniu kategorii wskazań zastosowano system GRADE (*Grades of Recommendation Assessment Development on Evaluation*), który opiera się na sekwencyjnej ocenie danych, a następnie na dokonaniu bilansu korzyści, ryzyka, uciążliwości i kosztów [1, 2, 3]. Rola GRADE polega głównie na zdefiniowaniu pytań, wybraniu punktów końcowych i przypisaniu im wagi, ocenie jakości danych i zinterpretowaniu tych danych, głównie w kontekście stosowania krwi i jej składników [4, 5]. Zalecenia zostały opracowane prospektywnie i uzgodnione przez zespół ekspertów, a następnie poddane konsultacji przez konsultantów krajowych w niektórych dziedzinach medycyny. Uwzględniają wiele specjalności medycznych i opisują chorych, których te zalecenia dotyczą.

Ocena wagi punktów końcowych

Za punkty końcowe, tzn. skutki zdrowotne, które należy uwzględnić przy podejmowaniu decyzji o zalecaniu albo niezalecaniu przetoczenia składników krwi, zespół ekspertów przyjął:

- a. ryzyko zgonu;
- b. ryzyko ciężkich powikłań zagrażających zdrowiu lub życiu;
- c. poprawę jakości życia;
- d. ustąpienie krwawienia;
- e. możliwość bezpiecznego przeprowadzenia zabiegów operacyjnych lub inwazyjnych badań diagnostycznych;
- f. niepożądane poważne reakcje poprzetoczeniowe.

Według GRADE klasyfikuje się punkty końcowe w skali 1–9, gdzie:

- 7–9 to punkty końcowe krytyczne dla podjęcia decyzji;
- 4–6 to punkty ważne dla podjęcia decyzji;
- 1–3 to punkty końcowe o małej wadze dla podjęcia decyzji o przetoczeniu składników krwi [3, 5].

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

1	2	3	4	5	6	7	8	9
			<ul style="list-style-type: none"> • ustąpienie krwawienia • możliwość bezpiecznego przeprowadzenia zabiegów operacyjnych i/lub inwazyjnych badań diagnostycznych 			<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie • poprawa jakości życia • niepożądane poważne reakcje poprzetoczeniowe • ryzyko ciężkich powikłań zagrażających zdrowiu lub życiu 		

Rycina 1.1. Hierarchia punktów końcowych skuteczności leczenia składnikami krwi.

Oznaczanie siły zalecenia

Siła zalecenia była wynikiem oceny bilansu korzystnych i niekorzystnych skutków porównywanych opcji postępowania, z uwzględnieniem skutków leczniczych, uciążliwości, reakcji poprzetoczeniowych, a także kosztów związanych z leczeniem składnikami krwi. Wyróżniono dwie kategorie zaleceń:

- **Stopień 1** (oznacza: zdecydowanie stosować) – silne zalecenie do stosowania składników krwi i produktów krwiopochodnych. Korzystne efekty zastosowania zalecenia poprawiają stan chorego, zmniejszają uciążliwość dla pracowników służby zdrowia oraz dają oszczędności ekonomiczne i wyraźnie przeważają nad efektami niepożądanymi.
- **Stopień 2** (oznacza: raczej stosować) – słabe zalecenie do stosowania składników krwi i produktów krwiopochodnych. Korzyści prawdopodobnie przeważają nad efektami niekorzystnymi, ale nie jest to pewne. Korzyści i wady prawie się równoważą.

Zespół ekspertów oceniał, czy pożądane efekty stosowania składników krwi lub produktów krwiopochodnych zgodnie z zaleceniami przeważają nad możliwymi skutkami niepożądanymi, a siła zalecenia odzwierciedla poziom przekonania zespołu do tej oceny. Silne zalecenie należy zatem interpretować następująco:

- **w odniesieniu do lekarzy** – u zdecydowanej większości pacjentów, do których się ono odnosi, powinno się to postępowanie zastosować;
- **w odniesieniu do pacjentów** – większość z nich, po uzyskaniu wyczerpujących informacji na temat postępowania, wybrałaby to postępowanie;
- **w odniesieniu do decydentów** – stosowanie danego postępowania może być wskaźnikiem jakości opieki medycznej. Czynniki decydujące o przyznaniu siły zaleceniu przedstawiono w tabeli 1.1. W tabeli 1.3 silne zalecenia zostały sformułowane jako *zalecone*, a słabe jako *sugerowane*.

3

1.1. Klasyfikacja wskazań do stosowania krwi, jej składników i produktów krwiopochodnych

Tabela 1.1. Czynniki decydujące o przyznaniu siły zalecenia

Oceniane czynniki	Wpływ na siłę zalecenia
Jakość danych	Im niższa jakość danych, tym mniej prawdopodobne silne zalecenie
Względne znaczenie ocenianych parametrów	Jeśli wartości i preferencje są bardzo zróżnicowane, silne zalecenie staje się mniej prawdopodobne
Wyjściowe ryzyko wystąpienia ocenianych stanów	Im większe ryzyko, tym większa korzyść
Ryzyko względne obejmujące korzyści, szkody i uciążliwość	Większe względne zmniejszenie ryzyka oraz większy względny wzrost ryzyka szkód czynią silne zalecenie odpowiednio bardziej i mniej prawdopodobnym
Bezwzględna wielkość efektu	Im większe bezwzględne korzyści i szkody, tym odpowiednio większe i mniejsze prawdopodobieństwo silnego zalecenia
Precyzja oszacowania efektów	Im większa precyzja, tym bardziej prawdopodobne silne zalecenie
Koszt	Im większy koszt leczenia, tym mniej prawdopodobne silne zalecenie

Dla sformułowania silnego zalecenia konieczne było 70% głosów ekspertów. Jeśli głosów było mniej, zalecenia interpretowano jako słabe.

Oznaczanie poziomu jakości danych

Przy ocenie jakości danych zwracano uwagę na ogólną metodykę każdego badania (np. badanie z randomizacją vs badanie obserwacyjne), która decyduje o wyjściowej jakości danych i dodatkowo uwzględnia inne czynniki mogące jakość danych obniżyć lub podnieść. W tabeli 1.2 przedstawiono zmodyfikowaną ocenę jakości danych według systemu GRADE.

Tabela 1.2. Ocena jakości danych według systemu GRADE [5] – modyfikacja zespołu

Wyjściowa jakość (kryterium podstawowe – rodzaj badania)	Czynniki mogące obniżyć lub podnieść jakość danych	Ostateczna jakość
4 Wysoka (badania z randomizacją)	<ul style="list-style-type: none"> • ryzyko błędu systematycznego • niezgodność wyników badań • niepewność co do możliwości odniesienia dostępnych danych do sytuacji, której dotyczy zalecenie 	Wysoka
	<ul style="list-style-type: none"> ▼ • nieprecyzyjne oszacowanie efektu leczniczego 	Umiarkowana

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

Tabela 1.2. cd.

Wyjściowa jakość (kryterium podstawowe – rodzaj badania)	Czynniki mogące obniżyć lub podnieść jakość danych	Ostateczna jakość
Niska (badania obserwacyjne)	<ul style="list-style-type: none"> • silny związek między postępowaniem i punktem końcowym • wykazanie zależności skutku od rodzaju stosowanego składnika krwi • wszystkie możliwe czynniki zaktócające zwiększają pewność co do oszacowanego skutku 	Niska Bardzo niska

W przyjętym systemie jakość danych ustalono w następujący sposób:

- A** – wysoka jakość – opiera się na wynikach wystarczająco dużych prospektywnych randomizowanych badań klinicznych;
- B** – średnia jakość – opiera się na wynikach badań z randomizacją o obniżonej jakości lub badań obserwacyjnych o podwyższonej jakości;
- C** – niska jakość – oparta na prawidłowo przeprowadzonych badaniach obserwacyjnych;
- D** – bardzo niska jakość – seria opisów przypadków lub opinia ekspertów.

Jakość danych obniżały takie czynniki jak:

- niska jakość projektu i realizacji dostępnych badań z randomizacją, co wskazywało na duże prawdopodobieństwo błędu systematycznego;
- niespójność danych;
- wyniki nie odnosiły się bezpośrednio do danego pytania klinicznego (odmienne: populacja, interwencja eksperymentalna lub kontrolna, oceniane efekty, porównania pośrednie);
- nieprecyzyjne wyniki;
- duże prawdopodobieństwo tendencyjności publikacji.

W przypadku gdy dana strategia leczenia składnikami krwi i produktami krwio pochodnymi jest od dawna stosowana w klinice i ogólnie przyjęta, uważano, że nie byłoby rozsądne oznaczać ją zaleceniem o niskim poziomie jakości danych tylko dlatego, że w piśmiennictwie brakuje doniesień o zrandomizowanych badaniach lub wykonanie badań nie będzie w przyszłości możliwe ze względu na uwarunkowania etyczne. Przyjęto zatem czynniki, które podnosiły jakość danych.

Tabela 1.3. Klasyfikacja zaleceń do stosowania krwi i jej składników [1]

Siła zalecenia	Jakość danych	Ocena jakości metodologii badań i danych wyjściowych	Ocena ogólna klasyfikacji	Siła dowodu	Implikacje dotyczące przetoczenia
1	A	Randomizowane badanie z grupą kontrolną metodologicznie bez zarzutu, z jednoznaczными wynikami	1A	Silne zalecenie, dotyczy większości chorych	Niezbędne
1	D	Serie przypadków lub opinia ekspertów	1D		
1	B	Randomizowane badania o obniżonej jakości lub badania obserwacyjne; pomimo jednoznacznych wyników badania nie można przyjąć, że uchybienia metodologiczne nie wpłynęły na wyniki	1B	Silne zalecenie, prawdopodobnie dotyczy większości chorych	Niezbędne
1	C	Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej, ale z przekonującymi wynikami	1C	Średnio silne zalecenie, może ulec zmianie wraz z pojawieniem się wiarygodniejszych danych	Należy
2	A	Randomizowane badania z grupą kontrolną bez zastrzeżeń dotyczących metodologii	2A	Średnio silne zalecenie, wskazany może być różny sposób postępowania w zależności od indywidualnego przypadku	
2	D	Brak randomizowanych badań z grupą kontrolną, dane z opisów przypadków	2D	Wskazanie sugerowane, może być różny sposób postępowania w zależności od indywidualnego przypadku	Mozna
2	B	Randomizowane badania z grupą kontrolną, obciążone poważnymi uchybieniami metodologicznymi	2B	Wskazanie sugerowane, może być różny sposób postępowania w zależności od indywidualnego przypadku	Mozna
2	C	Prawidłowo przeprowadzone badania obserwacyjne, doniesienia o przypadkach	2C	Bardzo słabe zalecenie, wskazanie sugerowane, może być różny sposób postępowania w zależności od indywidualnego przypadku	Ewentualnie

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

Były to:

- duży zaobserwowany efekt (dane bezpośrednie, ryzyko względne (*risk ratio*) > 2, bez prawdopodobnych czynników zakłócających) – podniesienie jakości danych o 1 poziom, jeśli w metodologicznie poprawnych badaniach obserwacyjnych wykazano zwiększenie lub zmniejszenie ryzyka wystąpienia punktu końcowego;
- bardzo duży zaobserwowany efekt z ryzykiem względnym > 5 i bez zagrożeń dla wiarygodności badania (podwyższenie o 2 poziomy);
- zależność zaobserwowanego efektu od „dawki” zastosowanego składnika.

Danym, które pochodziły z badań z randomizacją, przypisywało się wyjściowo wysoką jakość, jednak mogły one tracić tę ocenę w razie niedoskonałości w zaplanowaniu lub przeprowadzeniu poszczególnych badań, niespójności lub niedostatecznej precyzji wyników, braku danych bezpośrednich oraz uzasadnionego podejrzenia, że badania publikowano wybiórczo. Dane pośrednie pochodziły na przykład z badań przeprowadzonych w odmiennej populacji, z odmienną interwencją, innymi punktami końcowymi i zależą od związku między wymienionymi czynnikami a konkretnym pytaniem klinicznym. Danym pochodzącym z badań obserwacyjnych wyjściowo przypisywano niski stopień jakości, ale mógł on zostać uznany za wyższy w zależności od wielkości obserwowanego efektu.

Przyjęta klasyfikacja brała pod uwagę szczególnie te sytuacje kliniczne, w których przetoczenie składników krwi musiało być dokładnie rozważone z uwzględnieniem indywidualnego stanu klinicznego chorego.

Dotyczyło to głównie zaleceń sklasyfikowanych jako stopień 2 siły zaleceń, w których przetoczenie składników krwi powinno być stosowane na podstawie obrazu klinicznego chorego, a nie tylko parametrów morfologicznych. Klasyfikację zaleceń do stosowania krwi i jej składników przedstawiono w tabeli 1.3 [1].

Piśmiennictwo

1. German Medical Association: *Cross-sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives*. Executive Committee of the German Medical Association on the recommendation of the Scientific Advisory Board 2009, edycja 4.
2. Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E. i wsp.: *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations*. *BMJ* 2008; 336: 924–926.
3. Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R. i wsp.: *GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes*. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 395–400.

7

1.1. Klasyfikacja wskazań do stosowania krwi, jej składników i produktów krwiopochodnych

4. Guyatt G., Oxman A.D., Aki E.A. i wsp.: *GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables*. J Clin Epidemiol 2011; 64: 383–394.
5. Leśniak W., Bata M.M., Jaeschke R., Brożek J.L.: *Od danych naukowych do praktycznych zaleceń – tworzenie wytycznych według metodologii GRADE*. Pol Arch Med Wew 2015; 125: 26–40.

1.2. Uregulowania prawne, zalecenia WHO i Rady Europy

Krew i jej składniki są substancjami medycznymi pochodzenia ludzkiego. Ze względu na ryzyko związane z ich wykorzystywaniem oraz ograniczone zasoby niezbędny jest szczególny nadzór nad całym procesem pozyskiwania, przetwarzania, badania, magazynowania, wydawania oraz stosowania klinicznego krwi i jej składników.

Zabieg przetoczenia krwi lub jej składnika definiowany jest jako:

” Przetoczenie właściwej jednostki krwi właściwemu biorcy w odpowiednim do tego czasie oraz miejscu i zgodnie z właściwymi zaleceniami. ”

Za optymalne stosowanie krwi i jej składników uważa się takie, które jest: bezpieczne (brak reakcji niepożądanych), skuteczne klinicznie (z korzyścią dla chorego) i produktywne (bez zbędnych przetoczeń).

W Polsce ramy prawne krwiolecznictwa wyznaczają:

1. Ustawa z 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi (Dz. U. z 1998 r. nr 106 poz. 681 z późn. zm.).
2. Ustawa z 20 maja 2016 r. o zmianie ustawy o publicznej służbie krwi (Dz. U. z 2016 r. poz. 823).
3. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z 6 czerwca 2019 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o publicznej służbie krwi (Dz. U. z 2019 r. poz. 1222).

Warunki udzielania świadczeń zdrowotnych z zakresu krwiolecznictwa określają szczegółowo:

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 16 października 2017 r. w sprawie leczenia krwią i jej składnikami w podmiotach leczniczych wykonujących działalność

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

lecniczą w rodzaju stacjonarne i całodobowe świadczenia zdrowotne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2051).

2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 lipca 2019 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie leczenia krwią i jej składnikami w podmiotach leczniczych wykonujących działalność leczniczą w rodzaju stacjonarne i całodobowe świadczenia zdrowotne (Dz. U. z 2019 r. poz. 1441).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 23 marca 2006 r. w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1923).
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 18 marca 2020 r. w sprawie wymagań dobrej praktyki przechowywania i wydawania krwi i jej składników dla banków krwi oraz badań z zakresu immunologii transfuzjologicznej wykonywanych w zakładach leczniczych podmiotów leczniczych innych niż regionalne centra, Wojskowe Centrum lub Centrum MSWiA (Dz. U. MZ z 2020 r. poz. 25).

W związku z członkostwem naszego kraju we Wspólnocie Europejskiej obowiązujące są również przepisy prawa określone w aktach wspólnotowych. Niektórych aspektów krwiolecznictwa (magazynowanie, wydawanie i czuwanie nad bezpieczeństwem krwi i jej składników) dotyczą:

1. Dyrektywa 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z 27 stycznia 1975 r. ustanawiająca normy jakości i bezpiecznego pobierania, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania krwi ludzkiej i składników krwi oraz zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE (Dz. UE L 33 z 8.02.2003).
2. Dyrektywa Komisji 2005/61/WE z 30 września 2005 r. wykonująca dyrektywę 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w zakresie wymogów dotyczących śledzenia losów krwi oraz powiadamiania o poważnych, niepożądanych reakcjach i zdarzeniach (Dz. UE L 256 z 1.10.2005).

Przynależność Polski do Rady Europy zobowiązuje również do stosowania się do zaleceń tej organizacji, które opublikowane są w:

Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components – 20th edition. European Committee (Partial Agreement) on Blood Transfusion (CD-P-TS) 2020.

9

W celu wsparcia swoich krajów członkowskich w organizacji systemu optymalnego stosowania krwi i jej składników Światowa Organizacja Zdrowia opracowała wytyczne:

Recommendations on Developing a National Policy and Guidelines on the Clinical Use of Blood. WHO 2001

oraz materiały szkoleniowe:

The Clinical Use of Blood: Handbook. WHO 2001.

Bardzo pomocnym podręcznikiem dla osób zaangażowanych w krwiolecznictwo (lekarze odpowiedzialni za krwiolecznictwo, lekarze odpowiedzialni za przetoczenia krwi i jej składników, pielęgniarki i położne wykonujące przetoczenia) zawierającym informacje i instrukcje niezbędne do tworzenia i funkcjonowania skutecznego, bezpiecznego i efektywnego krwiolecznictwa w szpitalu jest:

Manual of optimal blood use. Scottish National Blood Transfusion Service 2010, będący efektem projektu współfinansowanego przez Komisję Europejską.

1.3. Słownik terminów składników krwi

Krew pełna konserwowana (KPK) – krew pobrana od jednego dawcy do pojemnika zawierającego płyn konserwujący. Jedna jednostka stanowi 450 ml krwi pełnej ($\pm 10\%$), zmieszanej z 63–70 ml płynu konserwującego. Zawiera wszystkie składniki krwi, z których niektóre zachowują swoje właściwości tylko do 72. godziny przechowywania. W czasie przechowywania dochodzi do obniżenia zdolności przenoszenia tlenu, aktywności hemostatycznej czynników krzepnięcia krwi, rozpadu krwinek płytkowych, powstawania mikrocząstek i uwalniania składników wewnątrzkomórkowych.

Koncentrat krwinek czerwonych (KKCz) – składnik krwi uzyskany z jednej jednostki krwi pełnej po usunięciu z niej większości osocza i płynu konserwującego. Zawiera wszystkie krwinki czerwone obecne w jednej jednostce krwi pełnej oraz – w zależności od warunków wirowania – różną liczbę krwinek płytkowych i białych.

10

Koncentrat krwinek czerwonych z aferezy (KKCz-Af.) – krwinki czerwone otrzymane metodą automatycznej aferezy z krwi jednego dawcy. Koncentrat krwinek czerwonych z aferezy zawiera minimum 40 g hemoglobiny; wartość hematokrytu

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

wynosi 65–75% lub 50–70%, jeżeli krwinki czerwone zawieszono w płynie wzbogacającym.

Koncentrat krwinek czerwonych pozbawiony kożuszka leukocyтарno-platekowego (KKCz bez koż. l.-pł.) – krwinki czerwone uzyskane przez usunięcie z nich frakcji warstwy kożuszka leukocyтарno-platekowego oraz niewielkiej objętości osocza i krwinek czerwonych. Składnik ten zawiera mniejszą liczbę krwinek białych i platekowych w porównaniu z koncentratem krwinek czerwonych zawierających „kożuszek”, co zmniejsza prawdopodobieństwo tworzenia się mikroagregatów podczas przechowywania. Całkowita liczba leukocytów w składniku nie powinna przekraczać $1,2 \times 10^9$.

Koncentrat krwinek czerwonych w roztworze wzbogacającym (KKCz/RW) – krwinki czerwone uzyskane z jednej jednostki krwi pełnej po usunięciu większości osocza i zawieszono w płynie wzbogacającym, który umożliwia przechowywanie składnika przez 42 dni. Objętość roztworu wzbogacającego wynosi od 80 do 110 ml.

Koncentrat krwinek czerwonych w roztworze wzbogacającym, pozbawiony kożuszka leukocyтарno-platekowego (KKCz/RW bez koż. l.-pł.) – krwinki czerwone uzyskane z jednej jednostki krwi pełnej, z której usunięto osocze i kożuszek leukocyтарno-platekowy, a następnie zawieszono w płynie wzbogacającym. Objętość roztworu wzbogacającego wynosi od 80 do 110 ml.

Przemiany koncentrat krwinek czerwonych (PKKCz) – składnik stanowią krwinki czerwone otrzymane z jednej donacji krwi pełnej po usunięciu osocza, przemycie 0,9% roztworem NaCl lub roztworem wzbogacającym (roztwory przemycające).

Ubogoleukocyтарny koncentrat krwinek czerwonych (UKKCz) – koncentrat krwinek pozbawiony większości leukocytów i platek krwi; powinien zawierać mniej niż 1×10^6 krwinek białych.

Ubogoleukocyтарny koncentrat krwinek czerwonych z roztworem wzbogacającym (UKKCz/RW) – koncentrat krwinek uzyskany przez usunięcie większości leukocytów i platek krwi z jednej jednostki KKCz z roztworem wzbogacającym; powinien zawierać mniej niż 1×10^6 krwinek białych.

Mrożony koncentrat krwinek czerwonych (MKKCz) – koncentrat krwinek czerwonych otrzymany z jednej jednostki krwi pełnej i zamrożony po dodaniu płynu

krioochronnego. Do użytku klinicznego stosowany po rozmrożeniu i przemyciu w izotonicznym roztworze NaCl.

Napromieniowany koncentrat krwinek czerwonych (NKKCz) – koncentrat krwinek czerwonych otrzymany z jednej jednostki krwi pełnej i poddany działaniu 25–50 Gy dawki promieniowania jonizującego.

Koncentrat krwinek płytkowych (KKP) – płytki krwi otrzymane z jednej jednostki krwi pełnej. Pojedyncze jednostki koncentratu krwinek płytkowych mogą być połączone w jeden preparat bezpośrednio przed wydaniem.

Zlewany koncentrat krwinek płytkowych (Zl. KKP) – płytki krwi otrzymane od kilku dawców i połączone w jednym pojemniku. Zazwyczaj zlewany koncentrat krwinek płytkowych składa się z 4–8 pojedynczych jednostek płytek krwi.

Koncentrat krwinek płytkowych z aferezy (KKP-Af.) – płytki krwi otrzymane przy użyciu separatora komórkowego od jednego dawcy. Standardowy preparat koncentratu krwinek płytkowych otrzymany metodą aferezy odpowiada 5 pojedynczym jednostkom płytek krwi otrzymanych z krwi pełnej.

Ubogoleukocytarny koncentrat krwinek płytkowych (UKKP) – składnik krwi uzyskany przez usunięcie większości leukocytów z koncentratu krwinek płytkowych zlewanego lub z aferezy. Nie powinien zawierać więcej niż 1×10^6 krwinek białych.

Mrożony koncentrat krwinek płytkowych (MKKP) – koncentrat krwinek płytkowych zlewany lub z aferezy zamrożony po dodaniu płynu krioochronnego. Przed użyciem płytki krwi są rozmrażane, przemywane i zawieszane w rozmrożonym osoczu zgodnym grupowo lub w płynie wzbogacającym.

Rekonstruowany koncentrat krwinek płytkowych (RKKP) – jest to składnik zawierający krwinki płytkowe zawieszane w osoczu zgodnym grupowo z biorcą lub osoczu grupy AB.

12

Przemywany koncentrat krwinek płytkowych (PKKP) – składnik stanowią krwinki płytkowe zlewane lub z aferezy, pozbawione osocza, przemyte i zawieszane w 0,9% roztworze NaCl, innym roztworze izotonicznym lub płynie wzbogacającym.

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

Napromieniowany koncentrat krwinek płytkowych (NKKP) – koncentrat krwinek płytkowych zlewany lub z aferezy poddany działaniu 25–50 Gy dawki promieniowania jonizującego.

Zlewany koncentrat krwinek płytkowych w roztworze wzbogacającym (Zl. KKP/RW) – krwinki płytkowe uzyskane z krwi pełnej połączone w jednym pojemniku, zawieszono w mieszaninie osocza i płynie wzbogacającym.

Koncentrat krwinek płytkowych po redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych (Zl. KKP inaktyw.; KKP-Af. inaktyw.) – koncentrat krwinek płytkowych zlewany lub z aferezy poddany procedurze inaktywacji czynników patologicznych przenoszonych przez krew.

Koncentrat granulocytarny (KG) – składnik ten stanowią granulocyty zawieszono w osoczu. Otrzymywane są one metodą aferezy automatycznej od jednego dawcy po odpowiednim przygotowaniu go czynnikami stymulującymi: glikokortykosterydami lub granulocytarnym czynnikiem wzrostu (G-CSF). Stymulacja dawcy możliwa jest tylko w wyjątkowych sytuacjach i wymaga zgody dawcy oraz komisji etycznych. Składnik powinien zawierać nie mniej niż $1,2 \times 10^{10}$ granulocytów.

Osocze świeżo mrożone (FFP) – płynna część krwi otrzymana z jednej jednostki krwi pełnej, a następnie zamrożona w czasie, który umożliwia utrzymanie funkcji labilnych czynników krzepnięcia. Osocze otrzymane z krwi pełnej stanowi jednostkę składnika o objętości ok. 200 ml. Przed stosowaniem klinicznym osocze jest rozmrażane w temperaturze 37°C.

Osocze świeżo mrożone, z aferezy (FFP-Af.) – płynna część krwi otrzymana metodą automatycznej aferezy, a następnie zamrożona w czasie, który umożliwia utrzymanie funkcji labilnych czynników krzepnięcia. Objętość składnika otrzymanego metodą aferezy jest wielokrotnością jednostki. Przed stosowaniem klinicznym osocze jest rozmrażane w temperaturze 37°C.

Osocze świeżo mrożone po karencji – osocze uzyskane z krwi pełnej lub metodą automatycznej aferezy poddane okresowej karencji. Karencjonowanie polega na przetrzymaniu osocza przez 16 tygodni od pobrania i obserwowaniu w tym czasie wyników badań markerów wirusowych dawcy, z którego krwi otrzymano składnik.

13

Za karencjonowane uznaje się osocze pochodzące z krwi dawcy, u którego kolejne wykonane badania dały wynik ujemny.

Osocze świeżo mrożone po redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych (FFP inaktyw.; FFP-Af. inaktyw.) – osocze uzyskane z krwi pełnej lub metodą automatycznej aferezy poddane procedurze inaktywacji czynników patologicznych przenoszonych przez krew.

Krioprecypitat – frakcja krioglobulin uzyskanych z jednej jednostki osocza świeżo mrożonego, zagęszczona do objętości 20–30 ml. Zawiera większość stężenia czynnika VIII, czynnika von Willebranda, fibrynogenu, czynnika XIII i fibronektyny obecnych w świeżo pobranej krwi lub osoczu.

Piśmiennictwo

1. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 6 marca 2019 r. w sprawie wymagań dobrej praktyki pobierania krwi i jej składników, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania i transportu dla jednostek organizacyjnych publicznej służby krwi (Dz. U. MZ z 2019 r. poz. 25).

1.4. Gospodarka krwią i jej składnikami w szpitalach

Leczenie składnikami krwi i produktami krwiopochodnymi daje lekarzowi duży wybór możliwości terapeutycznych. Zwiększają one jednak ryzyko podjęcia niewłaściwej decyzji. Ponadto każdy zabieg przetoczenia niesie za sobą ryzyko wystąpienia poprzetoczeniowych reakcji niepożądanych, dlatego leczenie składnikami krwi powinno być prowadzone w taki sposób, aby osiągnąć maksymalny skutek terapeutyczny przy minimalnym ryzyku.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania krwi i jej składników są w znacznym stopniu zależne od prawidłowej organizacji krwiolecznictwa w szpitalu. Niezbędnymi jej ogniwami są:

- a. komitet transfuzjologiczny;
- b. lekarz odpowiedzialny za gospodarkę krwią (za krwiolecznictwo);
- c. bank krwi i jej składników;
- d. pracownia immunologii transfuzjologicznej;
- e. lekarze;
- f. pielęgniarki/położne;
- g. dokumentacja.

14

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

1.4.1. Komitet transfuzjologiczny

Komitet transfuzjologiczny powoływany jest w podmiocie leczniczym, w którym w przynajmniej czterech oddziałach przetacza się krew i jej składniki. W przypadku sporadycznego przetwarzania składników krwi lub w szpitalach jednoprofilowych nadzór może pełnić tylko lekarz odpowiedzialny za gospodarkę krwią i jej składnikami (krwiolecznictwo). W skład komitetu transfuzjologicznego wchodzi osoby kierujące oddziałami lub ich zastępcy, lekarz odpowiedzialny za gospodarkę krwią (krwiolecznictwo), anestezjolog, kierownik pracowni immunologii transfuzjologicznej, kierownik banku oraz przedstawiciel pielęgniarek i położnych.

Do zadań komitetu transfuzjologicznego należą:

- okresowa ocena wskazań do przetoczenia i wyboru właściwego składnika;
- analiza zużycia krwi i jej składników oraz produktów krwiopochodnych;
- nadzór nad działaniami związanymi z leczeniem krwią oraz nadzór nad związaną z tym dokumentacją;
- ocena stosowanej metodyki przetoczeń;
- analiza każdej niepożądanego reakcji poprzetoczeniowej oraz każdego niepożądanego zdarzenia wraz z oceną postępowania;
- analiza raportów o niepożądanych zdarzeniach i reakcjach związanych z przetoczeniem, a w szczególności o błędach i wypadkach;
- opracowanie wewnętrznego programu kształcenia lekarzy i pielęgniarek (położnych) w dziedzinie leczenia krwią i jej składnikami oraz nadzór nad jego realizacją;
- udział w planowaniu zaopatrzenia w krew i jej składniki oraz w rocznej sprawozdawczości dotyczącej ich zużycia.

1.4.2. Lekarz odpowiedzialny za gospodarkę krwią w szpitalu (krwiolecznictwo)

Lekarz odpowiedzialny za gospodarkę krwią w szpitalu (krwiolecznictwo) powinien mieć odpowiednią wiedzę i doświadczenie w stosowaniu krwi i jej składników. Powinien nie rzadziej niż raz na 4 lata uczestniczyć w szkoleniach organizowanych przez jednostkę publicznej służby krwi. Pożądane jest, by był to specjalista transfuzjologii klinicznej. W szpitalach, gdzie nie zatrudniają takiego specjalisty, może być to lekarz specjalności, w której użycie krwi i jej składników do celów leczniczych jest szeroko stosowane, na przykład w chirurgii, hematologii lub anestezjologii i intensywnej terapii, onkologii klinicznej, chorób wewnętrznych.

15

Do obowiązków lekarza odpowiedzialnego za gospodarkę krwią w szpitalu (krwiolecznictwo) należy:

- nadzór nad krwiolecznictwem w oddziałach szpitalnych;
- planowanie zaopatrzenia szpitala w krew i jej składniki;
- kierowanie bankiem krwi, jeśli nie powierzono tej funkcji innej osobie lub kierownikowi pracowni immunologii transfuzjologicznej;
- zapewnienie przestrzegania Standardowych Procedur Operacyjnych;
- organizacja wewnętrznych szkoleń lekarzy i pielęgniarek lub położnych;
- przekazywanie do jednostki publicznej służby krwi raportów o niepożądanych reakcjach i zdarzeniach;
- sprawozdawczość w zakresie krwiolecznictwa.

1.4.3. Lekarz zlecający przetoczenie

Lekarz zlecający przetoczenie krwi lub jej składnika odpowiada za całość zabiegu przetoczenia, a w szczególności jest zobowiązany do:

- ustalenia wskazań do przetoczenia krwi lub jej składnika;
- wypełnienia i złożenia zamówienia na krew lub jej składnik;
- poinformowania chorego o ryzyku i korzyściach przetoczenia;
- prowadzenia dokumentacji przeprowadzonego przetoczenia;
- uzyskania zgody pacjenta na przetoczenie krwi lub jej składników;
- uzyskania pisemnego oświadczenia od pacjenta o odmowie przetoczenia krwi lub jej składników;
- identyfikacji biorcy i kontroli dokumentacji przed przetoczeniem;
- makroskopowej oceny pojemnika z zawartym w nim składnikiem krwi pod kątem uszkodzeń pojemnika, obecności skrzepów, strąków, zmętnienia, hemolizy;
- sporządzania raportów o wszelkich niepożądanych zdarzeniach i reakcjach, a w szczególności o błędach i wypadkach związanych z przetoczeniem.

1.4.4. Pielęgniarka oddziałowa/koordynująca

Pielęgniarka oddziałowa/koordynująca jest odpowiedzialna za:

- prowadzenie ewidencji osób uprawnionych do przetaczania krwi i jej składników. W każdym szpitalu powinna znajdować się lista pielęgniarek lub położnych uprawnionych do wykonywania zabiegów przetaczania i czynności z tym związanych;

16

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

- zapewnienie na każdym dyżurze co najmniej jednej osoby posiadającej uprawnienia do przetaczania krwi i jej składników.

1.4.5. Pielęgniarka/położna

Pielęgniarka/położna najczęściej osobiście wykonuje przetoczenie krwi i jej składników, musi jednak posiadać stosowne uprawnienia nadawane po szkoleniu odbytym w jednostce publicznej służby krwi. Ważność tych uprawnień wynosi 4 lata.

Podstawowymi obowiązkami pielęgniarki/położnej, związanymi z przetoczeniem krwi i jej składników, są:

- pobranie od chorego próbek krwi w celu wykonania badania grupy krwi i/lub próby zgodności oraz próbek niezbędnych do wyjaśnienia przyczyn reakcji niepożądaney;
- przekazanie do banku krwi podpisanego przez lekarza zapotrzebowania na krew lub jej składnik;
- potwierdzenie zgodności krwi lub jej składnika z biorcą;
- identyfikacja biorcy i kontrola dokumentacji przed przetoczeniem;
- przetoczenie krwi lub jej składnika;
- obserwacja chorego w trakcie i po przetoczeniu;
- prawidłowe udokumentowanie zabiegu przetoczenia;
- informowanie lekarza o objawach występujących w trakcie i po przetoczeniu, mogących świadczyć o wystąpieniu niepożądaney reakcji lub zdarzenia;
- podjęcie odpowiednich czynności, jeśli wystąpi reakcja niepożądana.

Punktami krytycznymi warunkującymi prawidłowy przebieg przetoczenia składnika krwi są: słuszność decyzji o przetoczeniu składnika krwi, prawidłowa identyfikacja biorcy przed pobraniem próbek krwi, pobranie od chorego próbek krwi w celu wykonania oznaczenia grupy krwi i próby zgodności serologicznej, prawidłowa identyfikacja biorcy i kontrola dokumentów przed przetoczeniem oraz obserwacja chorego. Informacje o wykonaniu przetoczenia krwi i ewentualnie niepożądanych zdarzeniach poprzetoczeniowych powinny znaleźć się w historii choroby, książce transfuzyjnej i karcie informacyjnej leczenia szpitalnego oraz w księdze raportów pielęgniarskich.

1.4.6. Pracownia immunologii transfuzjologicznej

Pracownia immunologii transfuzjologicznej w strukturze szpitala może działać jako:

- samodzielna jednostka;

- wydzielona pracownia, wchodząca w skład laboratorium analitycznego;
- samodzielna jednostka, połączona z bankiem krwi;
- wydzielona pracownia, wchodząca w skład laboratorium analitycznego, połączona z bankiem krwi.

Kierownikiem pracowni immunologii transfuzjologicznej jest diagnosta laboratoryjny posiadający tytuł specjalisty laboratoryjnej transfuzjologii medycznej.

Merytoryczny nadzór nad bankiem krwi i pracownią immunologii transfuzjologicznej pełni jednostka publicznej służby krwi.

1.4.7. Szpitalny bank krwi

Kierownikiem banku krwi jest lekarz odpowiedzialny za gospodarkę krwią lub kierownik pracowni immunologii transfuzjologicznej. Bank krwi może być połączony z pracownią immunologii transfuzjologicznej lub stanowić jednostkę niezależną.

Do zadań banku krwi należą w szczególności:

- składanie zamówień na krew i jej składniki w jednostce publicznej służby krwi;
- odbiór krwi i jej składników z jednostki publicznej służby krwi;
- przechowywanie krwi i jej składników;
- wydawanie krwi i jej składników wraz z wynikiem próby zgodności lub kartą zgodności do oddziałów szpitalnych;
- prowadzenie dokumentacji związanej z przyjmowaniem, magazynowaniem i wydawaniem krwi i jej składników;
- prowadzenie sprawozdawczości zużycia krwi i jej składników.

Karta zgodności krwi lub jej składnika może być wprowadzona i wystawiona dla wydawanych do oddziałów szpitalnych jednostek składnika, dla których nie została wykonana próba zgodności (np.: osocze, płytki krwi). Karta zgodności zawiera imię i nazwisko biorcy, rodzaj składnika, numery donacji oraz informację o grupie krwi biorcy i wydawanego składnika.

Dokumentacja związana z przyjmowaniem, magazynowaniem i wydawaniem krwi i jej składników powinna zawierać co najmniej następujące dane:

- daty i godziny przychodu i rozchodu krwi oraz jej składników;
- nazwy, numery donacji, grupę krwi, liczbę, datę pobrania, datę ważności krwi i jej składników;

18

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

- dane osób dokonujących wpisu do dokumentacji;
- dane dostawcy i odbiorcy krwi i jej składników;
- dane biorcy krwi lub jej składnika;
- rejestr temperatury urządzeń służących do magazynowania krwi i jej składników.

1.4.8. Zapewnienie jakości

Wszystkie czynności powiązane z przyjmowaniem, magazynowaniem, wydawaniem, reklamacją, ze zwrotem krwi i jej składników, z postępowaniem dotyczącym wystąpienia związanych z przetoczeniem niepożądanych reakcji lub zdarzeń, pobieraniem próbek krwi od pacjenta, wykonywaniem badań z zakresu immunologii transfuzjologicznej, dokumentowaniem wykonanych czynności, walidacją procesów, kwalifikacją i serwisem urządzeń, ze szkoleniem personelu – powinny być opisane w postaci standardowych procedur operacyjnych. Standardowa Procedura Operacyjna (SOP) to dokument opisujący obowiązujący tryb działania, sposób wykonywania różnych operacji lub czynności. Celami, którym służy opracowanie SOP, są:

- dostarczenie pracownikom szczegółowych, pisemnych wytycznych dotyczących wykonania wszystkich ważnych operacji lub czynności;
- zapewnienie standaryzacji typowych, rutynowych działań i operacji;
- określenie personalnej odpowiedzialności za ich wykonanie;
- określenie sposobu interpretacji i dokumentacji uzyskanych wyników lub wykonanych czynności.

SOP przygotowuje ordynator oddziału w porozumieniu z lekarzem odpowiedzialnym za gospodarkę krwią w szpitalu. SOP zatwierdza dyrektor szpitala.

Aparatura i sprzęt stosowany w szpitalnych bankach krwi i pracowniach immunologii transfuzjologicznej oraz oddziałach szpitalnych powinny być poddawane kwalifikacji i/lub kalibracji przed rozpoczęciem użytkowania oraz ponownej kwalifikacji – raz w roku. Kwalifikacja powinna być przeprowadzana po naprawie lub po modyfikacji systemu pracy. Odstępów czasu między przeglądami oraz kwalifikacją muszą być określone dla każdego sprzętu z osobna. Dodatkowo należy zwalidować procesy wykonywane przy użyciu tej aparatury lub sprzętu. Trzeba sporządzić procedury awaryjne, opisujące postępowanie w przypadku wadliwej pracy aparatury, sprzętu lub odczynnika. Wszelkie modyfikacje, usprawnienia i zmiany procesów

oraz sprzętu muszą być przeprowadzane przez zmianę procedur zarządzania w szpitalu. Wynik każdej zmiany procesu lub sprzętu należy sprecyzować. Każda seria odczynników powinna być kwalifikowana przed jej przekazaniem do stosowania oraz okresowo kontrolowana. W pracowni immunologii transfuzjologicznej powinny być stosowane odczynniki oraz materiały od zatwierdzonych dostawców, którzy spełniają udokumentowane wymagania i specyfikacje.

1.4.9. Zamówienie krwi lub jej składnika

Lekarz wypisuje zamówienie indywidualne na krew lub jej składniki grupy zgodnej z grupą krwi pacjenta – na podstawie wyniku badania grupy krwi pacjenta, informacji dotyczących poprzednich przetoczeń oraz szczególnych wskazań dotyczących składnika krwi. Przetoczenia może dokonać tylko na podstawie potwierdzonego wyniku badania grupy i po uzyskaniu zgody biorcy. Potwierdzonymi wynikami grupy krwi są:

- wynik z pracowni immunologii transfuzjologicznej (oparty na dwóch niezależnych badaniach);
- karta identyfikacyjna grupy krwi;
- wpis w legitymacji służbowej żołnierzy zawodowych.

Jeśli brakuje wyniku z dwukrotnego oznaczenia grupy krwi, lekarz zleca wykonanie kolejnego oznaczenia grupy krwi przed wydaniem składnika krwi. W przypadku koncentratu krwinek czerwonych, krwi pełnej, koncentratu granulocytarnego oznaczenie grupy krwi może być wykonane przy próbie zgodności serologicznej. W sytuacji bezpośredniego zagrożenia życia lekarz może podjąć decyzję o przetoczeniu KKCz albo KPK zgodnych w układzie ABO i RhD przed wykonaniem próby zgodności na podstawie potwierdzonego wyniku grupy krwi. Jeżeli brakuje czasu na wykonanie oznaczenia grupy krwi lub wynik grupy krwi jest niepotwierdzony, lekarz decyduje o przetoczeniu osocza grupy AB, koncentratu krwinek płytkowych (KKP) rekonstruowanego grupy O zawieszony w osoczu AB lub w roztworze wzbogacającym albo KKP grupy AB oraz KKCz grupy O. Jeżeli biorcą jest pacjent z aloprzeciwciałami anti-D, dziewczynka oraz kobieta w wieku rozrodczym, przetoczony powinien być KKCz grupy O RhD ujemny, K ujemny (u pacjentki, u której nie wykryto lub nie badano antygeny K). Przy braku KKCz O RhD ujemnego, dopuszcza się przetoczenie KKCz grupy O RhD dodatni.

20

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

1.4.10. Pobranie i opisanie próbki krwi

Pobiera się co najmniej 8 ml (dorosły) lub 2–5 ml (dzieci) krwi żyłnej. Bezpośrednio po pobraniu krwi, w obecności chorego i na podstawie uzyskanych od niego danych, wpisuje się na etykiecie probówek:

- nazwisko i imię (drukowanymi literami);
- datę urodzenia chorego lub PESEL;
- datę i godzinę pobrania krwi.

Jeżeli uzyskanie danych od chorego nie jest możliwe, należy je przepisać z historii choroby, dokumentu tożsamości lub identyfikatora.

W przypadku braku możliwości uzyskania danych pacjenta należy na etykiecie i na skierowaniu na badania wpisać symbol NN, płeć oraz numer z identyfikatora lub numer księgi głównej. Po pobraniu krwi osoba pobierająca sprawdza, czy dane pacjenta są zgodne z danymi na etykiecie probówki i składa na skierowaniu czytelny podpis.

1.4.11. Identyfikacja chorego przed przetoczeniem

Kontrola zgodności biorcy z każdą jednostką krwi lub jej składnika do przetoczenia przeprowadzana jest w obecności chorego i składa się z następujących czynności:

- Identyfikacja chorego – porównanie jego imienia i nazwiska, daty urodzenia lub numeru PESEL i grupy krwi z danymi określonymi na formularzu zawierającym wynik próby zgodności lub na karcie zgodności. Dane te porównuje się w bezpośredniej rozmowie z biorcą lub, jeśli to niemożliwe, z danymi zawartymi w historii chorego.
- Identyfikacja pacjenta opisanego symbolem NN, symbolem płci oraz porównanie przypisanego numeru księgi głównej lub niepowtarzalnego numeru identyfikacyjnego pacjenta z danymi zawartymi w wyniku grupy krwi lub wyniku próby zgodności.
- Porównanie wyników grupy krwi na formularzu z grupą krwi na etykiecie pojemnika.
- Porównanie numeru krwi lub jej składnika na pojemniku z numerem na formularzu zawierającym wynik próby zgodności lub na karcie zgodności.
- Sprawdzenie, czy jednostka krwi lub jej składnika została przygotowana zgodnie ze specjalnymi zaleceniami wpisanymi na zamówieniu na krew i jej składniki.
- Sprawdzenie daty ważności składnika.

- Porównanie wyniku grupy krwi pacjenta z grupą krwi na etykiecie składnika – w przypadku przetaczania KKP, osocza lub krioprecypitatu.

Lekarz lub uprawniona do tego pielęgniarka/położna, którzy dokonali oceny zgodności krwi lub jej składnika z biorcą, składają swój podpis na formularzu, zawierającym wynik próby zgodności, lub na karcie zgodności.

Godzinę rozpoczęcia przetoczenia zawartości każdego pojemnika należy wpisać w książce transfuzyjnej, na formularzu zawierającym wynik próby zgodności lub na karcie zgodności, w protokole znieczulenia ogólnego, a na oddziale intensywnej opieki medycznej w karcie obserwacji.

1.4.12. Stwierdzenie rozbieżności

W przypadku rozbieżności wykrytych podczas kontroli zgodności krwi lub jej składnika z danymi biorcy:

- nie przetacza się tej jednostki krwi lub składnika;
- składnik zwraca się bankowi krwi wraz z informacją o przyczynie zwrotu oraz z protokołem i wynikiem próby zgodności serologicznej lub karty zgodności;
- blokuje się składnik przed ponownym dopuszczeniem do użytku (o możliwości ponownego wydania krwi lub jej składnika decyduje kierownik banku krwi lub osoba przez niego upoważniona).

Stwierdzenie rozbieżności wymaga sporządzenia raportu.

Pełnowartościowa krew i jej składniki wydane do oddziału szpitalnego nie podlegają zwrotom do jednostki publicznej służby krwi, chyba że dyrektor tej jednostki wyrazi na to zgodę. Zgoda może być udzielona tylko wtedy, gdy krew i jej składniki były transportowane i przechowywane we właściwy sposób, przy zachowaniu odpowiedniej i prawidłowo kontrolowanej temperatury oraz przy użyciu kwalifikowanego sprzętu chłodniczego i po walidacji procesu. Wszystkie wyżej wymienione warunki muszą być określone w SOP-ach, a ich spełnienie udokumentowane.

22

1.4.13. Zasady przetaczania składników krwi

- Przetoczenie krwi lub jej składnika wymaga uzyskania przynajmniej ustnej zgody biorcy. Brak zgody wymaga pisemnego oświadczenia chorego.

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

- Przetoczenie krwi lub jej składnika, z wyjątkiem koncentratu krwinek płytkowych (KKP), osocza i krioprecypitatu, pobranych z banku krwi, należy rozpocząć nie później niż w ciągu 30 minut od ich dostarczenia.
- Przetoczenie KKP, KG, rozmrożonego osocza i krioprecypitatu należy rozpocząć niezwłocznie po ich otrzymaniu.
- Z banku krwi w przypadku przetoczenia kilku jednostek powinno się sukcesywnie pobierać pojedyncze jednostki krwi i jej składników, z wyjątkiem masywnych transfuzji i przetoczenia krioprecypitatu.
- W wyjątkowych przypadkach, jeżeli przewiduje się dłuższy czas do rozpoczęcia przetoczenia, krew należy przechowywać w przeznaczonej wyłącznie do tego celu lodówce, po zwalidowaniu procesu przechowywania, w temperaturze od 2 do 6°C. Temperaturę w lodówce należy sprawdzać i zapisywać nie rzadziej niż co 8 godzin.
- Składniki krwi przetacza się za pomocą jednorazowych sterylnych zestawów przeznaczonych do przetoczeń, wyposażonych w standardowy filtr o średnicy porów 170 µm.
- Szybkość przetaczania musi być dostosowana do indywidualnych uwarunkowań chorego, u dorosłych jest to zwykle ok. 60 kropli na minutę, u dzieci 10–20 ml/kg mc./2 godz.

Chorzy z głęboką niedokrwistością, ale stabilni krążeniowo mogą otrzymać 4 jednostki koncentratu krwinek czerwonych (ok. 1000 ml) w ciągu 3–4 godzin. U chorych z niewydolnością serca i/lub nerek, bez objawowego krwawienia, objętość składnika krwi przetoczonego w jednostce czasu powinna być ograniczona, ze względu na możliwe przeciążenie krążenia.

- Nie można przetaczać koncentratu krwinek płytkowych (KKP) i płynów infuzyjnych przez zestaw uprzednio użyty do przetaczania krwi pełnej (KPK) lub koncentratu krwinek czerwonych (KKCz).
- Jeżeli składnik krwi jest podawany strzykawką, należy zastosować specjalny filtr.
- Z zasady powinno się przetaczać krew i jej składniki do osobnego wkłucia do żyły obwodowej. Jeżeli jest to niemożliwe, można do przetoczenia użyć linii centralnej. Jeżeli przez linię centralną podawane były leki lub płyny infuzyjne, to przed przetoczeniem krwi lub jej składnika linię centralną należy dokładnie wypłukać.
- Jeżeli do przetoczenia stosowana jest pompa infuzyjna, to musi mieć ona atest i wskazówki producenta, jak należy ją stosować w przypadku składników krwi.

- Ogrzewanie krwi można przeprowadzać wyłącznie w specjalistycznym urządzeniu zaopatrzone w termometr i system alarmowy.

Ogrzewanie krwi zaleca się w przypadku:

- dorosłych – jeżeli szybkość przetoczenia przekracza 50 ml/min;
- dzieci – jeżeli szybkość przetoczenia przekracza 15 ml/min;
- noworodków – w przypadku przetoczenia wymiennego;
- biorców z klinicznie znaczącymi przeciwciałami typu zimnego.

UWAGA!

Nie wolno:

- dodawać produktów leczniczych do przetaczanej krwi;
- przetaczać jednej jednostki krwi pełnej lub KKCz dłużej niż 4 godziny, a jednej jednostki KKP lub osocza lub krioprecypitatu – dłużej niż 30 minut;
- po odłączeniu ponownie podłączać choremu tego samego zestawu do przetoczeń lub składnika krwi;
- przetaczać przez jeden zestaw do przetoczeń więcej niż jedną jednostkę krwi pełnej lub KKCz;
- przetaczać jednocześnie przez tę samą linię centralną krwi lub jej składników i leków albo płynów infuzyjnych;
- powtórnie używać zestawu do przetaczania, jeżeli przetaczanie jednej jednostki krwi pełnej lub KKCz trwało 4 godziny;
- po zakończonym przetoczeniu używać zestawu do podawania płynów infuzyjnych;
- niez użytę w całości składnika krwi przetaczać innemu choremu.

1.4.14. Obserwacja zabiegu przetoczenia krwi i jej składników

Lekarz odpowiedzialny za przetoczenie powinien być obecny podczas rozpoczęcia przetoczenia zawartości każdego pojemnika z krwią lub jej składnikiem.

Lekarz lub wyznaczona przez niego pielęgniarka/położna są obowiązani do obserwacji chorego podczas przetoczenia.

Przed przetoczeniem należy dokonać pomiaru i rejestracji ciepłoty ciała, tętna i ciśnienia tętniczego krwi.

24

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

Po 15 minutach od rozpoczęcia przetaczania kolejnej jednostki krwi lub jej składnika należy dokonać pomiaru i rejestracji ciepłoty ciała i tętna. Wykonane pomiary trzeba udokumentować. Chorego należy pouczyć o konieczności niezwłocznego zgłoszenia każdego niepokojącego objawu, a w szczególności dreszczy, wysypki, zaczerwienienia skóry, duszności, bólu kończyn lub okolicy lędźwiowej.

W przypadku chorych, którzy są nieprzytomni, pogorszenie stanu ogólnego pacjenta, w szczególności w ciągu 15–20 minut od rozpoczęcia przetaczania każdej jednostki składnika krwi, może być objawem niepożądanego reakcji poprzetoczeniowej.

U tych chorych spadek ciśnienia tętniczego, nieuzasadnione krwawienie, będące następstwem rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, hemoglobinuria lub oliguria mogą być pierwszym objawem ostrej hemolitycznej reakcji poprzetoczeniowej.

1.4.15. Niepożądana reakcja poprzetoczeniowa

Jeżeli wystąpią objawy sugerujące niepożądaną reakcję poprzetoczeniową, należy niezwłocznie przeprowadzić pomiar ciepłoty ciała, tętna i ciśnienia tętniczego krwi.

Jeśli wyniki tych pomiarów oraz towarzyszące im objawy wskazują na ostrą niepożądaną reakcję poprzetoczeniową, należy niezwłocznie przerwać przetaczanie i wdrożyć stosowne postępowanie, opisane w SOP i instrukcji.

1.4.16. Postępowanie po przetoczeniu

Po przetoczeniu pojemnik z resztkami składnika krwi i cały zestaw do przetaczania krwi lub jej składników należy włożyć do osobnego worka na odpady medyczne i przechowywać przez 3 dni, w temperaturze 2–6°C, w specjalnie do tego przeznaczonych chłodziarce. Pacjentowi należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi, tętna i ciepłoty ciała.

Chorego trzeba obserwować przez 24 godziny po zakończeniu przetoczenia. Pacjent, któremu przetoczono krew lub jej składniki, może być wypisany z podmiotu leczniczego po okresie krótszym niż 24 godziny tylko na własne żądanie. Personel medyczny powinien pouczyć pacjenta o ewentualnych reakcjach niepożądanych i konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do szpitala.

1.4.17. Zasady przetaczania składników krwi w przypadku pilnego przetoczenia

1.4.17.1. Koncentrat krwinek czerwonych

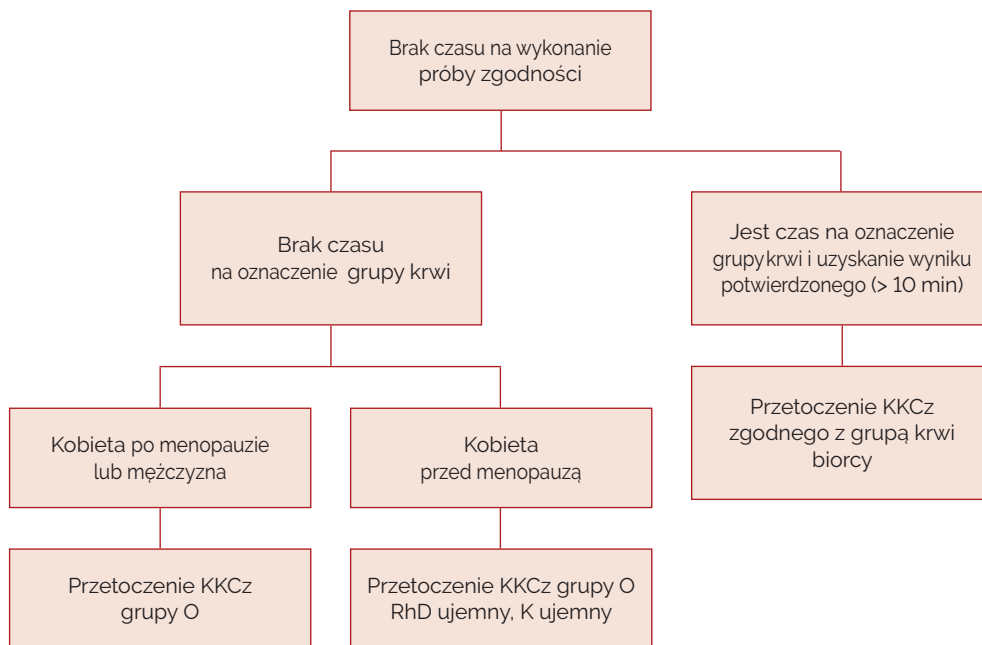
W przypadku bezpośredniego zagrożenia życia chorego i konieczności natychmiastowego przetoczenia lekarz może podjąć decyzję o przetoczeniu koncentratu krwinek

czerwonych przed wykonaniem próby zgodności serologicznej. W tym celu należy wypełnić formularz skierowania na krew do pilnej transfuzji. Pilne przetoczenie nie zwalnia z obowiązku wykonania próby zgodności.

Jeżeli lekarz dysponuje potwierdzonym wynikiem grupy krwi, to do pilnego przetoczenia dobiera się KKCz i inne składniki krwi jednoimienne lub, przy braku jednoimiennych, zgodne z grupą krwi biorcy. Przy braku potwierdzonego wyniku grupy krwi do czasu jego uzyskania do pilnego przetoczenia dobiera się:

- a. koncentrat krwinek czerwonych grupy O;
- b. w przypadku pacjentów z aloprzeciwciałami anti-D, dziewczynek oraz kobiet w wieku rozrodczym – KKCz grupy O RhD ujemny, K ujemny – jeżeli u pacjentki nie wykryto lub nie badano antygenu K, ale przy braku KKCz O RhD ujemny, K ujemny, a także w przypadku pacjentów bez przeciwciał anti-D lub anti-K, dopuszcza się przetoczenie KKCz grupy O RhD dodatni.

Ze względu na ograniczone zasoby KKCz grupy O RhD ujemny należy dążyć do jak najszybszego uzyskania potwierdzonego wyniku grupy krwi i przetaczać KKCz jednoimienne lub zgodny z biorcą – według algorytmu przedstawionego na rycinie 1.2.



Rycina 1.2. Algorytm doboru koncentratu krwinek czerwonych do pilnego przetoczenia.

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

1.4.17.2. Osocze, krioprecypitat, koncentrat krwinek płytkowych

W przypadku pilnego przetoczenia i braku osocza/krioprecypitatu/koncentratu krwinek płytkowych jednoimiennych z grupą krwi biorcy – lekarz podejmuje decyzję o przetoczeniu:

- a. osocza/krioprecypitatu grupy AB;
- b. koncentratu krwinek płytkowych rekonstruowanego grupy O zawieszonego w osoczu AB lub roztworze wzbogacającym albo KKP grupy AB.

1.4.18. Dopuszczenie do przetoczenia krwinek czerwonych/płytkowych różnoimiennych w układzie ABO z grupą krwi biorcy

Dopuszcza się przetaczanie KKCz grupy O chorym innej grupy krwi w przypadku niedokrwistości wymagającej przetoczeń w następujących okolicznościach:

- a. brak zgodnej krwi jednoimiennej dla biorcy z obecnymi aloprzeciwciałami odpornościowymi;
- b. bardzo słaba ekspresja antygeny A lub B albo trudności w oznaczeniu grupy w układzie ABO;
- c. brak krwi RhD ujemnej i jednocześnie jednoimiennej w układzie ABO.

Dopuszcza się przetaczanie KKCz grupy A lub B biorcom grupy AB, gdy brak jest krwi jednoimiennej. Dopuszczalność przetoczeń w takich sytuacjach dotyczących koncentratu krwinek czerwonych i koncentratu krwinek płytkowych przedstawiono w tabelach 1.4 i 1.5.

Tabela 1.4. Dopuszczenie do przetoczeń krwinek czerwonych różnoimiennych w układzie grupowym ABO z biorcą

Biorca	Dawca
A RhD+	A RhD+; A RhD-; O RhD+; O RhD-
A RhD-	A RhD-; O RhD-
B RhD+	B RhD+; B RhD-; O RhD+; O RhD-
B RhD-	B RhD-; O RhD-
O RhD+	O RhD+; O RhD-
O RhD-	O RhD-
AB RhD+	AB RhD+; AB RhD-; A RhD+; A RhD-; B RhD+; B RhD-; O RhD+; O RhD-
AB RhD-	AB RhD-; A RhD-; B RhD-; O RhD-

27

Tabela 1.5. Dopuszczenie do przetoczeń koncentratu krwinek płytkowych różnoimiennych w układzie grupowym ABO z biorcą

Biorca	Dawca	
	Płytki krwi zawieszone w osoczu jednoimiennym	Płytki krwi zawieszone w osoczu grupy AB lub w płynie wzbogacającym
AB RhD+	AB RhD+; AB RhD-	A RhD+; A RhD-; B RhD+; B RhD-; O RhD+; O RhD-
AB RhD-	AB RhD-	A RhD-; B RhD-; O RhD-
A RhD+	A RhD+; A RhD-	A RhD+; A RhD-; O RhD+; O RhD-
A RhD-	A RhD-	A RhD-; O RhD-
B RhD+	B RhD+; B RhD-	B RhD+; B RhD-; O RhD+; O RhD-
B RhD-	B RhD-	B RhD-; O RhD-
O RhD+	O RhD+; O RhD-	O RhD+; O RhD-
O RhD-	O RhD-	O RhD-

Uwaga! Na płytkach krwi nie występuje antygen D z układu Rh. Nie obserwuje się skrócenia czasu przeżycia płytek krwi dawcy RhD dodatniego przetoczonych biorcy z przeciwciałami anti-RhD. Jednak ze względu na możliwą obecność krwinek czerwonych w KKP przetoczenie KKP od dawcy RhD dodatniego biorcy RhD ujemnemu może prowadzić do immunizacji i wytworzenia przeciwciał anti-RhD. W wyjątkowych przypadkach braku dostępnych KKP RhD ujemnych dopuszcza się przetoczenie KKP RhD dodatniego biorcy RhD ujemnemu. Wskazane jest wówczas profilaktyczne podanie immunoglobuliny anti-RhD w dawce co najmniej 100 µg. Przygotowany wcześniej składnik, np. dla innego chorego, zawierający płytki krwi grupy O RhD- i zawieszony w osoczu grupy A, B lub AB, może być przetoczony biorcy grupy O RhD-.

1.5. Wymagana dokumentacja medyczna dotycząca przetoczeń

1. Standardowe procedury operacyjne (SOP) – opisują czynności związane z poszczególnymi etapami procesu przetwarzania oraz zalecenia odnoszące się do przetwarzania składników krwi. Zawierają informacje dotyczące procesów towarzyszących leczeniu i opiece nad chorym, a także stanowią istotną część kryteriów oceny postępowania. Należy zapewnić spójność informacji w procedurach, a ponadto – okresowo je przeglądać i aktualizować. Standardowe procedury powinny dotyczyć przynajmniej:

- pobrania próbki krwi do badań wykonywanych przed przetoczeniem i kryteriów akceptacji próbek przez pracownię immunologii transfuzjologicznej;
- transportu składników krwi do oddziałów szpitalnych;
- składania zamówień na składniki krwi;
- odbioru składników krwi;
- zwrotu składników krwi;
- postępowania przed przetoczeniem składników krwi;

28

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

- kontroli zgodności biorcy i składnika krwi przeznaczonego do przetoczenia;
 - postępowania podczas przetoczenia i po nim;
 - opieki i monitorowania chorych podczas przetoczenia i po nim;
 - postępowania w przypadku poprzetoczeniowych reakcji i zdarzeń niepożądanych.
2. Książka transfuzjologiczna.
 3. Zapotrzebowania na składniki krwi.
 4. Skierowanie na próbę zgodności serologicznej.
 5. Skierowanie na badanie grupy krwi.
 6. Skierowanie na badania konsultacyjne.
 7. Zgłoszenie poprzetoczeniowej niepożądanego reakcji lub zdarzenia.
 8. Zapotrzebowanie do pilnego przetoczenia.
 9. Protokół zwrotu składników krwi.

Piśmiennictwo

1. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 18 marca 2020 r. w sprawie wymagań dobrej praktyki przechowywania i wydawania krwi i jej składników dla banków krwi oraz badań z zakresu immunologii transfuzjologicznej wykonywanych w zakładach leczniczych podmiotów leczniczych innych niż regionalne centra, Wojskowe Centrum lub Centrum MSWiA (Dz. U. MZ z 2020 r. poz. 25).
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 5 września 2019 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych (Dz. U. MZ z 2019 r. poz. 1923).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 16 października 2017 r. w sprawie leczenia krwią i jej składnikami w podmiotach leczniczych wykonujących działalność leczniczą w rodzaju stacjonarne i całodobowe świadczenia zdrowotne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2051).
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 lipca 2019 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie leczenia krwią i jej składnikami w podmiotach leczniczych wykonujących działalność leczniczą w rodzaju stacjonarne i całodobowe świadczenia zdrowotne (Dz. U. z 2019 r. poz. 1441).

1.6. Serologiczne podstawy przetoczeń składników krwi

1.6.1. Wprowadzenie

Podstawą bezpiecznego przetaczania krwi i rozwoju transfuzjologii było odkrycie przez Karola Landsteinerja w latach 1900–1901 serologicznych różnic krwi, kwalifikujących ludzi do trzech, a potem (1904 rok) czterech grup [1, 3, 5, 8]. Oznaczenia

29

literowe: A, B, AB, O wprowadzono później (m.in. Ludwik Hirszfeld). Nazwa grupy O pochodzi od niemieckiego słowa ohne, co oznacza bez A i bez B. Obecnie w zapisie wszędzie stosuje się tę literę (nie cyfrę 0), w języku angielskim czyta się też O, ale w niektórych językach narodowych – w tym w Polsce – zero. Można rozważyć stosowanie nazwy O, bo chociaż nazwa zero ma swój walor, gdyż oznacza brak A i B, to zapis i odczyt są niekonsekwentne [17].

W obrębie grupy można było dobrać dawcę i biorcę krwi. Niezgodna serologicznie krew dawcy i biorcy ulegała *in vitro* aglutynacji, natomiast *in vivo* mogła spowodować hemolizę z poważnymi objawami klinicznymi, łącznie ze śmiercią biorcy. Przyczyną obserwowanej aglutynacji była reakcja między antygenami A lub/i B, obecnymi na krwinkach czerwonych, a naturalnymi, regularnymi przeciwciałami anti-A i/lub anti-B, które u danej osoby występują na zasadzie przeciwieństwa: obecny antygen, brak skierowanych do niego przeciwciał. Ze względu na powyższe cechy układ grupowy ABO jest unikatowy, w żadnym innym układzie nie występują bowiem przeciwciała naturalne (powstają przez kontakt z bakteriami), które są jednocześnie regularne (stała stymulacja). Jeżeli powstają przeciwciała naturalne skierowane do innych antygenów (np.: M, N, S, Lewis), to są one nieregularne, czyli pojawiają się rzadko i zanikają. Inne nieregularne przeciwciała zwane są odpornościowymi i powstają w wyniku kontaktu z krwią. W tabeli 1.6 przedstawiono pochodzenie i przykłady przeciwciał grupowych. W 1930 roku za odkrycie grup krwi przyznano Karolowi Landsteinerowi Nagrodę Nobla.

Tabela 1.6. Pochodzenie przeciwciał grupowych na przykładzie najczęściej wykrywanych swoistości

Przeciwciała		
naturalne (IgM)		odpornościowe (IgG)
regularne	nieregularne	
-A, -B	-M, -N, -S, -P1, -Lea, -Leb	-D, -C, -c, -E, -e, -K, -k, -Fya, -Fyb, -Jka, -Jkb, -s

1.6.2. Antygeny i przeciwciała czerwonekrwinkowe

1.6.2.1. Klasyfikacja antygenów grupowych

W ciągu około 120 lat od odkrycia Landsteinera, do 2017 roku, poznano i sklasyfikowano łącznie 36 układów grupowych, a w nich ponad 350 antygenów, nie licząc tzw. podgrup i odmian. Nad klasyfikacją i nazewnictwem antygenów grupowych

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

czuwa grupa robocza ISBT (*International Society of Blood Transfusion*), która uwzględnia też nazewnictwo genetyczne proponowane przez HGNC (*Human Gene Nomenclature Committee*). Tabela 1.7 przedstawia znane obecnie układy grupowe krwinek czerwonych.

Tabela 1.7. Układy grupowe krwinek czerwonych

Nr ISBT	Nazwa układu	Rodzaj lub funkcja antygeny/jego nośnika	Liczba antygenów	Nazwa genu ISBT (HGNC)	Chromosom
001	ABO	węglowodany	4	<i>ABO (ABO)</i>	9
002	MNS	glikoforyny A (CD235a), B i E	46	<i>MNS (GYPA, GYPB, GYPE)</i>	4
003	P1PK	glikosfingolipid	3	<i>P1 (A4GALT)</i>	22
004	Rh	białko RhD (CD240D), RhCE (CD240CE)	54	<i>RHD, RHCE</i>	1
005	Lutheran	cząsteczka adhezyjna komórek B (CD 239), IgSF	19	<i>LU, BCAM</i>	19
006	Kell	endopeptydaza (CD238)	36	<i>KEL</i>	7
007	Lewis	węglowodan adsorbowany z osocza	6	<i>LE (FUT3)</i>	19
008	Duffy	glikoproteina (CD234), receptor chemokin	5	<i>FY (ACKR1, wcześniej DARC)</i>	1
009	Kidd	glikoproteina, transporter mocznika	3	<i>JK (SLC14A1)</i>	18
010	Diego	białko 3, transporter anionów	22	<i>DI (SLC4A1)</i>	17
011	Yt	acetylocholinesteraza (CD233)	2	<i>YT (ACHE)</i>	7
012	Xg	glikoproteina (CD99)	2	<i>XG (MIC2)</i>	X/Y
013	Scianna	IgSF, białko błonowe erytroblastów	7	<i>SC (ERMAP)</i>	1
014	Dombrock	ADP-rybozylotransferaza (CD297)	10	<i>DO (ART4)</i>	12
015	Colton	białko akwaporyna	4	<i>CO (AQP1)</i>	7
016	Landsteiner-Wiener	glikoproteina (CD242) ICAM-4	3	<i>LW (ICAM4)</i>	19
017	Chido-Rodgers	składniki C4A i C4B dopetniacza	9	<i>CH/RG (C4A, C4B)</i>	6
018	H	węglowodany (CD173)	1	<i>H (FUT1)</i>	19
019	Kx	glikoproteina XK	1	<i>XK</i>	X

31

1.6. Serologiczne podstawy przetoczeń składników krwi

Tabela 1.7. cd.

Nr ISBT	Nazwa układu	Rodzaj lub funkcja antygeny/jego nośnika	Liczba antygenów	Nazwa genu ISBT (HGNC)	Chromosom
020	Gerbich	glikoforyny GPC (CD236), GPD	11	<i>GE (GYPC)</i>	2
021	Cromer	inhibitor dopełniacza (DAF, CD55)	19	<i>CROM (CD55)</i>	1
022	Knops	regulator dopełniacza (CD35)	9	<i>KN (CR1)</i>	1
023	Indian	glikoproteina – wiąże kwas hialuronowy (CD44)	5	<i>IN (CD44)</i>	11
024	Ok	IgSF (CD147), m.in. receptor malarii	3	<i>OK (BSG)</i>	19
025	Raph	tetraspanina SF	1	<i>RAPH (CD151)</i>	11
026	John Milton Hagen	semaforyna	6	<i>JMH (SEMA7A)</i>	15
027	I	węglowodany	1	<i>GCNT2 (IGNT)</i>	6
028	Globoside	węglowodan, globozyd	1	<i>B3GALT3</i>	3
029	Gill	akwaporyna 3	1	<i>GIL (AQP3)</i>	9
030	RHAG	rodzina Rh, glikoproteina (CD241)	4	<i>RHAG</i>	6
031	Forssman	glikolipid Forssmana	1	<i>FORS (GBGT1)</i>	9
032	Junior	białko ABCG2 transporter	1	<i>JR (ABCG2)</i>	4
033	Lan	białko ABCB6 transporter	1	<i>LAN (ABCB6)</i>	2
034	Vel	mate integralne błonowe białko 1	1	<i>VEL (SMIM1)</i>	1
035	CD59	inhibitor dopełniacza MIRL	1	<i>CD59</i>	11
036	Augustine	transporter nukleozydów (ENT1)	1	<i>ENT1 (SLC29A1)</i>	6

Do układów grupowych należą antygeny o znanej:

- sekwencji kodujących je nukleotydów w przeciwstawnych allelach w parze chromosomów;
- budowie biochemicznej antygeny i jego nośnika oraz roli biologicznej.

32

Antygeny niespełniające powyższych kryteriów zalicza się do tzw. kolekcji. Liczba kolekcji zmniejsza się (obecnie 3) wraz z postępem badań molekularnych i tworzeniem nowych układów grupowych. Do tzw. serii należą z kolei antygeny o bardzo

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

dużej częstości występowania (powszechne, > 99% populacji) i o bardzo małej częstości występowania (prywatne, < 0,1% populacji). W obu przypadkach, ze względu na małą liczbę osób wytwarzających przeciwciała, badania nad ich cechami, a przede wszystkim znaczeniem klinicznym, są trudne.

Antygeny grupowe są integralnymi składnikami błony komórkowej lub wyjątkowo są adsorbowane z osocza jak antygeny dwóch układów: Lewis oraz Chido/Rodgers. Wszystkie antygeny mogą stymulować układ odpornościowy do wytworzenia swoistych przeciwciał przez osobę, która ich nie posiada. Pod względem budowy biochemicznej są białkami, lipidami, węglowodanami oraz połączeniami tych związków, czyli glikolipidami i glikoproteinami.

W doborze krwi do przetoczenia zasadnicze znaczenie ma obecność lub brak antygenów na krwinkach czerwonych, czyli ich fenotyp. Badanie genotypu jest konieczne dla wyjaśnienia i zrozumienia nietypowego dziedziczenia antygeny lub występowania jego nietypowych odmian [16]. Ma walor praktyczny, np. podczas nieinwazyjnego oznaczenia antygeny krwinek płodu na podstawie DNA izolowanego z krwi matki, badania antygenów biorcy krwi po przetoczeniach KKCz lub w obecności autoprzeciwciał.

1.6.2.2. Dziedziczenie i ekspresja antygenów krwinek czerwonych

Antygeny grupowe dziedziczą się zgodnie z pierwszym prawem Mendla, dominująco, recesywnie lub współdominująco. Różnice genetyczne zdecydowanej większości antygenów krwinek czerwonych, a także krwinek płytkowych i granulocytów, w obrębie tego samego układu są niewielkie i dotyczą substytucji jednego lub kilku nukleotydów, insercji albo delecji pojedynczego nukleotydu (np. ABO). Wyjątkowo różnice dotyczą obecności lub braku całego genu (np. RHD). Zdarzają się też odstępstwa od dziedziczenia mendlowskiego. Przypuszcza się, że takie nietypowe sytuacje mogą dotyczyć 1% populacji. Należy zachować ostrożność przy przewidywaniu na podstawie fenotypu zarówno genotypów dzieci i rodziców oraz zygotywności biorców i dawców krwi. Problemem pozostają też słabe odmiany RhD i zmieniająca się w przepisach w ciągu lat ich kwalifikacja jako fenotypu RhD ujemny lub RhD dodatni. Obecnie inaczej traktuje się w tym względzie biorcę: D słaby = RhD ujemny i dawcę: D słaby = RhD dodatni [3, 4, 14]. Istnieje też możliwość immunizacji antygenem DEL, niewykrywalnym w rutynowym badaniu serologicznym, i być może innymi odmianami RHD, wykrywalnymi tylko genetycznie [1, 16].

33

Antygeny grupowe w zasadzie przez całe życie są niezmiennie. Większość najistotniejszych klinicznie układów grupowych w naszej populacji (np.: Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS) rozwija się już we wczesnym okresie życia płodowego i pozostaje na krwinkach czerwonych wyrażona tak samo silnie jak u osób dorosłych. Niektóre antygeny (np.: A, B, H) rozwijają się później i w chwili urodzenia, szczególnie u wcześniaków lub przy słabych odmianach A i B, mogą być trudne do wykrycia. Antygeny różnych układów grupowych są obecne na innych komórkach tkanek i narządów poza krwinkami czerwonymi. Na przykład antygeny układu ABO występują we wszystkich narządach poza układem nerwowym oraz, w postaci rozpuszczonych substancji grupowych, są obecne w osoczu i w wydzielinach ustrojowych.

Ekspresja antygenów podczas życia człowieka tylko wyjątkowo i okresowo ulega osłabieniu. Na przykład u niektórych kobiet w ciąży dochodzi do utraty adsorbowanych z osocza antygenów układu Lewis. W konsekwencji kobieta może wytworzyć przeciwciała anti-Lewis. Ważna jest wówczas ich szybka identyfikacja, głównie dla zapewnienia kobiecie spokoju, przeciwciała te nie wywołują bowiem ChHPN, gdyż nie przechodzą przez łożysko. Odwrotnie, po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, powstające z nich krwinki czerwone będą miały w zakresie układu Lewis fenotyp biorcy, a nie dawcy, ponieważ wytwarzanie antygenów adsorbowanych z osocza jest niezależne od cech linii erytroidalnej dawcy. Wśród antygenów integralnie związanych z błoną komórkową może okresowo zanikać ekspresja powszechnego antygeny LW.

Poważne zaburzenia w syntezie antygenów grupowych zdarzają się w przebiegu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego, głównie w ostrej białaczce szpikowej. Mogą one dotyczyć różnych układów grupowych, ale najbardziej spektakularne obserwuje się w układzie ABO, gdy osoba grupy A, B lub AB zmienia grupę krwi na O lub ma mieszaninę krwinek czerwonych: A i O, B i O lub A, B, AB i O. Zmianę antygenów krwinek czerwonych obserwuje się u osób, którym przeszczepiono komórki krwiotwórcze.

1.6.2.3. Immunizacja antygenami krwinek czerwonych

Odpowiedź immunizacyjna na antygeny składników krwi zależy od podstawowych mechanizmów odpornościowych [8, 19, 23]. Podobnie jak odpowiedź na zakażenia HIV, HCV, HBV, występująca u blisko 100% ludzi, również odpowiedź na antygeny flory bakteryjnej, tożsame z antygenami A i B, jest powszechna. W przypadku pozostałych antygenów krwinek czerwonych częstość wytwarzania przeciwciał dotyczy

34

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

od 3 do 5%, chorych zależnych od przetoczeń. Za przyczynę rzadkiego uodpornienia uznaje się fakt bardzo małych różnic biochemicznych między antygenami tych samych układów grupowych. Zazwyczaj w przeciwstawnych antygenach białkowych występuje różnica pojedynczych aminokwasów, a na poziomie genetycznym pojedynczych nukleotydów, podczas gdy cały łańcuch białkowy i odpowiednia cząsteczka DNA są prawie identyczne. Wyjątkiem jest antygen RhD, na który odpowiada nawet do 80% zdrowych mężczyzn RhD ujemnych i 30–50% biorców krwi i kobiet w ciąży. W układzie Rh osoby RhD dodatnie mają dodatkowe białko o swoistości D, nieobecne u osób RhD ujemnych. U rodowitych mieszkańców Azji i Afryki osoby RhD ujemne mają pseudogen $RHD\psi$ z mutacją powodującą syntezę nieaktywnego białka RhD, a w przypadku rasy kaukaskiej nie mają genu RHD . Mimo że białko RhCE wspólne dla osób RhD+ i RhD– jest homologiczne z białkiem RhD, to różnice w aminokwasach są znaczne. Trzeba dodać, że białka RhD i RhCE występują wyłącznie na krwinkach czerwonych, stąd możliwość immunizacji. Na przykład: brak białka DARC, czyli nośnika antygenów układu grupowego Duffy, powstanie fenotypu null, czyli $Fy(a-b-)$, nie powoduje częstej immunizacji po przetoczeniach KKCz. Wynika to z obecności DARC w licznych tkankach i stąd tolerancja na sekwencje antygenowe nieobecne tylko na krwinkach czerwonych.

Często zalicza się pacjentów do łatwo odpowiadających na obce antygeny wytworzeniem aloprzeciwciał („responder” – „odpowiadacz”) lub nieodpowiadających („non-responder” – „nieodpowiadacz”), uznając, że takie predyspozycje zależą od odziedziczonego typu zgodności tkankowej MHC (u ludzi HLA).

W praktyce transfuzjologicznej przyjmuje się zasadę, że osoba uodporniona jednym antygenem ma predyspozycje do dalszych uodpornień i profilaktycznie dobiera się do przetoczenia KKCz zgodny fenotypowo pod względem najbardziej immunogennych antygenów z układu Rh i K z układu Kell. Podobny dobór stosuje się w obecności autoprzeciwciał, gdyż u pacjentów z niedokrwistością autoimmunohemolityczną (NAIH) zaburzenie procesu tolerancji na własne antygeny wiąże się ze zwiększoną dziesięciokrotnie odpowiedzią na aloantygeny w stosunku do innych biorców krwi. Około 30% pacjentów z NAIH ulega uodpornieniu antygenami krwinek czerwonych, jeśli nie stosuje się profilaktyki, czyli dobierania fenotypowo zgodnego KKCz do przetoczenia w zakresie: C, c, E, e, K.

Niezależnie od wrodzonych predyspozycji układu odpornościowego do wytwarzania aloprzeciwciał w odpowiedzi na przetoczenia krwi, istotne znaczenie ma

35

też stan kliniczny chorego, głównie obecność lub nieobecność procesu zapalnego. Badania retrospektywne wykazały, że chorzy z odnotowanymi reakcjami gorączkowymi w okresie okołoprzetoczeniowym częściej wytwarzali aloprzeciwciała skierowane do krwinek czerwonych niż inni biorcy. Wyniki przytoczonych badań wskazują, że stan zapalny u biorcy jest krytycznym czynnikiem immunizacji [23]. Ważny jest też stan dawcy oraz składników i produktów krwiopochodnych, które mogą zawierać więcej lub mniej czynników prozapalnych – zależnie od metod preparatyki oraz sposobu i okresu przechowywania. Odpowiedź zapalną mogą stymulować obecne w składniku krwi leukocyty, uszkodzone lub „stare” krwinki (czerwone, płytkowe), uwolnione chemokiny, cytokiny, a także żelazo, którego obecność sprzyja zakażeniom i procesom zapalnym. W tabeli 1.8 przedstawiono czynniki wpływające na immunizację antygenami czerwonekrwinkowymi.

Tabela 1.8. Czynniki wpływające na immunizację antygenami krwinek czerwonych

Czynnik	Immunizacja
Stan zapalny związany z chorobą oraz z elementami prozapalnymi obecnymi w składniku krwi, np.: leukocytami, uszkodzonymi krwinkami czerwonymi i krwinkami płytkowymi, cytokinami, żelazem	Zwiększona częstość wytwarzania aloprzeciwciał
Zaburzenie równowagi w układzie odpornościowym, np.: procesy autoimmunizacyjne, wrodzone i nabyte zespoły braku odporności, potransplantacyjny brak równowagi w układzie odpornościowym między limfocytami B i T	Wielokrotnie częstsze uodpornienia antygenami, szczególnie krwinek czerwonych
Wrodzone predyspozycje, m.in. zależne od MHC	„Odpowiadacz” – wytwarzanie przeciwciał o kolejnych swoistościach po kolejnych przetoczeniach krwi i „nieodpowiadacz” – brak reakcji nawet na silnie immunogeny antygen

1.6.2.4. Cechy przeciwciał grupowych a objawy kliniczne

Znaczenie kliniczne przeciwciał grupowych podczas przetaczania krwi zależy od różnych czynników, głównie od immunogenności antygeny, czyli zdolności do pobudzania odpowiedzi immunologicznej, oraz częstości występowania w danej populacji [1, 3, 4, 8, 19, 23]. Najgroźniejsze są przeciwciała z układu ABO, ponieważ są one obecne (naturalne, regularne) u wszystkich osób poza najmniej licznymi z grupą AB. Przeciwciała anty-A i anty-B w reakcji z krwinkami czerwonymi silnie aktywują układ dopełniacza i wywołują hemolizę wewnątrznaczyniową. Kolejne klinicznie

36

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

ważne przeciwciała to anti-D z układu Rh. Powstają one u osób RhD ujemnych przez kontakt z krwinkami RhD dodatnimi i są przeciwciałami odpornościowymi. W polskiej populacji, podobnie jak w całej rasie kaukaskiej, jest kilkanaście procent ludzi RhD ujemnych i – odpowiednio – ponad 80% ludzi RhD dodatnich. Antygen D jest silnym immunogenem, ale inne antygeny z układu Rh, szczególnie c i E, a także niektóre antygeny z układów Kell, Duffy, Kidd też są znacząco immunogenne. Należy pamiętać, że każdy antygen dawcy może wywołać reakcję u konkretnego biorcy i może być dla niego klinicznie istotny.

Przeciwciała skierowane do antygenów krwinek czerwonych i pozostałych komórek krwi należą do klasy IgG i IgM, bardzo rzadko do klasy IgA. Częsteczki IgG są monomerami, IgM pentamerami, IgA monomerami i dimerami. W warunkach laboratoryjnych cząsteczki IgM najsilniej reagują w temperaturze kilku stopni Celsjusza oraz w temperaturze pokojowej (zimne przeciwciała), a cząsteczki IgG w 37°C (ciepłe przeciwciała). Powinowactwem przeciwciał określa się siłę ich wiązania z determinantami antygenowymi. Im większe powinowactwo cząsteczek IgG do krwinek czerwonych, tym bardziej nasilona jest hemoliza pozanaczyniowa. Makrofagi śledziony niszczą krwinki czerwone opłaszczone przeciwciałami z siłą, która oprócz powinowactwa zależy od swoistości przeciwciał i liczby cząsteczek na krwince. Powinowactwo przeciwciał klasy IgM jest zazwyczaj znacznie mniejsze niż klasy IgG. Cząsteczki IgM, mimo małego powinowactwa i odrywania się od krwinek czerwonych w temperaturze 37°C, wywołują poważne objawy hemolizy wewnątrznaczyniowej. Silnie i w dużej liczbie wiążą składniki układu dopełniacza i w ten sposób uruchamiają tzw. klasyczną drogę jego aktywacji (zależną od przeciwciał), aż do powstania kompleksu ataku na błonę komórkową, „podziurawienia” jej i ucieczki hemoglobiny. Podobnie zachowują się rzadko występujące hemolizyny klasy IgG (autoprzeciwciała w zimnej napadowej hemoglobinurii) o małym powinowactwie i zdolności silnej aktywacji układu dopełniacza. Większość przeciwciał IgG niszczy krwinki czerwone przez oddziaływanie z receptorami na makrofagach śledziony. Przeciwciała IgA są rzadko wykrywane w badaniach serologicznych. Występują przede wszystkim w wydzielinach w formie dimerów i stanowią pierwszą linię obrony ustroju przed wtargnięciem drobnoustrojów przez błony śluzowe. Należy jednak pamiętać o ich obecności w osoczu (głównie w postaci monomerów) i możliwej, choć bardzo rzadkiej, swoistości związanej z antygenami krwinek czerwonych (częściej jako autoprzeciwciała). Przeciwciała tej klasy zazwyczaj wywołują silne reakcje

hemolityczne: wewnątrznaczyniowo przez aktywację układu dopełniacza i pozanaczyniowo przez wiązanie się z receptorami na makrofagach i monocytach. Cechy przeciwciał i inne czynniki ustrojowe wpływają na objawy kliniczne niszczenia krwinek czerwonych. W tabeli 1.9 przedstawiono czynniki, które wpływają na kliniczne znaczenie przeciwciał oraz częstość występowania immunizacji.

Tabela 1.9. Czynniki wpływające na kliniczne znaczenie przeciwciał i częstość immunizacji

Cechy	Aktywność
Amplituda ciepłna	37°C – istotna klinicznie; jeżeli 4°C lub 20°C, to reakcja jest widoczna <i>in vitro</i> , ale brak znaczenia klinicznego
Swoistość	Anty-D > -c > -E > -K/k > Jk ^{a/b} > Fy ^{a/b} > S/s > M > N itd.
Stężenie	Im większe, tym możliwa silniejsza reakcja
Liczba determinant antygenowych	Im większa na krwince, tym możliwa silniejsza reakcja
Powinowactwo do antygeny	Im większe, tym możliwa silniejsza reakcja
Reakcja z receptorami makrofagów	IgG, IgA – hemoliza pozanaczyniowa
Wiązanie dopełniacza	IgM, IgA, rzadko IgG powodują hemolizę wewnątrznaczyniową, a większość IgG wywołuje hemolizę pozanaczyniową dzięki receptorom dla C3 na makrofagach
Aktywność komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego	Im większa, tym silniejsza hemoliza pozanaczyniowa

Odpowiedź pierwotna na antygeny krwinek czerwonych rozwija się długo, a wytwarzane przeciwciała pojawiają się przeważnie po 3–6 miesiącach. Wyjątkowo po przetoczeniu dużej objętości krwi przeciwciała mogą pojawić się wcześniej, np. po 3–4 tygodniach od przetoczenia i może dojść do opóźnionej pierwotnej hemolitycznej reakcji poprzetoczeniowej. Podczas kolejnego kontaktu z antygenem występuje wtórna odpowiedź immunizacyjna. Przeciwciała klasy IgG albo pojawiają się bardzo szybko, czyli w ciągu kilku minut do kilku godzin, albo reakcja jest opóźniona, czyli skutki pojawiają się po dobie lub kilku dniach.

W tabeli 1.10 przedstawiono kliniczne znaczenie przeciwciał, biorąc pod uwagę wywoływane przez nie hemolityczne reakcje poprzetoczeniowe (*Hemolytic Transfusion Reaction*, HTR) oraz chorobę hemolityczną płodu i noworodka (ChHPN) [20]. Pogrubioną czcionką wyróżniono te układy, do antygenów których zazwyczaj wykrywa się przeciwciała w Polsce. Wynika to z częstości rozkładu antygenów w naszej populacji. Należy jednak pamiętać, że każda ze swoistości może być wykryta i musi być zidentyfikowana.

38

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

Tabela 1.10. Kliniczne znaczenie przeciwciał skierowanych do antygenów układów grupowych

Nr	Układ	Hemolityczne reakcje poprzetoczeniowe	ChHPN
001	ABO	IHTR, hemoliza wewnątrznaczyniowa zagrażająca życiu	Zazwyczaj łagodna
002	MNS	Rzadko -M i -N aktywne w 37°C oraz -S, -s, mogą spowodować IHTR lub DHTR	-S, -s, -U powodują ChHPN; -M rzadko
003	P1PK	Bardzo rzadko -P ₁ aktywne w 37°C powodują IHTR lub DHTR	Nie
004	Rh	Hemoliza pozanaczyniowa, zazwyczaj ciężka, szczególnie -D, -c, -E, -C	Szczególnie -D, -c, -E, inne rzadziej, ciężka
005	Lutheran	-Lu ^a , -Lu ^b łagodna DHTR, -Lu8 IHTR	Nie
006	Kell	Ciężka IHTR lub DHTR	Ciężka – łagodna
007	Lewis	Ogólnie bez znaczenia klinicznego	Nie
008	Duffy	-Fy ^a , -Fy ^b IHTR lub DHTR	-Fy ^a , -Fy ^b łagodna – średnio nasiloną
009	Kidd	-Jk ^a często DHTR, -Jk ^b rzadko	-Jk ^a rzadko, -Jk ^b nie lub bardzo rzadko
010	Diego	-Di ^a , -Di ^b rzadko, łagodna DHTR, -Wr ^a HTR	-Di ^a , -Di ^b , -Wr ^a i inne, ciężka ChHPN
011	Yt	Bardzo rzadko	Nie
012	Xg	Nie	Nie
013	Scianna	Nie	Nie
014	Dombrock	-Do ^a i Do ^b IHTR i DHTR	Nie
015	Colton	-Co ^a IHTR i DHTR, -Co ^b , -Co3 łagodne HTR	-Co ^a ciężka ChHPN, -Co3 łagodna
016	LW	Nie	Nie
017	Ch/Rg	Nie	Nie
018	H	Tylko -H w fenotypie Bombay istotne klinicznie i ciężka hemoliza wewnątrznaczyniowa, w para-Bombay zazwyczaj nieistotne	Potencjalnie w fenotypie Bombay
019	Kx	-Kx i -Km w fenotypie McLeod ciężki HTR	Nie, bo przeciwciała tylko u mężczyzn
020	Gerbich	-Ge3 HTR łagodny – ciężki	Znane 3 przypadki
021	Cromer	Nie	Nie
022	Knops	Nie	Nie
023	Indian	-AnWj ciężkie HTR, -In ^a 1 przypadek	Nie
024	Ok	-Ok. ^a bardzo rzadko lub nie	Nie

Tabela 1.10. cd.

Nr	Układ	Hemolityczne reakcje poprzetoczeniowe	ChHPN
025	Raph	Nie	Nie
026	JMH	1 przypadek	Nie
027	I	-I u dorosłych skrócenie czasu przeżycia krwinek I+	Nie
028	Globoside	Wewnątrznaczyniowa HTR	Nie, ale -PP1P ^k związane ze spontanicznymi poronieniami
029	Gill	Nie	Nie
030	RHAG	Nie	1 przypadek
031	FORS	Nie	Nie
032	JR	-Jr ^a łagodne DHTR i 1 IHTR	Ciężka
033	LAN	-Lan łagodne do ciężkich HTR	Ogólnie nie, pojedyncze łagodne
034	Vel	-Vel ciężkie IHTR i łagodne do ciężkich DHTR	Ogólnie nie, ale odnotowano ciężkie
035	CD59	1 przypadek, ale bez HTR	Brak danych
036	AUG	DHTR łagodne do ciężkich	Nie lub łagodne

Składniki krwi dawcy muszą być tak dobrane pod względem immunologicznym dla danego biorcy, aby nie wywołały reakcji niepożądaney, a przetoczenie odniosło oczekiwany skutek kliniczny. W tym celu przeprowadza się badania serologiczne dawcy oraz biorcy danego składnika krwi [11, 12].

1.6.2.5. Antygeny i przeciwciała po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych

Ze względu na trudności doboru w układzie HLA zgodnego dawcy alogenicznego często przeszczepia się komórki krwiotwórcze niezależnie od fenotypu krwinek czerwonych. Po uzyskaniu kompletnej zmiany układu krwiotwórczego antygeny integralnie związane z błoną komórkową są takie same jak u dawcy. Coraz częściej podczas przygotowania biorcy do transplantacji nie stosuje się radykalnego kondycjonowania, więc niekompletny chimeryzm może utrzymywać się przez długi czas, a biorca ma dwie populacje krwinek. Dodatkowo w układzie ABO, zależnie od grupy krwi, biorca traci lub nabywa zdolność wytwarzania naturalnych regularnych przeciwciał anti-A i/lub anti-B. Podobnie dzieje się, gdy dawca lub biorca wcześniej wytworzyli aloprzeciwciała odpornościowe o jakiegokolwiek swoistości. Ze względu

40

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

na obecność aloprzeciwciał skierowanych do antygenów krwinek czerwonych mówi się o niezgodności:

- a. **dużej**, gdy są obecne przeciwciała „anty-dawca” (najczęściej biorca O, dawca A i reakcja przeciwciał biorcy trwa, dopóki są one wytwarzane przez jego pierwotne limfocyty);
- b. **małej**, gdy są obecne przeciwciała „anty-biorca” (najczęściej biorca A, dawca O i reakcja przeciwciał dawcy wytwarzanych przez „pasażerskie limfocyty” trwa, dopóki krwinki biorcy nie uzyskają fenotypu dawcy lub limfocyty nie przestaną proliferować);
- c. **dużej i małej**, gdy jednocześnie występuje duża oraz mała niezgodność i w każdej sytuacji może dojść do niedokrwistości immunohemolitycznej.

Fenotyp wszystkich komórek krwi jest taki, jaki miał dawca komórek krwiotwórczych. Spotykaniem w praktyce wyjątkiem są antygeny układu grupowego Lewis. Antygeny te są nabyte z osocza biorcy i niezależne od „zaprogramowania” przeszczepionych komórek krwiotwórczych [13]. Komórki ciała w dalszym ciągu pozostają A, B, AB lub O, czyli takie, jakie zostały odziedziczone, podobnie jak rozpuszczalne antygeny A lub B obecne w osoczu. Może to rodzić problemy serologiczne i kliniczne, szczególnie w małej niezgodności ABO, czyli wtedy, gdy osoba z grupą A, B lub AB otrzyma krwiotwórcze komórki macierzyste od dawcy z grupą O. Zazwyczaj nie wykrywa się przeciwciał skierowanych do pierwotnego antygeny biorcy, czyli np. ma on grupę O bez przeciwciał anty-A. Może to być skutek nabycia tolerancji na antygeny tkanek i osocza lub neutralizowania przeciwciał przez reakcje z nimi. Nie można wydać typowego wyniku grupy krwi, ale powinien on być opisowy. Powinien zawierać informację, że oznaczono grupę krwi O bez przeciwciał anty-A i że jest to stan po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Jeżeli konieczne jest przetoczenie KKCz, to przetacza się krwinki grupy O. Tak dobrane krwinki czasem ulegają hemolizie, co czyni sytuację dramatyczną. Przypuszczalnie istnieją dwa mechanizmy takiej nieoczekiwanej hemolizy krwinek grupy O: pierwszy – adsorbowanie rozpuszczalnych antygenów A lub B z osocza oraz drugi – dobudowywanie przez transfery biorcy ostatniego cukru decydującego o swoistości antygenowej A lub B [6]. Masywna hemoliza w małej niezgodności ABO jest rzadkim powikłaniem, ale ze względu na opisane powyżej mechanizmy niszczenia przetoczonych krwinek czerwonych KKCz grupy O jest objawem źle rokującym.

1.6.3. Badania serologiczne przed przetoczeniem koncentratu krwinek czerwonych

1.6.3.1. Oznaczanie antygenów układu ABO i Rh

Ze względu na omówioną wcześniej rolę układu ABO i immunogenność antygeny RhD podstawowe oznaczenie grupy krwi polega na ocenie układu ABO u danej osoby i stwierdzeniu obecności lub braku antygeny D. Noworodki i niemowlęta mogą mieć słabą ekspresję antygeny, a przeciwciała naturalne anty-A i anty-B wytwarzają się najwcześniej od trzeciego miesiąca życia, osiągając typowe stężenie około drugiego roku. Oznaczenie grupy krwi wykonuje się u nich tylko w przypadku konieczności przetoczenia krwi i w przyszłości musi być ono zweryfikowane. Antygen RhD jest dobrze wykształcony na krwinkach czerwonych już w pierwszym trymestrze życia płodowego.

Osoby, u których stwierdza się słabą ekspresję antygeny, czyli RhD słaby, są oznaczane jako biorcy RhD ujemni, mogą bowiem wytworzyć przeciwciała anty-D, a jako dawcy są RhD dodatnie. U biorców krwi, dziewczynek oraz kobiet w wieku rozrodczym nie powinno się wykrywać częściowego antygeny DVI. Jest to najczęściej występująca w Europie odmiana (kategoria) D częściowego, ponieważ występuje u 0,02–0,05% populacji RhD dodatniej. W badaniu serologicznym biorców krwi i kobiet w ciąży stosuje się odczynnik anty-D niewykrywający tej odmiany. Przeciwciała są skierowane do epitopów, których nie ma u osób DVI dodatnich, więc ich krwinki nie reagują i dają wynik ujemny, taki jak u osób RhD ujemnych.

Jeżeli grupę krwi oznacza się w dwóch oddzielnie pobranych próbkach krwi od tej samej osoby, to nazywa się to oznaczenie potwierdzoną grupą krwi. Wynik może być wpisany do trwałej dokumentacji i do karty grupy krwi. Takie podwójne oznaczenie jest też wymagane do przetoczenia składników krwi, dla których nie przeprowadza się próby zgodności serologicznej, czyli osocza i KKP. Próbę zgodności dla KKCz można zamówić na podstawie jednego wyniku grupy krwi, gdyż w czasie tej próby będzie ona potwierdzana.

1.6.3.2. Wykrywanie aloprzeciwciał odpornościowych

W wyniku przetoczenia krwinek czerwonych oraz przebytej ciąży może dojść do wytworzenia przeciwciał odpornościowych, które należą do klasy IgG. Zasada ich poszukiwania polega na tym, żeby wykryć nawet najsłabsze reakcje swoistych przeciwciał. W tym celu stosuje się krwinki od dawców homozygotycznych w zakresie poszczególnych antygenów. Jeżeli uzyska się wynik lub wyniki dodatnie w reakcji

42

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

osocza/surowicy z takimi wzorcowymi krwinkami czerwonymi, określa się swoistość przeciwciał. Biorcom, u których wykryto przeciwciała odpornościowe w bieżącym badaniu lub w przeszłości, dobiera się krwinki czerwone niezawierające odpowiadającego im antygeny oraz zgodne fenotypowo w układzie Rh i antygenie K z układu Kell.

Testy antyglobulinowe

Technika antyglobulinowa została opisana w 1945 roku przez Coombsa, Mouranta i Race'a. Od nazwiska pierwszego z autorów wprowadzono nazwę odczyn Coombsa i chociaż dziś nie używa się słowa odczyn do określania reakcji zachodzących *in vitro*, to nazwę test Coombsa stosuje się zamiennie z nazwą test antyglobulinowy. Dzięki użyciu przeciwciał skierowanych przeciw cząsteczkom ludzkich IgG, można spowodować aglutynację krwinek czerwonych opłaszczonych takimi przeciwciałami. Odczynnik antyglobulinowy zawiera też przeciwciała anti-C3 (odpornościowe IgG aktywują układ dopełniacza do C3). Przeprowadza się dwa rodzaje testów antyglobulinowych: bezpośredni test antyglobulinowy (BTA) i pośredni test antyglobulinowy (PTA).

BTA polega na wywołaniu aglutynacji krwinek czerwonych, które *in vivo* weszły w reakcję z przeciwciałami i mają na swojej powierzchni cząsteczki IgG i/lub C3.

Dodatni wynik BTA jest podstawowym wynikiem badania w diagnostyce:

- a. poprzetoczeniowej reakcji hemolitycznej (*Hemolytic Transfusion Reaction*, HTR);
- b. choroby hemolitycznej płodu i noworodka (ChHPN);
- c. niedokrwistości autoimmunohemolitycznej (NAIH);
- d. niedokrwistości immunohemolitycznej zależnej od leku.

Na krwinkach wykrywa się odpowiednio:

- a. aloprzeciwciała biorcy związane z przetoczonymi krwinkami dawcy, niezgodnymi antygenowo;
- b. aloprzeciwciała matki, które przeszły przez łożysko i są obecne na krwinkach noworodka;
- c. autoprzeciwciała na autologicznych krwinkach czerwonych chorego lub pozostałe po ich reakcji składniki dopełniacza;
- d. przeciwciała skierowane do leku lub składniki C3 dopełniacza związane z kompleksem lek–przeciwciało na krwince czerwonej.

Dodatni wynik BTA jest wstępem do kolejnych koniecznych badań w kierunku NAIH, HTR, ChHPN i weryfikacji wyniku fałszywie dodatniego (np. w hipergammaglobulinemiach).

PTA polega na wywołaniu reakcji przeciwciał obecnych w surowicy lub osoczu z antygenami wzorcowych krwinek czerwonych, ewentualnie krwinek dawcy, którego jednostka KKCz ma być przetoczona. PTA stosuje się:

- a. u biorcy do wykrywania aloprzeciwciał odpornościowych przed przetoczeniem KKCz, w próbie zgodności serologicznej;
- b. w ocenie hemolitycznej reakcji poprzetoczeniowej, czyli poszukiwaniu aloprzeciwciał, które ją spowodowały;
- c. u kobiety podczas badania w kierunku ChHPN w ciąży i po porodzie;
- d. w surowicy chorego, w przypadku obecności autoprzeciwciał.

1.6.3.3. Próba zgodności serologicznej

Do wykonania próby zgodności serologicznej potrzebna jest świeżo pobrana próbka krwi chorego oraz próbki krwi dawców, które znajdują się w segmentach drenu dołączonego do pojemnika z KKCz. U biorców leczonych krwią oraz u osób, którym przetaczano krew w okresie ostatnich 3 miesięcy, należy bezwzględnie przestrzegać czasu ważności próby zgodności serologicznej, który – liczony od momentu pobrania próbki krwi od pacjenta – wynosi 48 godzin. Nawet jeżeli składnik krwi nie został w tym czasie przetoczony, należy powtórzyć próbę zgodności serologicznej ze świeżo pobraną próbką krwi chorego. Próbki krwi, po wykonaniu badań, przechowuje się przez 5 dni w temperaturze lodówki, dla ewentualnej weryfikacji wyniku w przypadku hemolitycznej reakcji poprzetoczeniowej.

Podczas próby zgodności serologicznej przeprowadza się następujące etapy badań:

- a. kontroluje się antygeny biorcy i dawcy w zakresie antygenów grupowych ABO oraz sprawdza się obecność antygeny RhD u biorcy, a kiedy jest on RhD ujemny, to sprawdza się antygen D u dawcy, aby mimo wcześniejszych oznaczeń jednostki KKCz nie przetoczył krwinek RhD dodatnich osobie RhD ujemnej;
- b. przeprowadza się testy na obecność odpornościowych przeciwciał w surowicy/osoczu biorcy z użyciem krwinek wzorcowych;
- c. wykonuje się próbę krzyżową między surowicą biorcy a krwinkami czerwonymi dawcy.

44

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

W skrócie, posługując się pojedynczymi słowami lub najkrócej opisując czynności, można powiedzieć, że pełna próba zgodności to:

- a. grupa krwi (oznaczenie grupy krwi);
- b. przeciwciała (badanie przeglądowe przeciwciał);
- c. krzyżówka (krzyżowanie surowicy/osocza biorcy z krwinkami dawcy).

Zgodność serologiczną dawcy i biorcy akceptuje się wówczas, gdy:

- a. oznaczenie ABO i RhD potwierdza wcześniejsze wyniki oznaczenia grupy krwi;
- b. wynik badania przeglądowego przeciwciał w stosunku do panelu krwinek wzorcowych jest ujemny;
- c. surowica/osocze biorcy nie reaguje z krwinkami dawcy, które mają być przetoczone, czyli wynik tzw. próby krzyżowej jest ujemny lub sprawdzono, że dawca nie posiada antygenu, do którego skierowane są ewentualne zidentyfikowane aloprzeciwciała.

W niektórych krajach od wielu lat wykonuje się próbę zgodności ograniczoną do pierwszych dwóch punktów. Nazywa się ją w języku angielskim *Type and Screen* lub elektroniczną próbą zgodności. Pacjent ma potwierdzoną grupę krwi oraz bieżące badanie przeglądowe przeciwciał i na tej zasadzie komputerowo dobiera się zgodnego dawcę jednostki KKCz.

Jeżeli podczas wykonywania próby zgodności serologicznej (badania przeglądowego przeciwciał) wystąpi aglutynacja krwinek wzorcowych z surowicą/osoczem biorcy, to wykonuje się autokontrolę (reakcja z własnymi krwinkami biorcy). W przypadku gdy wynik autokontroli jest ujemny, podejrzewa się obecność nieregularnych przeciwciał, identyfikuje się ich swoistość i ocenia znaczenie kliniczne. Jeżeli są to istotne klinicznie aloprzeciwciała odpornościowe, to do bieżącego przetoczenia oraz zawsze w przyszłości (nawet gdyby przeciwciała przestały być wykrywalne) dobiera się KKCz bez odpowiedniego antygenu. Chory powinien być dokładnie poinformowany o znaczeniu tego zalecenia. Musi być ono bezwzględnie przestrzegane. Dodatkowo, biorąc pod uwagę prawdopodobieństwo predyspozycji chorego do wytwarzania przeciwciał, zaleca się profilaktycznie dobierać KKCz zgodne w zakresie antygenów: C, c, E, e z układu Rh i antygenu K z układu Kell. Warunek ten nie powinien być traktowany bezwzględnie i nie może powodować zaniechania lub opóźnienia koniecznego przetoczenia.

45

W sytuacji, gdy podczas wykonywania próby zgodności serologicznej wystąpi aglutynacja krwinek wzorcowych z surowicą/osoczem biorcy i dodatkowo BTA jest dodatni, podejrzewa się obecność autoprzeciwciał klasy IgG na krwinkach czerwonych lub składników C3 dopełniacza. Mogą to być autoprzeciwciała typu ciepłego klasy IgG lub zimne aglutyniny, zimne dwufazowe hemolizyny lub autoprzeciwciała mieszane. Ciepłe autoprzeciwciała najsilniej wiążą się z antygenami krwinek czerwonych w 37°C, zimne autoprzeciwciała bezpośrednio aglutynują krwinki czerwone, najsilniej w temperaturze od 0 do 4°C, lub przejściowo wiążą się z nimi. Zimne autoprzeciwciała są patogenne, gdy mają poszerzoną amplitudę cieplną reakcji, co najmniej do 26–28°C, najczęściej $\geq 30^\circ\text{C}$. W obu przypadkach prowadzą do hemolizy wewnątrznaczyniowej. U pacjentów z niedokrwistością autoimmunohemolityczną (NAIH) w pobranej próbce krwi wykonuje się adsorpcję autoprzeciwciał z osocza, gdyż maskują one obecność aloprzeciwciał. W przypadku wykrycia i identyfikacji aloprzeciwciał bezwzględnie dobiera się KKCz bez odpowiedniego antygeny. Dodatkowo w NAIH dobiera się jednostki KKCz zgodne fenotypowo w układzie Rh i antygenie K z układu Kell, gdyż pacjenci z NAIH są dziesięciokrotnie częściej podatni na immunizację niż pozostali biorcy krwi. Ok. 30% z nich może wytworzyć aloprzeciwciała po przetoczeniu nieodpowiednio dobranej krwi. Wynik próby zgodności serologicznej brzmi wówczas następująco: „PRÓBA SEROLOGICZNIE NIEZGODNA, OBECNE AUTOPRZECIWCIAŁA, KRWINKI FENOTYPOWO ZGODNE, KREW MOŻNA PRZETOCZYĆ”.

1.6.3.4. Próba zgodności serologicznej u chorych leczonych daratumumabem (DARA)

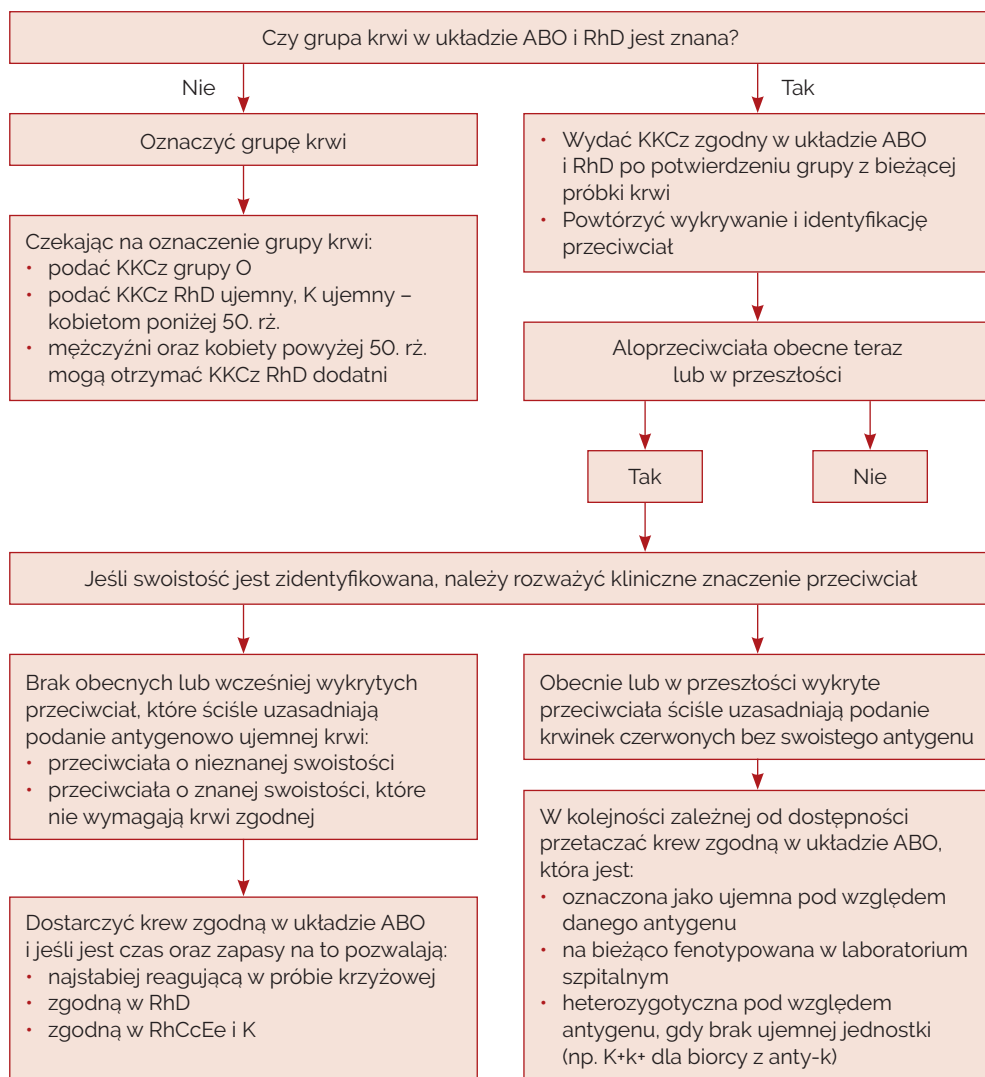
W leczeniu szpiczaka plazmocytozy stosuje się obecnie lek, który jest przeciwciałem skierowanym do cząsteczki CD38 charakterystycznej dla plazmocytozy (daratumumab DARA). Cząsteczka ta jest także obecna na krwinkach czerwonych i podczas próby zgodności serologicznej dochodzi do reakcji osocza chorego, które zawiera daratumumab z krwinkami, co daje niezgodny wynik próby. Może ona imitować reakcję typową dla alo- i autoprzeciwciał, gdyż anty-CD38 jest panreaktywny. Najważniejsze jest umieszczenie na zleceniu próby zgodności serologicznej informacji, że chory otrzymuje DARA. W pracowni serologicznej w badaniu używa się wówczas krwinek, na których blokuje się lub denaturuje białko CD38, co umożliwi wykrycie ewentualnych maskowanych aloprzeciwciał i dobór zgodnych jednostek KKCz. Brak takiej informacji powoduje niepotrzebne badania laboratoryjne i szukanie przyczyn dodatnich reakcji serologicznych [2].

46

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

1.6.4. Pilne przetoczenia KKCz bez próby zgodności serologicznej i serologicznie niezgodnego

Dobór KKCz w przypadku konieczności nagłej transfuzji oraz gdy nie można zapewnić zgodności serologicznej jest dużym wyzwaniem dla klinicystów, a także personelu pracowni serologicznej i banku krwi [12, 18, 21, 22]. Rycina 1.3 przedstawia algorytm postępowania w takich przypadkach.



Rycina 1.3. Postępowanie w przypadku pilnego przetoczenia KKCz lub gdy zgodna krew jest niedostępna [22].

W przypadku zagrożenia życia przetoczenie krwi może być konieczne przed skompletowaniem wymaganych badań serologicznych. W takich sytuacjach klinicysta bierze pełną odpowiedzialność za decyzję o przetoczeniu, która niesie też za sobą ryzyko hemolitycznej reakcji poprzetoczeniowej. Zamawiając odpowiednią jednostkę KKCz, jednocześnie wysyła pisemne zapotrzebowanie oraz próbki krwi do badań [14]. Ryzyko jest większe w przypadku kobiet będących w przeszłości w ciąży oraz wielokrotnych biorców krwi. Z drugiej strony, aloprzeciwciała odpornościowe skierowane do krwinek czerwonych wykrywa się średnio u ok. 3% chorych, u ok. 2% stwierdza się przeciwciała klinicznie istotne, a ryzyko opóźnionej hemolitycznej reakcji poprzetoczeniowej ocenia się na 0,02% [5, 22].

1.6.4.1. Podstawy przetaczania krwinek czerwonych bez próby zgodności lub serologicznie niezgodnych

1. Przyjmuje się, że jeżeli czas do koniecznego przetoczenia wynosi ≤ 30 minut, to można rozpocząć przetaczanie bez wyniku próby zgodności (jeżeli posiadamy potwierdzony wynik grupy krwi, to przetaczamy koncentrat krwinek czerwonych jednoimienny, jeżeli chory ma niepotwierdzony wynik grupy krwi, to przetaczamy koncentrat krwinek czerwonych grupy O RhD ujemny).
2. Wykonanie próby zgodności zajmuje 30–60 minut.
3. Identyfikacja przeciwciał zajmuje średnio ok. 6 godzin, choć może to trwać znacznie dłużej, gdy próbki muszą być wysłane do referencyjnego laboratorium.
4. Zidentyfikowane przeciwciała mogą mieć dwie lub więcej swoistości lub mogą być skierowane do antygeny powszechnego, a w związku z tym poszukiwanie zgodnego fenotypowo dawcy wymaga dużo czasu.
5. Przeciwciała uznawane za klinicznie istotne mogą czasem nie dawać objawów niszczenia krwinek czerwonych.
6. Efekty niszczenia krwinek czerwonych można zmniejszyć poprzez przewidywanie ryzyka i odpowiednie postępowanie kliniczne.

1.6.4.2. Postępowanie w sytuacjach nagłych i przy doborze serologicznie niezgodnych krwinek czerwonych

1. Przetacza się krew zgodną w układzie ABO lub O, gdy grupa krwi jest nieznaną lub wynik grupy krwi jest niepotwierdzony.

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

2. Przetacza się krew zgodną w RhD lub RhD ujemną, szczególnie kobietom do 50. roku życia, gdy antygen D jest nieznanym.
3. Nie przetacza się jednostek KKCz z antygenami reagującymi z przeciwciałami biorcy w PTA w 37°C.
4. Przetacza się krwinki dawcy najslabiej reagujące z przeciwciałami biorcy w PTA w 37°C, ponieważ jest większe prawdopodobieństwo, że silna reakcja *in vitro* spowoduje silną reakcję *in vivo*. O klinicznym znaczeniu przeciwciał niektórych swoistości jest mało informacji, dlatego wybór najmniej niezgodnych (najslabiej reagujących) krwinek jest odpowiedni.
5. Przetacza się krew heterozygotyczną w zakresie antygeny, gdy nie można dobrać krwi antygenowo ujemnej.
6. Jeżeli jest czas, a zgodna krew jest niedostępna, można wykonać test erytrofagocytozy. W czasie wykonywania testu izolowane są monocyty (komórki mononuklearne) z próbki krwi biorcy. Następnie oplaszczą się krwinki kilku dawców przeciwciałami wytworzonymi przez biorcę i ocenia się ich fagocytozę przez monocytę w teście mikroskopowym (*Monocyte Monolayer Assay*, MMA) lub za pomocą cytometru przepływowego. Do przetoczenia wybiera się krwinki czerwone najslabiej fagocytowane przez monocytę biorcy.

Zgodność krwinek czerwonych w ABO i RhD dotyczy posiadania wyniku potwierdzonego. W przypadku pilnego przetoczenia i po rozpoczęciu przetoczenia bez próby zgodności serologicznej próba jest wykonywana, a jej wynik powinien być dołączony do dokumentacji medycznej chorego. Krew O RhD ujemną przetacza się, gdy próbki krwi chorego nie mogą być natychmiast dostarczone i brakuje czasu na wykonanie koniecznych badań. Jednostka KKCz zostaje wydana na podstawie pisemnego zamówienia, a próbki krwi pobrane przed przetoczeniem powinny być natychmiast wysłane do pracowni serologicznej w celu wykonania oznaczenia grupy krwi i wykonania próby zgodności.

1.6.4.3. Ocena klinicznego znaczenia aloprzeciwciał

Bardzo ważna jest ocena ryzyka, czyli klinicznego znaczenia przeciwciał o poszczególnych swoistościach. Zalecenia dotyczące dobierania krwi do przetoczenia przedstawione zostały w tabeli 1.11 [2, 23].

49

Tabela 1.11. Zalecenia dobierania krwinek czerwonych do przetoczenia w przypadku obecności aloprzeciwciał*

Przeciwciała	Krwinki czerwone
ABO	
Anty-A, -B, -A, B	Antygenowo ujemne (wewnątrznacyniowa HTR)
Anty-A ₁	Zgodne w PTA w 37°C (rzadko aktywne w 37°C)
MNS	
Anty-M (aktywne w 37°C), -S, -s	Antygenowo ujemne (-M nieaktywne w 37°C klinicznie są nieistotne)
Anty-N (aktywne w 37°C), -En ^a , skierowane do rzadkich antygenów, w tym (często) obecnych w Azji, np. -Mi ^a	Zgodne w PTA w 37°C (-N nieaktywne w 37°C klinicznie są nieistotne)
P1PK	
Anty-P1	Zgodne w PTA w 37°C (jeśli aktywne w 37°C, można dobrać antygenowo ujemne)
Rh	
Wszystkie swoistości poza wymienionymi poniżej	Antygenowo ujemne [dla -Rh29 tylko Rh _{null} , dla-Hr _o (-Rh17) Rh _{null} lub D--]
Anty-C ^w (włączając wykryte wcześniej, a teraz nieobecne)	Zgodne w PTA w 37°C (nie opisywano HTR), ale krwinki C ^w ujemne są łatwo dostępne, więc dobiera się C ^w ujemne
Anty-hr ^s , -hr ^b i e-like u osób z odmianami e	Antygenowo ujemne (e-), ale trzeba wziąć pod uwagę, że zazwyczaj przeciwciała nie są klinicznie istotne i dlatego narażenie na immunizację krwinkami EE może być większym problemem niż podanie krwinek e+
Lutheran	
Anty-Lu ^a (włączając wykryte wcześniej, a teraz nieobecne)	Zgodne w PTA w 37°C [może spowodować łagodną DHTR; łatwy dobór, bo 92% dawców jest Lu (a-)]
Anty-Lu ^b , -Lu3	Antygenowo ujemne (łagodne DHTR, fenotypy ujemne są dostępne)
Skierowane do innych powszechnych antygenów Lutheran	Serologicznie najmniej niezgodne i antygenowo ujemne dla wyjątkowo silnych przeciwciał
Kell	
Wszystkie (poza anty-Kp ^a , -Ul ^a , -K17)	Antygenowo ujemne (-k ciężka, wczesna HTR, K+k- u ok. 0,2% dawców; -Kp ^b , -Js ^b opóźnione HTR)
Anty-Kp ^a , -Ul ^a , -K17 (włączając wykryte wcześniej, a teraz nieobecne)	Zgodne w PTA w 37°C
Lewis	
Anty-Le ^a , -Le ^b , -Le ^{ab}	Zgodne w PTA w 37°C [zazwyczaj nieaktywne w 37°C i bez znaczenia klinicznego, większość -Le ^b ma swoistość -Le ^{bH} – wówczas nie przetaczać krwi O, jeśli jednoimienna jest A lub B; ok. 80% dawców jest Le(a-) i ok. 30% Le(b-)]

50

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

Tabela 1.11. cd.

Przeciwciała	Krwinki czerwone
Duffy	
Wszystkie	Antygenowo ujemne [IHTR lub DHTR; ok. 32% dawców Fy(a-) i 20% Fy(b-), fenotyp Fy(a-b-) częsty w Afryce]
Kidd	
Wszystkie	Antygenowo ujemne [często przeciwciała są niewykrywalne i powodują DHTR, -Jk ^a może też spowodować IHTR; ok. 24% dawców Jk(a-) i ok. 27% Jk(b-)]
Diego	
Anty-Di ^b	Antygenowo ujemne (antygen powszechny, HTR)
Anty-Wr ^b	Najlepiej antygenowo ujemne, wyjątkowo przy braku ujemnych, serologicznie najstabilniej reagujące [powszechny antygen, nieznanne przypadki HTR, ale jest mało informacji, bo fenotyp Wr(b-) jest niezwykle rzadki]
Anty-DISC	Najlepiej antygenowo ujemne, wyjątkowo przy braku ujemnych, serologicznie najstabilniej reagujące (brak informacji o znaczeniu klinicznym, gdyż przeciwciała bardzo rzadkie)
Anty-Di ^a	Zgodne w PTA w 37°C (rzadki antygen, łatwy dobór)
Anty-Wr ^a (włączając wykryte wcześniej, a teraz nieobecne)	Zgodne w PTA w 37°C (HTR, rzadki antygen)
Inne (skierowane do antygenów powszechnych)	Zgodne w PTA w 37°C
Yt	
Anty-Yt ^a	Serologicznie najstabilniej reagujące, ale antygenowo ujemne, gdy bardzo silne przeciwciała [rzadko odpowiedzialne za HTR, fenotyp Yt(a-) u ok. 99,7% dawców]
Anty-Yt ^b	Zgodne w PTA w 37°C [fenotyp Yt(b+) u 8% dawców]
Xg	
Anty-Xg ^a	Zgodne w PTA w 37°C [antygen obecny u 66% mężczyzn i 89% kobiet, brak doniesień o HTR]
Anty-CD99	Najlepiej antygenowo ujemne, ale ze względu na powszechność antygeny serologicznie najstabilniej reagujące (brak doniesień o znaczeniu klinicznym)
Scianna	
Anty-Sc1	Antygenowo ujemne (Sc1 antygen powszechny, brak informacji o HTR, ale potencjalnie możliwe)
Anty-Sc2, -SC4 (Rd)	Zgodne w PTA w 37°C (można dobrać bez antygeny, bo niska częstość występowania, brak doniesień o HTR)
Anty-Sc3, -SC5, -SC6, -SC7	Najlepiej antygenowo ujemne, ale ze względu na powszechność antygenów serologicznie najstabilniej reagujące (poza anty-SC7 i DHTR brak doniesień o HTR)

Tabela 1.11. cd.

Przeciwciała	Krwinki czerwone
Dombrock	
Anty-Do ^a , -Do ^b	Najlepiej antygenowo ujemne, ale gdy wytypowani dawcy ujemni są nieosiągalni, wybrać zgodne w PTA w 37°C [możliwe IHTR i DHTR; ok. 34% dawców Do(a-) i 18% Do(b-), ale przeciwciała mogą towarzyszyć innym swoistościom i wówczas trudny dobór]
Anty-Gy ^a , -Hy, Jo ^a i inne	Serologicznie najstabilniej reagujące, ale w szczególnych przypadkach antygenowo ujemne (poza jednym przypadkiem HTR z powodu -Hy brak doniesień, gdyż wszystkie antygeny są powszechne i przeciwciała są bardzo rzadkie)
Colton	
Anty-Co ^a	Antygenowo ujemne [DHTR, 2% dawców Co(a-)]
Anty-Co ^b	Zgodne w PTA w 37°C [IHTR, 90% dawców Co(b-)]
Anty-Co3	Najlepiej antygenowo ujemne, ale ze względu na powszechność antygeny w szczególnych sytuacjach serologicznie najstabilniej reagujące
Landsteiner-Wiener	
Anty-LW ^a , -LW ^{ab}	Najbardziej zgodne serologicznie, najlepiej RhD ujemne (antygeny powszechne o mątej ekspresji u osób RhD-, brak doniesień o HTR)
Anty-LW ^b	Zgodne w PTA w 37°C (antygen rzadki, brak doniesień o HTR)
Chido/Rodgers	
Chido/Rodgers	Serologicznie najmniej niezgodne (antygeny C4 przyłączane z tym składnikiem z osocza do krwinek, brak doniesień o HTR; przeciwciała mogą wyjątkowo spowodować ciężką reakcję anafilaktyczną po przetoczeniu osocza lub KKP)
H	
Anty-H (u osób O _n)	Antygenowo ujemne (powodują ciężki IHTR)
Anty-H/HI (u wydzielaczy para-Bombay)	Zgodne w PTA w 37°C (zgodne w układzie ABO, brak większej liczby informacji, nie przetaczać krwinek O, jeśli pacjent jest A _n lub B _n)
Anty-HI (u pacjentów z typowymi fenotypami ABO)	Zgodne w PTA w 37°C (jednoimienne w ABO z biorcą)
Kx	
Anty-Kx	Antygenowo ujemne, jeśli to możliwe [bardzo rzadkie przeciwciała u osób z fenotypem McLeod, często anty-Kx + anty-Km (-KL) powodują ciężkie HTR]

52

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

Tabela 1.11. cd.

Przeciwciała	Krwinki czerwone
Gerbich	
Przeciwciała Gerbich	Serologicznie najmniej niezgodne (większość skierowana do antygenów powszechnych)
Cromer	
Przeciwciała Cromer	Serologicznie najmniej niezgodne, ale antygenowo ujemne w przypadku silnych przeciwciał (brak doniesień o HTR)
Knops	
Przeciwciała Knops	Serologicznie najmniej niezgodne (uznawane za klinicznie nieistotne)
Indian	
Anty-In ^a	Zgodne w PTA w 37°C (nie opisano klinicznie istotnych przypadków, w Europie antygeny bardzo rzadkie, obecne u 3% Indian i 10% Arabów)
Anty-In ^b	Serologicznie najmniej niezgodne, ale antygenowo ujemne w przypadku silnych przeciwciał (jeden przypadek HTR; antygen In ^b jest powszechny)
Anty-INFI, -INJA	Najlepiej antygenowo ujemne, ale ze względu na powszechność antygeny serologicznie najstabiliej reagujące (brak danych klinicznych)
Ok	
Anty-Ok ^a , -OKGV, -OKVM	Najlepiej antygenowo ujemne, ale ze względu na powszechność antygenów serologicznie najstabiliej reagujące (brak doniesień o znaczeniu klinicznym, ale testy komórkowe wskazują na taką możliwość)
Raph	
Anty-MER2	Serologicznie najmniej niezgodne (antygen powszechny, ale w rasie kaukaskiej 8% dawców MER2 ujemnych, opisano jeden przypadek HTR)
John Milton Hagen	
Anty-JMH	Serologicznie najmniej niezgodne (uznawane jako klinicznie nieistotne, JMH – antygen powszechny)
I	
Aloanty-I (aktywne w 37°C)	Antygenowo ujemne (antygen I jest powszechny, bardzo rzadko osoby dorosłe mają fenotyp (I- i+))
Autoanty-I	Zgodne w PTA w 37°C
Globozyd	
Anty-P, -PP1P ^k	Antygenowo ujemne (przeciwciała silnie hemolizujące krwinki czerwone)

Tabela 1.11. cd.

Przeciwiata	Krwinki czerwone
Gill	
Anty-GIL	Najlepiej antygenowo ujemne, ale ze względu na powszechność antygeny w szczególnych sytuacjach serologicznie najstabilniej reagujące
RHAG	
Anty-Ducklos, -DSLK	Antygenowo ujemne lub Rh _{null} (antygeny powszechne, brak informacji o znaczeniu klinicznym)
Anty-Ol ^a , -RHAG4	Zgodne w PTA w 37°C (antygeny bardzo rzadkie, brak informacji o znaczeniu klinicznym, łatwy dobór)
JR	
Anty-Jr ^a	Serologicznie najmniej niezgodne, ale antygenowo ujemne w przypadku bardzo silnych przeciwiata (antygen powszechny, znany tylko jeden przypadek DHTR)
Lan	
Anty-Lan	Serologicznie najmniej niezgodne, ale antygenowo ujemne w przypadku silnych przeciwiata (antygen powszechny, znany tylko jeden przypadek IHTR)
Vel	
Anty-Vel	Antygenowo ujemne (często przeciwiata IgM aktywujące układ dopełniacza i powodujące ciężki IHTR)
CD59	
Anty-CD59	Najlepiej antygenowo ujemne, ale ze względu na powszechność antygeny serologicznie najstabilniej reagujące (brak informacji o znaczeniu klinicznym)
Augustine	
Anty-AUG1	Serologicznie najmniej niezgodne (wytwarzane tylko przez AUG _{null} , brak informacji o znaczeniu klinicznym, brak krwi antygenowo ujemnej)
Anty-At ^a	Serologicznie najmniej niezgodne (przypadki IHTR i DHTR; At(a-) trudno dostępne)
Kolekcja Cost	
Anty-Cs ^a , -Cs ^b	Serologicznie najmniej niezgodne (-Cs ^a wykrywa antygen powszechny i -Cs ^b wykrywa antygen bardzo rzadki), uznawane są za klinicznie nieistotne
Kolekcja Er	
Anty-Er ^a	Serologicznie najmniej niezgodne (antygen powszechny, mało doniesień o znaczeniu klinicznym)
Anty-Er ^b	Zgodne w PTA w 37°C (antygen bardzo rzadki, brak doniesień o znaczeniu klinicznym, łatwy dobór)

54

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

Tabela 1.11. cd.

Przeciwciała	Krwinki czerwone
Anty-Er3	Najlepiej antygenowo ujemne, ale ze względu na powszechność antygeny serologicznie najstabilniej reagujące (brak krwi bez antygeny, jedno doniesienie o łagodnej hemolizie)
Kolekcja Globozyd	
Anty-LKE	Serologicznie najmniej niezgodne (przeciwciała obecne u rzadkich fenotypów P ^k i p, aktywne w niskiej temperaturze, brak doniesień o HTR)
Anty-PX2 (anty-P są zawsze obecne z tymi przeciwciałami)	Najlepiej antygenowo ujemne (fenotyp P ^k), ale jeśli są nieosiągalne, należy użyć krwinek o fenotypie p (PX2 to antygen powszechny, nieznana jest jego reakcja z przeciwciałami o pojedynczej swoistości, ze względu na obecność anty-P konieczny dobór krwinek antygenowo ujemnych)
Seria 700 o niskiej częstości występowania	Brak problemów z doborem KKCz
Seria 901 o wysokiej częstości występowania	
Anty-AnWj	Antygenowo ujemne (ciężkie HTR, można też dobrać Lu _{null} z bardzo małą ekspresją AnWj)
Anty-Emm, -PEL, -ABTI	Serologicznie najmniej niezgodne (brak informacji o znaczeniu klinicznym)
Anty-MAM	Najlepiej antygenowo ujemne, ale ze względu na powszechność antygeny serologicznie najstabilniej reagujące (brak informacji o znaczeniu klinicznym)
Anty-Sd ^a	Serologicznie najmniej niezgodne (antygen obecny u 91% dawców, duże zróżnicowanie ekspresji)

* Informacje zawarte w tabeli należy traktować pomocniczo, pamiętając, że część z nich opiera się na małej liczbie przypadków i że mogą występować odstępstwa od tego, co do tej pory zaobserwowano.

Z powyższej tabeli wynika, że zdarzają się przypadki kliniczne, w których dochodzi do przetoczeń niezgodnych krwinek czerwonych. Zasady rejestrowania przypadków przetoczeń niezgodnych krwinek czerwonych oraz tworzenia rejestrów dawców krwinek czerwonych o rzadkich fenotypach znajdują się w Addendum.

1.6.5. Serologiczny dobór koncentratu krwinek płytkowych i granulocytarnych oraz osocza

W składnikach komórkowych krwi, poza antygenami krwinek czerwonych, obecnymi w koncentracie krwinek czerwonych (KKCz), koncentracie krwinek płytkowych (KKP) i koncentracie granulocytarnych (KG), występują również:

55

1.6. Serologiczne podstawy przetoczeń składników krwi

- a. antygeny leukocytów HLA klasy I obecne na krwinkach płytkowych i granulocytach, HLA klasy II – tylko na granulocytach;
- b. swoiste antygeny granulocytów (neutrofilii) HNA;
- c. swoiste antygeny krwinek płytkowych HPA. W praktyce transfuzjologicznej uodpornienie dotyczy głównie antygenów w KKCz i KKP, co przedstawia tabela 1.12 [19].

Tabela 1.12. Aloimmunizacja w praktyce klinicznej

Rodzaj krwinek	Częstość uodpornienia	Główne swoistości aloprzeciwciał skierowanych do antygenów	Ekspresja HLA
Czerwone	Średnio częsta	Rh i Kell	Brak
	Niska i bardzo niska	Innych układów grupowych	
Płytkowe	Średnio częsta	HLA klasy I/II	HLA klasy I
	Niska i bardzo niska	HPA	

Koncentrat krwinek płytkowych (KKP) dobiera się od dawcy zgodnego w układzie ABO, ale odstępuje się od tej zasady, gdy taki dawca jest niedostępny, a przetoczenie jest pilne. Przetoczenie niezgodnego KKP może wyjątkowo spowodować objawy hemolizy, gdy dawca w przetoczonym z krwinkami płytkowymi osoczu ma przeciwciała anti-A i/lub anti-B o wysokim mianie. Najlepiej w takich sytuacjach podawać krwinki płytkowe zawieszane w obojętnym immunologicznie medium, czyli w osoczu AB, roztworze albuminy lub w roztworze wzbogacającym, po wcześniejszym usunięciu osocza dawcy. Jeżeli biorca jest RhD ujemny, szczególnie gdy jest to dziewczynka lub kobieta w wieku rozrodczym, to dobiera się KKP od dawcy RhD ujemnego. Zasada ta jest związana z możliwą obecnością niewielkich objętości krwinek czerwonych w składniku krwi, zależną od metody uzyskania KKP. W przypadku konieczności pilnego przetoczenia i dostępności tylko KKP od dawcy RhD dodatniego, wymienionym biorcom płci żeńskiej należy podać immunoglobulinę anti-RhD w dawce 50–100 µg, zależnie od objętości obecnych krwinek czerwonych w składniku. Rutynowo nie dobiera się KKP w zakresie HLA i HPA, ale gdy wiadomo o immunizacji antygenem HPA, taki dobór jest niezbędny, podobnie jak dobór w HLA, gdy przetoczenia KKP są nieskuteczne. Przetoczenie może być też nieefektywne ze względu na obecność antygenów A lub B na krwinkach płytkowych.

56

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

Koncentrat granulocytów (KG) rutynowo nie jest dobierany pod względem zgodności swoistych antygenów HNA ani antygenów HLA, tylko dobiera się go pod względem zgodności antygenów grupowych ABO i RhD. Z uwagi na dużą zawartość krwinek czerwonych w KG przed przystąpieniem do zabiegu aferezy wykonuje się próbę zgodności serologicznej biorcy i dawcy, tak jak w przypadku przetaczania KKCz. Jeżeli nie ma możliwości dobrania KG w układzie ABO i RhD, to autorzy niektórych doniesień zalecają procedurę zredukowania objętości krwinek czerwonych do 2,5 ml w jednostce KG [8].

Osocze dobiera się zgodne w układzie ABO biorcy i dawcy, czyli jednoimienne. Można podać osocze różnoimienne, które nie zawiera przeciwciał skierowanych do antygeny biorcy, czyli osocze dawcy grupy AB dla wszystkich biorców oraz osocze każdego dawcy dla biorcy grupy O [11, 12, 20].

Ze względu na brak próby zgodności serologicznej potwierdzającej zgodność KKP i osocza z biorcą niezbędna jest potwierdzona grupa krwi, aby przetoczyć odpowiednio zamówiony składnik krwi.

Opis przypadków

Przypadek 1.

W polskiej rodzinie stwierdzono obecność fenotypu Fy(a-b-) u czwórki rodzeństwa, mimo że uznaje się ten fenotyp za niewystępujący w rasie kaukaskiej [8]. Zalecono przetaczanie krwi wyłącznie pomiędzy rodzeństwem z zachowaniem profilaktyki TA-GvHD, czyli z koniecznością napromieniowania KKCz. Po pewnym czasie podjęto badania genetyczne, które ujawniły obecność allelu FYX, odpowiadającego za Fy^a, czyli bardzo słabą odmianę Fy^{b^w} (^w weak). Metoda adsorpcji/elucji potwierdziła obecność słabego antygeny Fy^b na krwinkach. Biorcy z takim fenotypem mogą wytworzyć anty-Fy^a, ale nie wytwarzają anty-Fy^b [1, 2].

Komentarz

Zalecenie czyniące z tych osób wyjątkowych biorców i dawców krwi nie miało uzasadnienia. Można im przetaczać KKCz bez dobierania w układzie Duffy – do momentu, gdy ktoś wytworzy anty-Fy^a, natomiast anty-Fy^b się nie wytworzą. Oznacza to, że należy traktować te osoby tak jak innych biorców krwi.

Przypadek 2.

Choremu, lat 25, po krwotoku pourazowym zlecono przetoczenie KKCz. Stężenie hemoglobiny w chwili składania zamówienia na krwinki wynosiło 6 g/dl. W trakcie badań przed przetoczeniem wykryto aloprzeciwciała anti-C oraz autoprzeciwciała anti-c z układu Rh. Lekarz ocenił ponownie stan kliniczny chorego i stwierdził objawy niedokrwistości: tachykardię 110/min, obniżone RR 90/70 mm Hg, duszność. Potwierdziło to decyzję o pilnym przetoczeniu KKCz. Przetoczono KKCz jednoimienny z grupą krwi ABO i RhD chorego oraz bez antygeny C, do którego zostały wytworzone aloprzeciwciała. Podstawą do przetoczenia była próba zgodności serologicznej w brzmieniu: *próba zgodności serologicznie niezgodna, dobrana fenotypowo.*

Komentarz

W każdym przypadku wykrycia aloprzeciwciał uznanych za klinicznie istotne, a do takich należą antygeny z układu Rh (najczęściej anti-D, -c, -E, -C), dobiera się KKCz bez swoistego antygeny, w tym przypadku bez antygeny C. Autoprzeciwciała zazwyczaj są panreaktywne, czyli reagują z krwinkami wszystkich dawców. Bardzo rzadko w badaniu serologicznym wykazują swoistość taką jak aloprzeciwciała, np. anti-e czy anti-c. Czasem można wykazać, że jest to tzw. swoistość pozorująca, czyli przeciwciała te w szczególnych warunkach (np. długa inkubacja) zareagują też z krwinkami, którym brak danego swoistego antygeny. Ogólnie autoprzeciwciała powodują skrócenie czasu przeżycia krwinek czerwonych, jednak zazwyczaj, choć z wyjątkami, nie wywołują ostrej hemolizy, co jest cechą aloprzeciwciał. Przetaczane krwinki czerwone muszą być ujemne pod względem antygeny, do którego chory wytworzył aloprzeciwciała i nie muszą być ujemne pod względem antygeny, do którego skierowane są autoprzeciwciała, chyba że hemoliza nasila się i przetoczenie jest nieskuteczne. Wówczas należy dobrać krwinki co najmniej heterozygotyczne w tym antygenie (co nie mogło mieć miejsca w opisanym przypadku ze względu na aloprzeciwciała oraz pilność przetoczenia). W sytuacji planowanego przetoczenia KKCz w tym przypadku pracownia serologii transfuzjologicznej powinna uszczegółowić badania serologiczne.

58

Przypadek 3.

Chory, wielokrotny biorca krwi, przyjęty do szpitala powiatowego w trybie pilnym z powodu krwotoku z żyłaków przelyku, wymagał pilnego przetoczenia. W trakcie

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

wykonywania próby zgodności pracownia serologiczna poinformowała, że w surowicy chorego wykrywa się aloprzeciwciała i konieczne jest przesłanie próbki krwi do pracowni konsultacyjnej w celu ich identyfikacji. Występujące objawy niedokrwistości nie pozwalały na zwłokę z przetoczeniem do czasu identyfikacji przeciwciał. Decyzją lekarza zostały przetoczone 3 jednostki KKCz zgodnego w układzie ABO i RhD z chorym oraz zgodnego w próbie krzyżowej. Identyfikacji wykrytych aloprzeciwciał dokonano w trybie pracy pracowni konsultacyjnej.

Komentarz

Postąpiono adekwatnie do sytuacji klinicznej, czyli konieczności pilnego przetoczenia. KKCz była dobrana na podstawie zgodności w próbie krzyżowej, co ograniczało możliwość reakcji hemolitycznej, choć jej nie eliminowało. Jeżeli pacjent nie miał przetoczeń w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub dłużej, to powinno się ocenić jego fenotyp z próbki przed przetoczeniem, w układzie Rh i antygenie K z układu Kell, co zajmuje 15–20 minut (najpóźniej podczas przetaczania pierwszej jednostki KKCz), a w miarę możliwości także w pozostałych klinicznie istotnych układach (w celach prognostycznych dla możliwej immunizacji) i kolejne jednostki podać zgodne fenotypowo w Rh i K. Może pacjent, skoro był wielokrotnym biorcą, miał wcześniej określony fenotyp, co warto sprawdzić w dokumentacji klinicznej. Uzyskany wynik identyfikacji alo-anty-? umożliwił weryfikację kolejnych dawców i dobieranie KKCz bez antygeny, do którego chory wytworzył aloprzeciwciała, oraz profilaktycznie zgodnych fenotypowo.

Przypadek 4.

Pacjentka wymagająca pilnego przetoczenia KKCz z powodu nasilonej hemolizy w przebiegu NAIH typu ciepłego wytworzyła autoprzeciwciała o swoistości anti-C. Aloprzeciwciał nie stwierdzono. Dobrano KKCz zgodny fenotypowo, czyli bez antygenów c i E z układu Rh oraz K z układu Kell (fenotyp pacjentki CCDee K-). Przetoczenie było nieskuteczne – nasiliły się cechy hemolizy (wzrost stężenia wolnej bilirubiny i LDH oraz spadek stężenia Hp do zera). Ponieważ w badaniu serologicznym autoprzeciwciała reagowały silnie z krwinkami o fenotypie pacjentki, czyli CC, nie reagowały z krwinkami cc oraz reagowały słabo z krwinkami Cc, dobrano krwinki o fenotypie DCcee K-. Przetoczenie było skuteczne i tak dobrano kolejne 3 jednostki KKCz. W wyniku leczenia immunosupresyjnego autoprzeciwciała zanikły.

Komentarz

Autoprzeciwiała o swoistości anti-C powodowały nasiloną hemolizę zarówno krwinek własnych chorego, jak i krwinek dawcy zgodnego z nim fenotypowo, czyli DCCee, natomiast nie reagowały z krwinkami o mniejszej liczbie determinant antygenowych, czyli DCcee. Zazwyczaj w NAIH profilaktycznie nie przetacza się krwinek z antygenem, do którego biorca może wytworzyć aloprzeciwiała, w tym przypadku byłyby to anti-c i anti-E. W sytuacji występowania autoprzeciwiał o swoistości takiej jak aloprzeciwiała (anti-C), reagujących serologicznie oraz wywołujących u chorego nasilone objawy hemolizy, w danych okolicznościach należy przeprowadzić skuteczne przetoczenie, ryzykując ewentualną immunizację w przyszłości. Uodpornienie ogranicza się, stosując krwinki mające obcy antygen (tutaj c) w pojedynczej heterozygotycznej dawce, ale też w pojedynczej dawce autoantygen (C). Gdyby przetoczenie było nadal nieskuteczne, powinno się spróbować przetoczyć krwinki Dcee lub dcee.

Piśmiennictwo

1. Daniels G.: *Human blood groups*. Wiley Blackwell 2013, edycja 3.
2. Dizon M.F.: *The challenges of daratumumab in transfusion medicine*. *Lab Medicine* 2017; 48: 6–9.
3. Fabijańska-Mitek J., Bochenek-Jantczak D., Grajewska A., Wieczorek K.: *Badania immunohematologiczne i organizacja krwiolecznictwa – kompendium*. Fundacja Pro Pharmacia Futura, Warszawa 2017.
4. Fabijańska-Mitek J.: *Immunohematologia. Grupy krwi i niedokrwistości*. Fundacja Pro Pharmacia Futura, Warszawa 2018.
5. Fung M.K., Eder A.F., Spitalnik S.L., Westhoff C.M.: *Technical Manual*. AABB Press, Bethesda 2017, edycja 19.
6. Hult A.K., Dykes J.H., Storry J.R. i wsp.: *A and B antigen levels acquired by group O donor-derived erythrocytes following ABO-non-identical transfusion or minor ABO-incompatible haematopoietic stem cell transplantation*. *Transfus Med* 2017; 27: 181–191.
7. Hult A.K., Olsson M.L.: *Many genetically defined ABO subgroups exhibit characteristic flow cytometric patterns*. *Transfusion* 2010; 50: 308–323.
8. Klein H.G., Anstee D.J.: *Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine*. Wiley Blackwell 2014, edycja 12.
9. Łukasik E., Nowak I., Czerwiński M. i wsp.: *Duffy blood group system – the frequency of Duffy antigen polymorphisms and novel mutations in the Polish population*. *Transfusion Apher Sci* 2019; 58: 156–161.

60

1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi...

10. Martin-Blanc S., Simno P., Gien D. i wsp.: *Identification of novel silent KEL alleles causing KEL: -5 (Ko) phenotype or discordance between KEL: 1, -2 phenotype/KEL*01/02 genotype*. *Transfusion* 2013; 53: 2859–2866.
11. Milkins C., Berryman J., Cantwell C. i wsp.: *Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories*. *Transfusion Medicine* 2013; 23: 3–35.
12. Mintz P.D. (red.): *Transfusion therapy. Clinical Principles and Practice*. AABB Press, Bethesda 2017, edycja 3.
13. Nowak J., Fabijańska-Mitek J. (red.): *Podstawy immunogenetyki transplantacyjnej*. Fundacja Pro Pharmacia Futura, Warszawa 2012.
14. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 18 marca 2020 r. w sprawie wymagań dobrej praktyki przechowywania i wydawania krwi i jej składników dla banków krwi oraz badań z zakresu immunologii transfuzjologicznej wykonywanych w zakładach leczniczych podmiotów leczniczych innych niż regionalne centra, Wojskowe Centrum lub Centrum MSWiA (Dz. U. MZ z 2020 r. poz. 25).
15. Olsson M.L., Michalewska B., Gekkgberg A. i wsp.: *A clue to the basis of allelic enhancement: occurrence of the A_x subgroup in the offspring of blood group o parents*. *Transfus Med* 2005; 15: 435–442.
16. Peyrard T.: *Molecular tools for investigating immunohaematology problems*. *ISBT Science Series* 2015; 10(Suppl. 1): 31–38.
17. Pierce S.R., Reid M.E.: *Bloody Brilliant. A History of Blood Groups and Blood Groupers*. AABB Press 2016.
18. Retter A., Wyncoll D., Pearse R. i wsp.: *Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients*. *Brit J Haematol* 2013; 160: 445–464.
19. Tangvarasittichai S.: *Impact of alloimmunization on transfusion-dependent patients*. *Ann Adv Chem* 2017; 1: 070–082.
20. Thornton N.: *The clinical significance of blood group alloantibodies and the supply of blood for transfusion*. SPECIFICATION SPN214/4; 2013.
21. Trudeau J.: *Massive Hemorrhage and Emergency Transfusion. W: Clinical Guide to Transfusion*. Canadian Blood Services 2017.
22. Win N.: *Guidelines for the management of urgent red cell transfusion and situations when serological compatibility cannot be assured*. INFORMATION INF437/1.3; 2015.
23. Zimring J.C., Stowell S.R., Johnsen J.M. i wsp.: *Effects of genetic, epigenetic and environmental factors on alloimmunization to transfused antigens: Current paradigms and future considerations*. *Transfusion Clinique et Biologique* 2012; 19: 125–131.



2. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych

2.1. Fizjologia krwinki czerwonej

Krwinki czerwone są wyspecjalizowanymi komórkami krwi, które nie mają jądra komórkowego, cytoplazmatycznych organelli komórkowych oraz charakteryzują się ograniczonym metabolizmem. Ich zadaniem jest przenoszenie hemoglobiny. Krwinki czerwone wytwarzane są w szpiku kostnym czerwonym. W układzie krążenia żyją średnio 120 dni. Krwinka ma specyficzny kształt dwuwklęsłego dysku o średnicy ok. 8 μm , a więc jest większa od średnicy naczyń włosowatych, ale dzięki właściwości mechanicznego czasowego odkształcania się może przechodzić nawet przez naczynia krwionośne o bardzo małej średnicy [4]. Tę właściwość czasowego odkształcania się zawdzięcza obecności tzw. cytoszkieletu zbudowanego ze specyficznych białek strukturalnych – spektryny i ankiryny.

Błona komórkowa krwinki czerwonej jest biologiczną błoną półprzepuszczalną, a więc wykazuje właściwości dyfuzji. Ciśnienie osmotyczne w krwince jest równe ciśnieniu osmotycznemu w osoczu i w warunkach fizjologicznych wynosi 310 mOsm (równa się ciśnieniu osmotycznemu 0,9% roztworu chlorku sodu). Wartością graniczną dla całkowitej hemolizy (pęknięcia krwinek czerwonych) jest roztwór 0,48% NaCl, przy stężeniu NaCl wynoszącym 0,33% hemoliza jest całkowita [4, 7].

Białkiem funkcyjnym krwinki czerwonej jest hemoglobina, której najważniejsza rola to – z metabolicznego punktu widzenia – udział w transporcie tlenu [4, 7]. Cząsteczka hemoglobiny składa się z dwóch łańcuchów alfa i dwóch łańcuchów beta. Do każdego z nich dołączona jest cząsteczka hemu z pierścieniem porfirynowym i atomem żelaza. Transport tlenu we krwi odbywa się dwiema drogami. Zasadnicza objętość jest transportowana przez krew w postaci połączenia tlenu z hemoglobiną. Przyłączenie tlenu do hemoglobiny zachodzi pod wpływem zwiększającego się ciśnienia tlenu, przy czym w pierwszej kolejności utlenowane są łańcuchy alfa, a następnie łańcuchy beta globiny [7, 15].

Przy ciśnieniu tlenu równym lub większym od 100 mm Hg (13,3 kPa) hemoglobina jest wysycona tlenem w 100%. Jeden gram hemoglobiny może maksymalnie przyłączyć 1,34 ml tlenu. Obliczono, że przeciętna pojemność tlenowa krwi wynosi

63

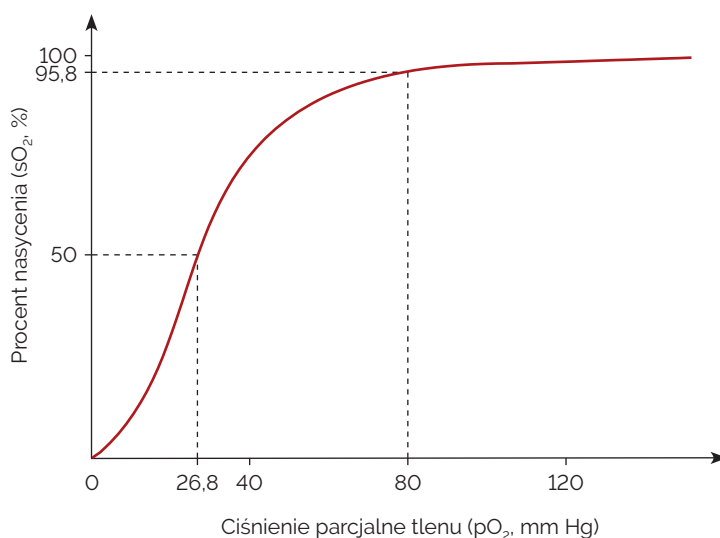
około 200 ml/l. W tej wartości mieści się objętość 3,3 ml tlenu rozpuszczonego fizycznie w litrze krwi. W warunkach spoczynkowych, przy stężeniu tlenu we krwi tętniczej równym 100 mm Hg, a we krwi żyłnej 40 mm Hg, każdy litr krwi dostarcza do tkanek obwodowych 50–60 ml tlenu. W trakcie wysiłku fizycznego, gdy ciśnienie tlenu w tkankach obwodowych na skutek zużycia obniża się do wartości 15 mm Hg, objętości transportowanego tlenu wzrastają ponad trzykrotnie [7].

Zależność procentowego wysycenia hemoglobiny tlenem od ciśnienia tego gazu została przedstawiona w formie krzywej dysocjacji tlen–hemoglobina na rycinie 2.1.

Krzywa dysocjacji może być przesuwana w prawo lub w lewo, co niesie za sobą pewne implikacje metaboliczne. Przesunięcie krzywej dysocjacji w prawo zwiększa uwalnianie tlenu z hemoglobiny (zmniejsza powinowactwo hemoglobiny do tlenu) przy danym ciśnieniu tlenu.

W tkankach obwodowych krew na skutek wysokiego stężenia CO_2 ma obniżone pH, a więc wysokie stężenie jonów wodorowych. Hemoglobina wiąże jony H^+ losowo, natomiast CO_2 tworzy wiązanie karbaminowe z grupą alfa-aminową aminokwasów tworzących łańcuchy globinowe. Te reakcje powodują takie zmiany konformacyjne hemoglobiny, które wywołują uwolnienie O_2 .

Odwrotne zjawisko, tzn. przesunięcie krzywej dysocjacji tlen–hemoglobina w lewo, obserwuje się w kapilarach płucnych, w których krew, oddając CO_2 , podwyższa pH, a więc powoduje wzrost powinowactwa hemoglobiny do O_2 . Na zdolność



Rycina 2.1. Krzywa dysocjacji tlen–hemoglobina [15].

2. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych

oddawania i przyłączenia tlenu do hemoglobiny wywiera wpływ szereg czynników [7]. Przesunięcie krzywej dysocjacji w prawo powoduje łatwiejsze oddawanie tlenu w tkankach w danych warunkach prężności tego gazu. Do czynników powodujących to zjawisko należą:

- kwasica;
- wzrost stężenia dwutlenku węgla;
- wzrost temperatury;
- wzrost stężenia 2,3-DPG w krwinkach czerwonych.

W warunkach fizjologicznych dwa pierwsze czynniki warunkują oddawanie tlenu przez hemoglobinę w mikrokrążeniu. Wzrost ciepłoty ciała, będący wynikiem zakażenia lub urazu tkankowego, powodując zmniejszenie powinowactwa tlenu do hemoglobiny, jest wyrazem adaptacji do zwiększonego zapotrzebowania w tlen w warunkach choroby. Wzrost stężenia 2,3-DPG jest z kolei wyrazem adaptacji do funkcjonowania organizmu w sytuacji przewlekłego niedoboru tlenu (warunki wysokogórskie). Przesunięcie krzywej dysocjacji tlen–hemoglobina w lewo obserwuje się w obecności hemoglobiny płodowej (HbF) i przy zasadowicy. Jest to również mechanizm kompensacyjny powodujący zwiększenie powinowactwa hemoglobiny do tlenu, który sprzyja pobieraniu tlenu przez HGB przy danej prężności tego gazu [4, 8].

2.2. Koncentrat krwinek czerwonych – charakterystyka i oczekiwany skutek terapeutyczny

Koncentrat krwinek czerwonych (KKCz) jest składnikiem krwi otrzymanym z jednej donacji krwi pełnej o objętości 450 ml \pm 10% po usunięciu z niej znacznej części osocza. Stanowi jego 1 jednostkę. Wartość hematokrytu składnika wynosi 65–75% (0,65–0,75); każda jednostka koncentratu krwinek czerwonych powinna zawierać minimum 45 g hemoglobiny [63].

Koncentrat krwinek czerwonych zawiera wszystkie krwinki czerwone obecne w jednej jednostce pełnej krwi oraz większą część leukocytów i różną liczbę płytek krwi. Inne składniki, takie jak osocze, antykoagulant oraz płyn wzbogacający, których objętość zmienia się w zależności od metody preparatyki, nie wpływają na efektywność terapeutyczną koncentratu krwinek czerwonych. Objętość składnika wynosi 280 ml \pm 50 ml. Koncentrat krwinek czerwonych otrzymywany jest także metodą automatyczną przy użyciu separatorów komórkowych w procesie aferezy [9, 29].

65

Przetoczenie 1 jednostki koncentratu krwinek czerwonych dorosłemu choremu z prawidłowym BMI, bez stwierdzanego krwawienia i objawów sugerujących skrócenie czasu przeżycia krwinek, powinno spowodować wzrost stężenia hemoglobiny o ok. 1 g/dl, a wartości hematokrytu o 3–4% [89]. Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych w objętości ok. 15 ml/kg mc. małemu dziecku powinno spowodować wzrost stężenia hemoglobiny o 2 g/dl.

Koncentrat krwinek czerwonych zawiera komórki w różnym wieku ich życia, dlatego też średni czas przeżycia przetoczonych świeżych krwinek czerwonych wynosi 58 dni. Teoretycznie zdrowy dorosły musi produkować ok. 12 ml krwinek czerwonych dziennie, aby utrzymać stałe stężenie hemoglobiny o wartości 10 g/dl. Jeżeli z powodu choroby, np. ciężkiej niedokrwistości aplastycznej, szpik nie wytwarza krwinek czerwonych, wskazane jest przetaczanie 1 jednostki koncentratu krwinek czerwonych tygodniowo, aby zapewnić stężenie hemoglobiny na granicy 10 g/dl.

2.3. Rodzaje koncentratu krwinek czerwonych

Stosując różne metody preparatyki, można otrzymać następujące rodzaje koncentratu krwinek czerwonych [29, 63]:

1. Koncentrat krwinek czerwonych

Jest to składnik krwi otrzymany z jednej donacji krwi pełnej o objętości 450 ml $\pm 10\%$, przygotowany poprzez usunięcie większej objętości osocza. Hematokryt koncentratu krwinek czerwonych wynosi 65–75% (0,65–0,75); każda jednostka składnika zawiera minimum 43 g hemoglobiny. Składnik zawiera leukocyty w liczbie ok. $2,5\text{--}3 \times 10^9$ komórek oraz różną liczbę (zależną od metody preparatyki) płytek krwi. Koncentrat krwinek czerwonych uzyskany z krwi pełnej pobranej do pojemnika zawierającego płyn konserwujący CPD można przechowywać 21 dni, a w przypadku pobrania do płynu konserwującego CPDA-1 – 35 dni.

2. Koncentrat krwinek czerwonych pozbawiony kożuszka leukocytarno-płytkowego (KKCz bez koż. l.-pł.)

Jest to składnik krwi otrzymany z jednej donacji krwi pełnej o objętości 450 ml $\pm 10\%$, przygotowany poprzez usunięcie kożuszka leukocytarno-płytkowego i większej objętości osocza. Hematokryt koncentratu krwinek czerwonych wynosi 65–75% (0,65–0,75); każda jednostka składnika zawiera minimum 43 g hemoglobiny. Koncentrat krwinek czerwonych uzyskany z krwi pełnej pobranej

do pojemnika zawierającego płyn konserwujący CPD można przechowywać 21 dni, a w przypadku pobrania do płynu konserwującego CPDA-1 – 35 dni.

Całkowita liczba leukocytów w składniku nie przekracza $1,2 \times 10^9$ komórek na jednostkę. Ta liczba leukocytów nie zabezpiecza przed aloimmunizacją antygenami HLA, ale zmniejsza ryzyko występowania poprzetoczeniowych reakcji gorączkowych.

3. **Koncentrat krwinek czerwonych z roztworem wzbogacającym (KKCz/RW)**

Składnik krwi uzyskany z jednej donacji krwi pełnej o objętości 450 ml $\pm 10\%$, przygotowany poprzez usunięcie z niej większości osocza i dodanie odpowiedniej objętości płynu wzbogacającego. Dodanie płynu wzbogacającego pozwala na przechowywanie krwinek czerwonych 42 dni.

Wartość hematokrytu koncentratu krwinek czerwonych zależy od natury płynu wzbogacającego i metody preparatyki oraz objętości osocza pozostawionego w składniku. Wynosi ok. 50–70% (0,50–0,70). Każda jednostka składnika zawiera minimum 45 g hemoglobiny. Jedna jednostka koncentratu krwinek czerwonych zawiera wszystkie krwinki czerwone obecne w jednostce krwi, z której zostały otrzymane, oraz różną liczbę leukocytów i krwinek płytkowych.

4. **Koncentrat krwinek czerwonych w roztworze wzbogacającym, pozbawiony kożuszka leukocytarno-płytkowego (KKCz/RW bez koż. l.-pł.)**

Są to krwinki czerwone otrzymane z jednej donacji krwi pełnej o objętości 450 ml $\pm 10\%$, przygotowane przez usunięcie osocza i kożuszka leukocytarno-płytkowego. Do krwinek czerwonych jest następnie dodawany płyn wzbogacający. Wartość hematokrytu koncentratu krwinek czerwonych zależy od natury płynu wzbogacającego i metody preparatyki oraz objętości pozostawionego w składniku osocza. Wynosi 50–70% (0,50–0,70). Każda jednostka składnika zawiera minimum 43 g hemoglobiny. Całkowita liczba leukocytów w składniku nie przekracza $1,2 \times 10^9$ komórek na jednostkę. Czas przechowywania tego rodzaju koncentratu krwinek czerwonych wynosi 42 dni.

5. **Przemywany koncentrat krwinek czerwonych (PKKCz)**

Składnik krwi otrzymany z jednej donacji krwi pełnej o objętości 450 ml $\pm 10\%$, z której usunięto osocze, poddany przemyciu roztworem soli fizjologicznej, a następnie zawieszony w 0,9% roztworze NaCl lub roztworze wzbogacającym. Przemywanie krwinek czerwonych ma na celu usunięcie białek osocza. W czasie procedury zostają częściowo usunięte także leukocyty, krwinki płytkowe

i mikroagregaty. Wartość hematokrytu składnika może być dostosowana do potrzeb klinicznych, a każda jednostka krwinek czerwonych zawiera minimum 40 g hemoglobiny.

6. Ubogoleukocytarny koncentrat krwinek czerwonych (UKKCz)

Składnik krwi uzyskany przez usunięcie większości leukocytów z jednostki koncentratu krwinek czerwonych. Liczba leukocytów musi być niższa niż 1×10^6 komórek w jednej jednostce. Każda jednostka koncentratu krwinek czerwonych zawiera minimum 40 g hemoglobiny. Przetaczanie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek czerwonych zmniejsza ryzyko aloimmunizacji antygenami HLA oraz przeniesienia zakażenia CMV.

7. Ubogoleukocytarny koncentrat krwinek czerwonych z roztworem wzbogacającym (UKKCz/RW)

Składnik krwi uzyskany przez usunięcie większości leukocytów z jednostki koncentratu krwinek czerwonych z roztworem wzbogacającym. Liczba leukocytów nie może być wyższa niż 1×10^6 komórek w jednej jednostce. Każda jednostka koncentratu krwinek czerwonych zawiera minimum 40 g hemoglobiny. Przetaczanie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek czerwonych zmniejsza ryzyko aloimmunizacji antygenami HLA oraz przeniesienia zakażenia CMV.

8. Napromieniowany koncentrat krwinek czerwonych (NKKCz)

Jest to jednostka koncentratu krwinek czerwonych poddana promieniowaniu jonizującemu w dawce 25–50 Gy. Krwinki czerwone po napromieniowaniu mogą być przetaczane do 28 dni od daty pobrania. Napromieniowanie koncentratu hamuje zdolność proliferacyjną limfocytów znajdujących się w składniku, zapobiegając wystąpieniu poprzetoczeniowej choroby przeszczep przeciw biorcy (TA-GvHD). W czasie przechowywania tak przygotowanego składnika może dojść do nieznacznej hemolizy krwinek czerwonych i wzrostu stężenia jonów K^+ .

9. Mrożony koncentrat krwinek czerwonych (MKKCz)

Składnik krwi otrzymany z jednej donacji krwi pełnej o objętości 450 ml $\pm 10\%$, do którego dodano płyn kriochronny i zamrożono w ciągu 7 dni od pobrania. Przechowywany jest w temperaturze od -60 do -80°C . Przed użyciem klinicznym krwinki są rozmrażane, przemywane w celu usunięcia płynu kriochronnego i zawieszane w 0,9% roztworze NaCl lub innym roztworze (roztwór wzbogacający, hydroksyetylowana skrobia). Są pozbawione białek osocza, granulocytów i płytek krwi. Każda jednostka przygotowanych do użycia klinicznego krwinek

68

2. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych

czerwonych zawiera minimum 36 g hemoglobiny, hematokryt wynosi od 65 do 75% (od 0,65 do 0,75).

10. Koncentrat krwinek czerwonych z aferezy (KKCz-Af.)

Składnik ten stanowią krwinki czerwone otrzymane metodą automatycznej aferezy przy użyciu separatora komórkowego od jednego dawcy. Typowa afereza pozwala na uzyskanie jednej lub dwóch jednostek koncentratu krwinek czerwonych od tego samego dawcy. Każda jednostka zawiera minimum 40 g hemoglobiny. Hematokryt wynosi od 65 do 75% (0,60–0,75) oraz od 50 do 70% (0,50–0,70), jeżeli do koncentratu krwinek czerwonych zostanie dodany roztwór wzbogacający.

2.4. Zmiany biochemiczne i morfologiczne krwinek czerwonych w czasie ich przechowywania

Przechowywanie krwinek czerwonych prowadzi do ich złożonych zmian, spowodowanych naturalnym obniżaniem się stężenia różnych związków chemicznych, biorących udział w przemianie materii, lub do przekształcenia ich w tzw. końcowe produkty. Zjawisko to nosi nazwę *storage lesion* [45]. Z upływem czasu przechowywania obserwuje się zachwianie równowagi między wnętrzem komórki a środowiskiem zewnętrznym wskutek nagromadzenia się uwolnionych w toku przemian produktów ubocznych. Spośród wielu przemian biochemicznych, zachodzących w krwince czerwonej, do najważniejszych należy beztlenowy rozpad glukozy oraz wymiana elektrolitów między krwinką a osoczem. W wyniku tych zmian dochodzi do wzrostu stężenia mleczanów, znacznego uwalniania jonów potasu i hemoglobiny do osocza oraz obniżenia stężenia S-nitrozohemoglobiny w krwince czerwonej. Przechowywanie krwinek powoduje również obniżenie w nich stężenia 2,3-DPG i ATP. Obniżenie stężenia 2,3-DPG jest ściśle związane z przesunięciem krzywej dysocjacji hemoglobiny w lewo, co z kolei wiąże się ze wzrostem powinowactwa hemoglobiny do tlenu [7, 9, 67]. Obecność ATP odpowiada za aktywność metaboliczną krwinki czerwonej oraz warunkuje utrzymanie jej kształtu i zdolności do wielokrotnego odkształcania się. ATP pozwala zachować aktywność enzymu translokazy aminofosfolipidowej, odpowiedzialnego za utrzymanie wewnątrz komórki fosfatydyloseryny, która – pojawiając się na powierzchni krwinki czerwonej – daje sygnał do fagocytozy przez makrofagi [45]. Zmiany związane z przechowywaniem krwinek czerwonych są częściowo odwracalne. Krwinki, w których nastąpił rozpad 2,3-DPG w czasie przechowywania, w ciągu 48–72 godzin po przetoczeniu syntetyzują ten związek w ustroju biorcy.

Według dostępnego piśmiennictwa nie można jednoznacznie określić, jaki wpływ po przetoczeniu na transport tlenu i na samego chorego mają zmiany biochemiczne krwinek czerwonych zachodzące w czasie ich przechowywania. Wyniki badań klinicznych dotyczące przenoszenia tlenu, a tym samym utlenowania tkanek po przetoczeniu przechowywanych krwinek, są sprzeczne [67, 104]. Degradacja 2,3-DPG ma prawdopodobnie niewielki wpływ na uwolnienie O_2 [112]. Być może decydujące wnioski dotyczące wpływu czasu przechowywania koncentratu krwinek czerwonych na transport tlenu przyniosą międzynarodowe badania INFORM [28].

Badania chorych w stanie krytycznym po urazie i po zabiegu chirurgicznym wykazały związek między czasem przechowywania przetaczanego koncentratu krwinek czerwonych a śmiertelnością, zachorowalnością, występowaniem zakażeń oraz długością hospitalizacji [43, 79, 101, 108]. Z kolei wyniki ostatnich badań chorych po zabiegach kardiochirurgicznych sugerują, że przetoczenie krwinek czerwonych przechowywanych dłużej niż 14 dni wiązało się z częstym występowaniem powikłań oraz gorszym przeżyciem [101, 56]. Podobnie wyniki uzyskane przez Goela i wsp. wykazały, że przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych przechowywanego ponad 35 dni może być związane z niepożądanymi reakcjami u chorych z grup wysokiego ryzyka i może być niezależnym czynnikiem zachorowalności, zwłaszcza w grupie osób w podeszłym wieku i krytycznie chorych [37]. W dyskusji zwrócono uwagę, że prawdopodobnie jest to wynik zmian morfologicznych krwinek, zmian zachodzących w błonie komórkowej krwinek i tworzenia się mikrocząstek oraz obecności cytokin [4, 9, 24, 73, 108, 110].

Mikrocząstki powstałe z błony komórkowej krwinek czerwonych w czasie ich przechowywania mogą mieć potencjał prozapalny, wpływać na przyspieszoną apoptozę krwinek i na częstość występowania niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych, w tym zakrzepowych, oraz gorsze przeżycie chorych po przetoczeniu KKCz przechowywanego dłużej niż 14 dni [6, 33]. W badaniach TRALI2, porównujących grupy chorych leczonych w oddziałach intensywnej terapii wentylacją mechaniczną i otrzymujących koncentrat krwinek czerwonych przechowywanych 6 dni oraz 26 dni, nie wykazano różnic w liczbie występowania zaburzeń funkcji układu oddechowego, zaburzeń immunologicznych i koagulopatii [89, 108]. Z kolei wyniki badań ARIPI wykazały związek występowania krwawień z przewodu pokarmowego w grupie noworodków otrzymujących krwinki czerwone przechowywane standardowo vs krwinki przechowywane do 8 dni [32].

70

2. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych

Zmiany morfologiczne zachodzące w krwinkach czerwonych w czasie przechowywania przebiegają podobnie jak w ustroju, a różnice sprowadzają się do ilościowego nasilenia tych zmian. Towarzyszą im zmniejszanie się liczby krwinek czerwonych, charakterystyczne zmiany kształtu krwinek oraz występowanie poikilocytozy i anizocytozy. Nasila się hemoliza przechowywanych komórek, ale nie dochodzi do zmiany ich objętości w czasie przechowywania [96]. Po przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych te, które zostały uszkodzone, są usuwane z krążenia, a te, które pozostają po 24 godzinach w układzie krążenia, wykazują prawidłową funkcję oraz czas przeżycia [7, 98]. Wartością graniczną, przy której składnik nadaje się do przetoczenia, jest wartość minimum 70% nieuszkodzonych krwinek czerwonych. W piśmiennictwie brakuje dostatecznych danych uzasadniających kliniczne stosowanie koncentratu krwinek czerwonych o krótkim czasie przechowywania.

Zalecenia do przetaczania świeżych krwinek czerwonych

Zalecenia	Siła dowodu
Ze względu na określony zasadami czas przechowywania koncentratu krwinek czerwonych oraz brak wiarygodnych danych bezzasadne jest przetaczanie chorym tylko krwinek czerwonych przechowywanych do 5–7 dni	1C
Krwinki czerwone przechowywane do 5 dni powinny być warunkowo stosowane u wcześniaków i noworodków	1C

2.5. Wskazania szczegółowe do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych

2.5.1. Zalecenia ogólne

Lecznym celem przetoczenia krwinek czerwonych jest usprawnienie zdolności przenoszenia tlenu. Przy podejmowaniu decyzji o przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych z powodu niedokrwistości należy rozważyć inne czynniki, nie tylko stężenie hemoglobiny i/lub wartość HCT. Tymi czynnikami są przede wszystkim:

- przyczyna, czas trwania i stopień ciężkości niedokrwistości;
- objętość i tempo utraty krwi;
- uruchomienie mechanizmów kompensacyjnych;
- współistnienie innych schorzeń wpływających na przenoszenie tlenu, jak np. upośledzenie czynności płuc, niedostateczny rzut serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, zmiany miażdżycowe naczyń obwodowych i mózgowych;

- aktualny kliniczny stan chorego;
- objawy, które mogłyby wskazywać na związek z niedokrwistością (omdlenia, duszność, tachykardia, spadek ciśnienia przy pionizacji);
- stan objętości wewnątrznaczyniowej, ponieważ w przypadku hipowolemii nie można miarodajnie określić niedoboru krwinek czerwonych, pomimo stwierdzonych niejednokrotnie wysokich wartości hematokrytu;
- zdolność produkcji krwinek czerwonych przez komórki krwiotwórcze.

U każdego chorego z ostrą lub przewlekłą niedokrwistością lekarz prowadzący musi starać się wykryć jej przyczynę i – jeżeli to tylko możliwe – zastosować leczenie przyczynowe.

Jeśli chory nie zgłasza skarg i nie obserwuje się żadnych objawów związanych z niedokrwistością oraz nie zostało włączone leczenie mielotoksyczne, to niezależnie od stwierdzonego stężenia hemoglobiny nie należy przetaczać krwinek czerwonych. Jeżeli jednak takie skargi i objawy się pojawiają, to należy przetoczenie krwinek rozważyć – i to indywidualnie dla każdego chorego [39]. Zatem przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych jest uzasadnione w przypadkach zagrożenia hipoksją i choroby niedokrwiennej serca.

Restrykcyjna praktyka przetaczania koncentratu krwinek czerwonych zakłada unikanie niepotrzebnych przetoczeń i nie wiąże się z podwyższonym ryzykiem śmiertelności w większości grup chorych [46, 65, 107].

2.5.2. Przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych w ostrej utracie krwi z różnych przyczyn klinicznych

Z zasady, w przypadku ostrej utraty krwi, całkowite zapotrzebowanie na tlen może zostać wyrównane przez uruchomienie mechanizmów kompensacyjnych, takich jak: zwiększenie rzutu serca, zwiększenie ekstrakcji tlenu oraz redystrybucji przepływu krwi na korzyść serca i OUN, przy zachowaniu normowolemii oraz stężeniu hemoglobiny nie niższym niż 6 g/dl i przy wartości hematokrytu 18% [61, 62, 102, 105]. Objawy kliniczne, które mogą wskazywać na hipoksemię przy zachowaniu normowolemii są następujące [13, 92, 94]:

72

- a. objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego
 - tachykardia,
 - spadek ciśnienia tętniczego,
 - duszność,

2. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych

- oliguria,
 - ból wieńcowy, nasilenie chromania przestankowego,
 - zaburzenia świadomości;
- b. zmiany w EKG charakterystyczne dla niedokrwienia
- świeżo występujące podwyższenie lub obniżenie załamka ST,
 - świeżo występujące zaburzenia rytmu,
 - świeżo występujące miejscowe zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego;
- c. ogólne wskaźniki niedotlenienia
- spadek saturacji < 90%,
 - niepokój,
 - tachykardia,
 - anuria,
 - kwasica mleczanowa,
 - osłabienie, niemożność utrzymania postawy stojącej.

W przypadku ostrej utraty krwi oraz wstrząsu krwotocznego przetoczenie krwinek czerwonych we właściwym czasie ratuje życie. W takim przypadku wskazaniem do podania koncentratu krwinek czerwonych są zaburzenia hemodynamiczne, a decyzja musi uwzględniać rzeczywistą i przyszłą utratę krwi [66, 69].

Chorzy o prawidłowej czynności sercowo-naczyniowej zwykle całkowicie kompensują obniżoną objętość krwi, przy stężeniu hemoglobiny 6 g/dl i wartości hematokrytu ok. 20%.

Częściowe wyrównanie zachodzi przy wartościach hemoglobiny 5 g/dl i HCT – 15%. Przy stężeniu HGB < 6 g/dl krytycznego zmniejszenia dostarczania tlenu do poszczególnych narządów nie da się jednoznacznie zdiagnozować, dlatego nawet osoby młode i zdrowe mogą wykazywać zmiany w EKG, upośledzenie funkcji poznawczych, pamięci oraz odczuwać zmęczenie i wyczerpanie. Zmiany te są odwracalne przez zwiększenie stężenia hemoglobiny > 7 g/dl lub przez czasowe podanie tlenu. Podawanie tlenu do oddychania jest zalecane jako postępowanie pierwszego rzutu w ostrej hipoksemii wywołanej obniżeniem stężenia hemoglobiny, zanim rozpocznie się przetaczanie krwinek czerwonych [60, 68, 99, 109].

Opierając się na obserwacjach klinicznych i biorąc pod uwagę czynniki ryzyka, wartość HCT 15% (stężenie HGB 4,5–5 g/dl) należy uznać za wartość progową stanowiącą bezwzględne wskazanie do przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych [108].

73

Należy również pamiętać o tym, że u chorych z hipowolemią wartość HCT może być prawidłowa nawet przy zmniejszonej objętości krwi krążącej. Wynika z tego, że przy podejmowaniu decyzji o przetoczeniu nie należy opierać się jedynie na laboratoryjnym wyniku morfologii krwi [42, 58, 100].

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratu krwinek czerwonych w ostrej niedokrwistości

Niezbędna jest indywidualna analiza wszystkich kryteriów: stężenia HGB, wydolności mechanizmów kompensacyjnych i czynników ryzyka u każdego chorego			
Stężenie HGB	Zdolność do kompensacji/ czynniki ryzyka	Implikacje dotyczące przetoczenia	Siła dowodu
≤ 6 g/dl (< 3,7 mmol/l)	Niewydolne mechanizmy kompensacyjne	Przetaczać*	1D
> 6–8 g/dl (3,7–5 mmol/l)	Wystarczająca kompensacja, brak czynników ryzyka	Nie przetaczać	1D
	Ograniczona kompensacja wobec istniejących czynników ryzyka (np. choroba niedokrwienna serca, niewydolność skurczowa serca, niewydolność mózgowo-naczyniowa)	Przetaczać	1D
	Objawy niedokrwistości, np. tachykardia, hipotensja, cechy świeżego niedokrwienia w EKG i kwasica	Przetaczać	1D
> 8–10 g/dl (5–6,2 mmol/l)	Objawy niedokrwistości, np. tachykardia, hipotensja, niedokrwienie w EKG, kwasica	Przetaczać	2C
> 10 g/dl (≥ 6,2 mmol/l)	–	Nie przetaczać**	1A
* W indywidualnych przypadkach niższe stężenie hemoglobiny może być tolerowane bez potrzeby przetaczania pod warunkiem wydolnych mechanizmów kompensacyjnych i braku czynników ryzyka.			
** W indywidualnych przypadkach może być wskazane przetoczenie krwinek czerwonych.			
Uwaga:			
<ul style="list-style-type: none"> • samo stężenie hemoglobiny nie jest wystarczającym parametrem do oceny stopnia dostarczenia tlenu do tkanek; • w przypadku hipowolemii wartość hematokrytu może nie określać rzeczywistego niedoboru krwinek czerwonych; • czynniki indywidualne chorego mogą stanowić wskazanie odbiegające od zaleceń. 			

74

W piśmiennictwie brakuje wystarczających danych – dotyczących pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, szczególnie pacjentów ze stabilną chorobą serca, z niewydolnością serca i zaburzeniami naczyń mózgowych – które pozwalałyby jednoznacznie określić stopień niedokrwistości wymagającej przetoczenia. Pomimo tej niepełnej wiedzy można przyjąć, że u chorych, u których stężenie hemoglobiny

2. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych

wynosi między 8 a 10 g/dl, stabilnych hemodynamicznie, z ryzykiem sercowo-naczyniowym, przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych nie poprawia przeżywalności i nie zwiększa zachorowalności [108]. Stężenie hemoglobiny wynoszące 7–8 g/dl i wartość hematokrytu 21–24% są dobrze tolerowane u tych chorych, nie prowadząc do trwałego uszkodzenia komórek z niedotlenienia. Z kolei obniżenie stężenia hemoglobiny poniżej 7 g/dl wiąże się ze wzrostem zachorowalności i śmiertelności [17, 18, 39, 40, 41, 42, 50, 71, 85, 106].

W badaniach nad ostrą niedokrwistością nie uwzględniono wpływu niedokrwistości na jakość życia, wydolność fizyczną oraz odległą śmiertelność u chorych wysokiego ryzyka z chorobą sercowo-naczyniową. Można jednak przyjąć, że wyższe stężenie hemoglobiny u tych chorych korzystnie wpływa na ich przeżycie, funkcjonowanie i jakość życia [69, 70, 72]. W badaniach opublikowanych przez Tanakę i wsp. wykazano, że przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych u chorych we wstrząsie krwotocznym poprawia mikrokrążenie i utlenowanie tkanek niezależnie od stężenia hemoglobiny i wydolności krążenia [97]. U tych chorych powinno się utrzymywać stężenie hemoglobiny między 7 a 9 g/dl [93].

Zalecenie dotyczące przetaczania koncentratu krwinek czerwonych we wstrząsie krwotocznym

Zalecenie	Siła dowodu
U chorych we wstrząsie krwotocznym powinno się utrzymywać stężenie HGB na poziomie 7–9 g/dl	1C

W przypadku poważnego krwotoku i niekontrolowanego krwawienia (np. uraz wielonarządowy lub krwawienie z przewodu pokarmowego) właściwe jest przetoczenie, w fazie ostrej, obok koncentratu krwinek czerwonych osocza, płytek krwi i czynników krzepnięcia [35, 77, 76]. Jednoczesne przetoczenie składników krwi (krwinek czerwonych, płytek krwi i osocza) w proporcji 2 : 1 : 1 daje możliwość utrzymania hematokrytu na granicy 29%, liczby krwinek płytkowych ok. $88 \times 10^9/l$ i aktywności czynników krzepnięcia krwi na poziomie ok. 65% wartości prawidłowych [38, 47, 48, 77].

2.5.3. Leczenie chorych z przewlekłą niedokrwistością

Chorzy z niedokrwistością przewlekłą (np. w przebiegu niewydolności nerek, przewlekłych stanów zapalnych, chorób nowotworowych) uruchamiają mechanizmy

adaptacyjne, które zapewniają utlenowanie tkanek np. wzrost 2,3-DPG w krwinkach czerwonych i wynikające z tego przesunięcie w prawo krzywej dysocjacji hemoglobiny, zwiększenie objętości lewej komory i rzutu serca oraz przerost mięśnia sercowego. Pomimo to przewlekła niedokrwistość może nasilać objawy niektórych chorób, np. niewydolności mięśnia sercowego [30, 49, 51, 57, 59]. Wzrost stężenia hemoglobiny w tym przypadku poprawia zarówno obiektywnie, jak i subiektywnie parametry u tych chorych, a także zmniejsza liczbę i czas hospitalizacji [15, 16, 49].

Decyzja o przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych powinna opierać się na całości obrazu klinicznego, a nie tylko na wynikach badań laboratoryjnych (stężeniu HGB, wartości HCT, liczby Rbc). Sugeruje się, aby we wskazaniu oprzeć się również na oznaczeniu bezwzględnej liczby retykulocytów. Wartości retykulocytów < 85 tys./ml wskazują na niedokrwistość nieregenerującą się. Jeżeli nie ma objawów ciężkiej niedokrwistości, to – zanim zostanie podjęta decyzja o sposobie leczenia niedokrwistości – należy wykonać badania, które mogą wskazać jej przyczynę: stężenie żelaza, witaminy B₁₂, kwasu foliowego, LDH, TSH [19]. W pierwszej kolejności należy uzupełnić wykryte ewentualne niedobory. Nagła utrata krwi u chorych z przewlekłą niedokrwistością powinna być leczona jak w każdym innym przypadku. U chorych z przewlekłą niedokrwistością i istniejącą chorobą sercowo-naczyniową przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych nie są wskazane, o ile stężenie hemoglobiny nie spadnie poniżej 8–7 g/dl (HCT 24–21%), a niedokrwistość nie prowadzi do objawów klinicznych.

Chorzy z przewlekłą niedokrwistością będącą skutkiem pierwotnej lub wtórnej niewydolności szpiku, u których nie można wykluczyć przyszłej transplantacji komórek krwiotwórczych, powinni z zasady otrzymywać przetoczenie krwinek czerwonych tylko w sytuacjach szczególnych [81]. Leczenie lekami stymulującymi erythropoezę może zmniejszyć potrzebę przetoczeń u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, chorobami nowotworowymi, szczególnie poddawanych chemioterapii [1, 81].

Zalecenie dotyczące przetaczania koncentratu krwinek czerwonych u chorych z przewlekłą niedokrwistością

76

Zalecenie	Siła dowodu
Chorzy z przewlekłą niedokrwistością (HCT 21–24% i HGB < 8–7 g/dl) powinni mieć przetaczany koncentrat krwinek czerwonych	1C

2. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych

Chorzy z niedokrwistością hemolityczną bez podłoża immunologicznego powinni być leczeni według tych samych zaleceń co chorzy z niedokrwistością na skutek zaburzeń hematopoetycznych. Leczenie przetoczeniami koncentratu krwinek czerwonych chorych z niedokrwistością autoimmunohemolityczną typu ciepłego (NAIH) może wiązać się z koniecznością rozwiązania wielu problemów klinicznych i diagnostycznych. Próba zgodności serologicznej jest często niezgodna z powodu obecności auto- i aloprzeciwciał w surowicy chorego. Jednak niezgodność serologiczna nie powinna pozabawiać chorego otrzymania ratującego życie przetoczenia krwinek czerwonych [80].

Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych – włącznie z odpowiednią farmakoterapią – chorym z NAIH i bardzo niskim stężeniem hemoglobiny oraz potencjalnie śmiertelnym przełomem hemolitycznym, w celu ratowania życia, przeważa nad możliwym ryzykiem reakcji niepożądanych [17].

2.5.4. Przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych u chorych na nowotwory

Niedokrwistość u chorych na nowotwory:

- pogarsza jakość życia;
- utrudnia i/lub opóźnia rozpoczęcie chemio- lub radioterapii;
- nasila oporność guza na radioterapię;
- jest negatywnym czynnikiem rokowniczym.

Niedokrwistość występująca w przebiegu choroby nowotworowej koreluje z wyższą śmiertelnością, szczególnie w przypadkach chłoniaków, szpiczaka mnogiego, raka głowy i szyi, raka płuc, raka szyjki macicy i raka gruczołu krokowego [28, 78].

Graniczne stężenie hemoglobiny, powyżej którego przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych w większości przypadków niedokrwistości normowolemicznej nie jest już konieczne, to 7 g/dl. Ze względu jednak na dodatnią korelację jakości życia chorych na nowotwory ze stężeniem hemoglobiny – poprawa jakości życia powinna być jednym z głównych wskazań przy podejmowaniu decyzji o sposobie leczenia niedokrwistości u tych chorych [21].

U chorych na nowotwory leczenie niedokrwistości powinno się rozpoczynać już przy stężeniu hemoglobiny poniżej 8 g/dl, a nawet poniżej 10 g/dl, jeśli występują objawy niedokrwistości (męczliwość, objawy niedotlenienia narządów). W przypadku występowania objawów ciężkiej niedokrwistości należy szybko podnieść stężenie hemoglobiny poprzez przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.

77

Gdy objawy nie są nasilone lub ich nie ma, to przed podjęciem decyzji o sposobie leczenia niedokrwistości wskazane jest wykonanie następujących badań:

- morfologia krwi;
- liczba retikulocytów;
- stężenie żelaza;
- zdolność wiązania żelaza;
- wysycenie transferyny;
- stężenie ferrytyny;
- stężenie kwasu foliowego;
- stężenie witaminy B₁₂;
- badanie krwi utajonej w kale;
- parametry oceniające wydolność nerek.

Dodatkowo, jeżeli uzasadnione, można wykonać:

- stężenie erytropoetyny;
- stężenie TSH;
- bezpośredni test antyglobulinowy (CLL, chłoniaki, choroba autoimmunologiczna w wywiadzie);
- badanie w kierunku hemoglobinopatii.

Wyniki tych badań pozwolą na ustalenie przyczyny niedokrwistości i umożliwią jej leczenie przyczynowe i/lub obciążone najmniejszym ryzykiem wystąpienia reakcji niepożądanych.

W postępowaniu u chorych na nowotwory z niedokrwistością należy w miarę możliwości stosować leczenie przyczynowe i w pierwszej kolejności wyrównać zdiagnozowane niedobory (żelazo, witamina B₁₂, kwas foliowy) [5]. Trzeba pamiętać, że u chorych na nowotwory często obserwuje się funkcjonalny niedobór żelaza (ferrytyna — 800 ng/ml lub mniej, saturacja transferyny — poniżej 20%). Jeżeli wyrównanie niedoborów nie przynosi oczekiwanych efektów i mimo leczenia przeciwnowotworowego niedokrwistość się nie zmniejsza, można rozważyć podanie ESA. Przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych są zarezerwowane do przypadków, w których:

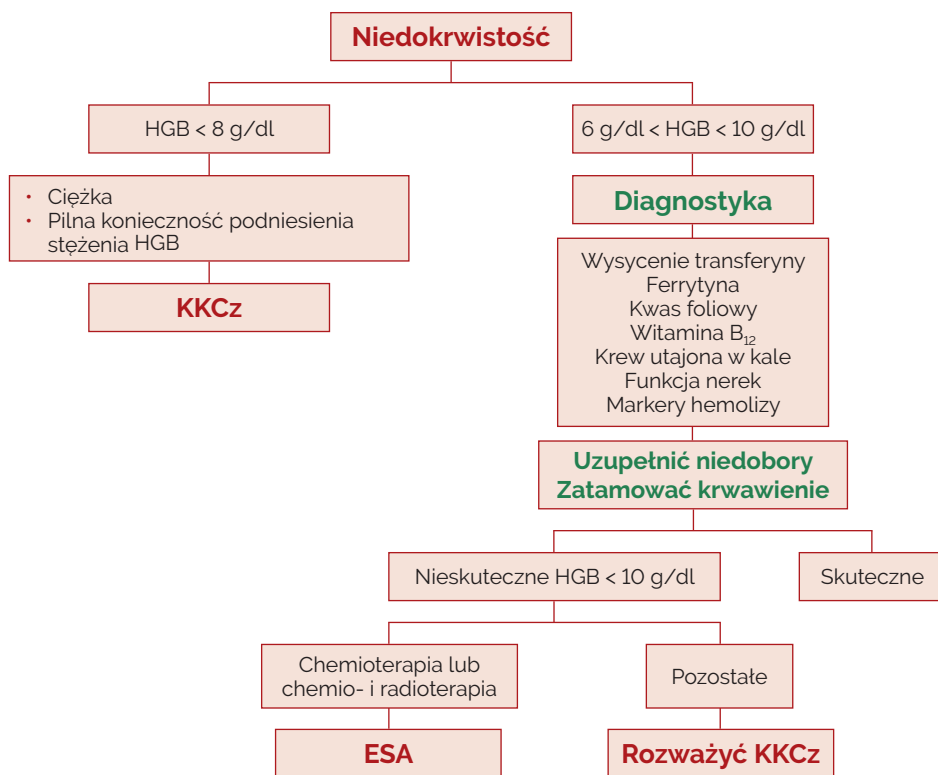
78

- a. wyrównanie niedoborów nie przyniosło oczekiwanego efektu;
- b. nie ma wskazań do stosowania ESA, a nasilenie niedokrwistości nie pozwala na włączenie lub kontynuację leczenia przeciwnowotworowego albo powoduje znaczące objawy [2, 11].

2. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych

Celem stosowania ESA jest unikanie przetoczeń krwinek czerwonych i poprawa jakości życia [84]. Ze względu na wzrost ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych nie wolno stymulować erytropoezy powyżej stężenia hemoglobiny 12 g/dl. Decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podjąć po uzyskaniu dowodów, że jedyną przyczyną niedokrwistości jest zahamowanie erytropoezy. Wyższe stężenie hemoglobiny jest wskazaniem do zmniejszenia dawki leku stymulującego erytropoezę lub czasowego przerwania leczenia. W przypadku nieskuteczności podawania leku stymulującego erytropoezę nie wydaje się być dostatecznie uzasadnione utrzymywanie stężenia hemoglobiny na poziomie 12 g/dl poprzez przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych.

W takich przypadkach należałoby dążyć do utrzymania stężenia hemoglobiny na poziomie 10–11 g/dl [2]. Algorytm leczenia niedokrwistości u chorych z rozpozną chorobą nowotworową przedstawiono na rycinie 2.2.



Rycina 2.2. Algorytm leczenia niedokrwistości u chorych z rozpozną chorobą nowotworową w modyfikacji zespołu ekspertów [2, 11].

ESA (*Erythropoiesis Stimulating Agents*) – leki stymulujące erytropoezę; KKCz – koncentrat krwinek czerwonych

Brak jest jednoznacznych dowodów, że przetoczenia ubogoleukocytarne koncentratu krwinek czerwonych mają korzystniejszy wpływ na przebieg choroby nowotworowej niż krwinki bez zmniejszonej liczby leukocytów. Ze względu jednak na wyższe ryzyko wystąpienia niepożądanych reakcji poprzetoczeniowych, związanych z obecnością leukocytów w koncentracie (niehemolityczna reakcja gorączkowa, TRALI, immunizacja, przeniesienie CMV), wskazane jest stosowanie ubogoleukocytarne koncentratu krwinek czerwonych u chorych na nowotwory, u których przewidywane są wielokrotne przetaczania składników krwi.

U chorych na chorobę Hodgkina oraz u chorych leczonych analogami puryn, alemtuzumabem bezwzględnie wskazane jest napromieniowanie koncentratu krwinek czerwonych ze względu na wyższe ryzyko wystąpienia poprzetoczeniowej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (TA-GvHD).

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratu krwinek czerwonych u chorych na nowotwory

Zalecenia	Siła dowodu
Niedokrwistość objawowa, stężenie HGB < 9 g/dl	1C
Ubogoleukocytarne koncentratu krwinek czerwonych	2A
Napromieniowany koncentratu krwinek czerwonych (choroba Hodgkina, leczenie analogami puryn, alemtuzumabem)	1D

2.5.5. Zalecenia do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych u dzieci

Niedokrwistość jest często obserwowana u wcześniaków, noworodków i niemowląt. Jej przyczynami są obniżona produkcja erytropoetyny, mała objętość krwi krążącej, niedostateczna erytropoeza i – powszechnie – jatrogenne utratę krwi. W tej grupie chorych liczba pobrań i objętość pobieranej na badania krwi musi być jak najmniejsza, ponieważ jest to najczęstsza przyczyna stwarzająca konieczność przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych [7, 10, 14, 62, 64, 66].

Zalecenie dotyczące przetaczania koncentratu krwinek czerwonych u dzieci

80

Zalecenie	Siła dowodu
Noworodki i wcześniaki mogą otrzymywać koncentratu krwinek czerwonych jako postępowanie w nagłych przypadkach i w objętości, która uzupełni utratę krwi	1D

2. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych

Decyzja o przetoczeniu krwi powinna być podjęta na podstawie oceny ciężkości i czasu trwania niedokrwistości przy uwzględnieniu biologicznego i płodowego wieku dziecka oraz wystąpienia objawów klinicznych niedokrwistości, takich jak: tachykardia, duszność, słaby przyrost masy ciała, zmniejszona aktywność lub zła tolerancja wysiłku [26, 34, 57]. Należy również uwzględnić dodatkowe czynniki, do których zalicza się obecność chorób układu oddechowego, zaburzeń oddychania, niewydolności oddechowej, obniżających tolerancję niedokrwistości [35, 61, 62, 72, 87].

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratu krwinek czerwonych u wcześniaków, noworodków oraz niemowląt do 4. miesiąca życia

Zalecenia			Siła dowodu
Koncentrat krwinek czerwonych może być przetaczany wcześniakom, noworodkom i niemowlętom do 4. miesiąca życia pod warunkiem spełnienia podanych poniżej kryteriów.			1D
Wiek (dni)	Śr. HCT (%)	Wskazania do przetoczenia: progowa wartość HCT i/lub występowanie czynników ryzyka	
1	56	< 40%	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie mechanicznej wentylacji, $FiO_2 > 0,4$ • objawy zagrażające życiu wynikające z niedokrwistości lub hipowolemii • planowany zabieg chirurgiczny
< 15	50	< 35%	
15–28	45	< 30%	
> 28	40	< 25%	

Do przetoczenia stosuje się koncentrat krwinek czerwonych w objętości 10–15 ml/kg mc.

U dzieci powyżej 4. miesiąca życia z prawidłową czynnością układu krążenia ostra utrata krwi wymaga terapii substytucyjnej przy wartości hematokrytu ok. 20% i stężenia hemoglobiny 6–7 g/dl.

Parametry morfologiczne stanowiące zalecenie do stosowania przetoczeń krwinek czerwonych u dzieci z chorobami krążenia wynoszą: hematokryt $\leq 30\%$ i stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl.

Dzieci starsze, powyżej 4. miesiąca, z przewlekłą niedokrwistością bez obecności objawów tego stanu dobrze tolerują stężenie hemoglobiny 8–7 g/dl i HCT 24–21% i nie wymagają leczenia uzupełniającego.

U dzieci z chorobami nowotworowymi ciężka niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny poniżej 7–8 g/dl wymaga leczenia krwinkami czerwonymi. Jednak decyzję o przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych zwykle podejmuje się przy umiarkowanej niedokrwistości, HGB 8–10 g/dl, jeżeli dziecko jest w trakcie chemioterapii i spodziewane jest dalsze obniżenie parametrów morfologicznych [26, 35].

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratu krwinek czerwonych u dzieci powyżej 4. miesiąca życia

Zalecenia	Siła dowodu
Przy podejmowaniu decyzji o przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych u dzieci > 4. miesiąca życia zaleca się stosowanie następujących kryteriów: 1. Przedoperacyjna niedokrwistość i HCT < 24%; HGB < 8 g/dl 2. Utrata ¼ objętości krwi lub więcej 3. Objawowa niedokrwistość i HCT < 24%; HGB < 8 g/dl 4. Chemioterapia i/lub radioterapia, HCT ≤ 24%; HGB ≤ 8 g/dl 5. Poważne choroby serca lub płuc, HCT ≤ 30%; HGB ≤ 10 g/dl 6. Objawowa niedokrwistość w przypadku niedokrwistości dziedzicznych	1D

Randomizowane badania grupy dzieci w stanie krytycznym wykazały, że restrykcyjna strategia przetoczeń opierająca się na progowych wartościach HGB – 7 g/dl i HCT – 21% znacząco zmniejszyła zapotrzebowanie na przetoczenia krwinek czerwonych bez zwiększenia liczby zdarzeń niepożądanych [54].

Nie dotyczy to wcześniaków oraz dzieci, u których stwierdza się hipoksemię, niestabilność hemodynamiczną, aktywne krwawienie oraz dzieci z sinicznymi chorobami serca [34, 58].

Dopuszczalna objętość przetaczanego koncentratu krwinek czerwonych, szczególnie u wcześniaków i noworodków, powinna wynosić 5–15 ml/kg mc. Większe objętości krwi (20–25 ml/kg mc.) mogą być konieczne w przypadku wstrząsu krwotocznego, dużych zabiegów chirurgicznych i krążenia pozaustrojowego [34, 58, 95].

Przetoczenie 3 ml krwinek czerwonych na kg mc. podnosi stężenie hemoglobiny o około 1 g/dl. Objętość przetaczanych krwinek czerwonych u dzieci może być wyliczana według następującego wzoru:

$$\text{Objętość przetaczana (ml)} = \frac{\text{oczekiwany HCT} - \text{aktualny HCT}}{\text{HCT koncentratu krwinek czerwonych (55–65\%)}} \times \text{objętość krwi krążącej}$$

objętość krwi krążącej u noworodków ok. 90 ml/kg mc.

objętość krwi u starszych dzieci ok. 80 ml/kg mc.

82

2.5.6. Przetaczanie składników krwi płodom i noworodkom

2.5.6.1. Przetoczenia wewnątrzmaciczne

Krwinki czerwone przetacza się płodom w stanach niedokrwistości spowodowanej niszczeniem krwinek czerwonych przez przeciwciała matki (choroba hemolityczna płodu)

2. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych

lub parwowirusa B19, krwotokiem płodu do krążenia matki, krwawieniem między bliźniętami jednojajowymi, wrodzonym defektem krwinek czerwonych, np. w talasemii α [3, 22, 23, 36, 74, 82, 116, 117]. Krwinki płytkowe przetacza się głównie w aloimmunizacyjnej lub wrodzonej małopłytkowości zagrażającej wylewem śródczaszkowym w czasie porodu [3, 75, 117]. Objętość KKP musi być < 30 ml i zawierać $0,45-0,85 \times 10^{11}$ krwinek płytkowych [63]. Przetoczenia wewnątrzmaciczne są procedurami inwazyjnymi z ryzykiem śmierci płodu wynoszącym od 1 do 3%, które może wzrastać, w zależności od etiologii niedokrwistości i stanu płodu, nawet do 20% w przypadku istniejącego obrzęku płodowego. Przetoczenia można rozpocząć w 16. tygodniu ciąży, rozważając ryzyko i opóźniając termin tak długo, jak jest to możliwe. Stosuje się przetoczenia najdłużej do 34.–35. tygodnia ciąży i zazwyczaj rozwiązuje się ją w 36. tygodniu [74]. Wymagania dotyczące przetoczeń wewnątrzmacicznych przedstawiono w tabeli 2.1.

Tabela 2.1. Wymagania dotyczące wewnątrzmacicznych przetoczeń krwi

Cechy składnika krwi	Wymagania
Antygeny i przeciwciała przetaczanego koncentratu krwinek czerwonych	Najczęściej przetacza się krwinki czerwone O RhD ujemne
	Ogólna zasada: krwinki dawcy nie mogą zawierać antygenów, z którymi reagują przeciwciała matki, np. anty-A, anty-B, anty-D, anty-c, anty-E, anty-Jk ^a itp.
	Jeżeli konieczne jest przetoczenie krwinek czerwonych matki (np. brak dawcy bez powszechnego antygenu, do którego matka wytworzyła aloprzeciwciała), to osocze zawierające jej przeciwciała musi być całkowicie usunięte, włączając procedurę przemywania koncentratu krwinek czerwonych*
	Próbę zgodności serologicznej wykonuje się z surowicą/osoczem matki i krwinkami czerwonymi dawcy
	Zaleca się dodatkową zgodność dawcy i matki w zakresie antygenów: K i k z układu Kell, Fy ^a i Fy ^b z układu Duffy, Jk ^a i Jk ^b z układu Kidd oraz S i s z układu MNS w celu profilaktyki przed wytworzeniem przeciwciał o kolejnych swoistościach
Antygeny i przeciwciała przetaczanego koncentratu krwinek płytkowych	Krwinki płytkowe nie mogą zawierać swoistego antygenu płytkowego, do którego matka wytworzyła aloprzeciwciała
	Osocze nie może zawierać przeciwciał skierowanych do antygenów A i/lub B płodu; jeżeli krwinki płytkowe są grupy O, to powinny być zawieszane w osoczu AB (bez przeciwciał), w 0,9% roztworze NaCl lub roztworze albuminy
Okres przechowywania koncentratu krwinek czerwonych	Zaleca się przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych przechowywanego poniżej 5 dni i do 24 godzin po napromieniowaniu, z powodu ryzyka wzrostu stężenia jonów K ⁺ uwalnianych z przechowywanych krwinek czerwonych

2.5. Wskazania szczegółowe do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych

Tabela 2.1. cd.

Cechy składnika krwi	Wymagania
Wartość hematokrytu koncentratu krwinek czerwonych	0,7–0,85
Ryzyko zakażenia	Stosowanie ubogoleukocytarnych krwinek czerwonych i krwinek płytkowych w celu zmniejszenia liczby leukocytów przenoszących wirusa cytomegalii
Profilaktyka poprzetoczeniowej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi	Napromieniowanie krwinek czerwonych i krwinek płytkowych promieniami jonizującymi w celu zahamowania zdolności proliferacyjnej limfocytów

* Przemycanie krwinek czerwonych pochodzących od matki jako dawcy jest istotne w chorobie hemolitycznej płodu i noworodka (ChHPN) zarówno w przetoczeniu dopłodowym, jak i uzupełniającym. Procedura ta może być stosowana w perinatologii, neonatologii i pediatrii także poza ChHPN. Pozwala na usunięcie antykoagulantu i białek osocza, a także nadmiaru jonów potasu, szczególnie gdy nie da się zabezpieczyć krwi o terminie do 5 dni od pobrania.

2.5.6.2. Transfuzja wymienna

Transfuzję wymienną u noworodka wykonuje się najczęściej z powodu zagrażającej życiu hiperbilirubinemii, niedającej się obniżyć fototerapią i zazwyczaj towarzyszącej chorobie hemolitycznej płodu/novorodka (ChHPN) [20, 44, 52, 75, 116, 117]. Stosuje się krew pełną od pojedynczego dawcy lub krew pełną rekonstruowaną (KPR), tzn. przygotowaną z koncentratu krwinek czerwonych i świeżo mrożonego osocza lub 5% roztworu albuminy. Wymagania dotyczące transfuzji wymiennej przedstawione są w tabeli 2.2.

Tabela 2.2. Wymagania dotyczące transfuzji wymiennej

Cechy przetaczanej krwi	Wymagania
Antygeny i przeciwciała koncentratu krwinek czerwonych lub krwi pełnej	W przypadku choroby hemolitycznej noworodka spowodowanej przeciwciałami anti-RhD dobiera się krwinki czerwone RhD ujemne; w przypadku obecności przeciwciał o innej swoistości, bez odpowiednich antygenów
	Jeżeli matka i noworodek są zgodni serologicznie w układzie ABO (matka nie posiada przeciwciał anti-A lub anti-B skierowanych do krwinek dziecka), to przetacza się preparat przygotowany z koncentratu krwinek czerwonych i osocza dawcy zgodnego z grupą krwi matki i dziecka
	Jeżeli matka ma grupę krwi O, a dziecko A lub B, to przygotowuje się krwinki czerwone grupy O zawieszane w osoczu AB lub jednoimiennym z grupą krwi dziecka lub w roztworze albuminy

84

2. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych

Tabela 2.2. cd.

Cechy przetaczanej krwi	Wymagania
	Zaleca się dobieranie koncentratu krwinek czerwonych od dawcy o niskim mianie odpowiednich przeciwciał anty-A i/lub anty-B (miano przeciwciał < 16)
	Próbie zgodności serologicznej wykonuje się z surowicą matki i krwinkami czerwonymi dawcy; jeżeli matka jest niedostępna, to próbę zgodności wykonuje się z surowicą noworodka i krwinkami czerwonymi dawcy
Okres przechowywania krwi pełnej lub koncentratu krwinek czerwonych	Zaleca się przetwarzanie koncentratu krwinek czerwonych i krwi pełnej przechowywanych poniżej 5 dni i do 24 godzin po napromieniowaniu, ze względu na wzrost stężenia jonów K ⁺ uwalnianych w przechowywanych składnikach
Wartość hematokrytu koncentratu krwinek czerwonych i krwi pełnej	0,4–0,6 zależnie od kontrolnych badań HCT noworodka
Profilaktyka zakażenia wirusem cytomegalii	Stosowanie ubogoleukocytarnych: koncentratu krwinek czerwonych i koncentratu krwinek płytkowych
Profilaktyka poprzetoczeniowej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi	Napromieniowanie promieniami jonizującymi w celu zahamowania zdolności proliferacyjnej limfocytów
Objętość i efektywność	Podwójna transfuzja wymienna, tzn. 160–200 ml/kg mc., usuwa 70–90% krwinek oraz obniża stężenie bilirubiny o 50%

Zalecenia dotyczące transfuzji wymiennej można stosować też w przypadku przetwarzania krwi noworodkom z niedokrwistością różnego pochodzenia (np. krwotok, posocznica, masa ciała < 1200 g, operacja kardiochirurgiczna).

2.5.6.3. Przetoczenia uzupełniające

Dobór koncentratu krwinek czerwonych do przetoczenia uzupełniającego zależy od przyczyny niedokrwistości, czyli od sytuacji, w której matka wytworzyła aloprzeciwciała i u dziecka występuje ChHPN lub przyczyna niedokrwistości nie jest immunologiczna [31]. Istotny jest również fakt, czy płód był leczony krwią. Do 4. miesiąca życia dziecka powinno się wykonywać próby zgodności serologicznej z krwią matki. W tabeli 2.3 zostały przedstawione wymagania dotyczące przetoczenia uzupełniającego koncentratu krwinek czerwonych.

Tabela 2.3. Wymagania dotyczące przetoczenia uzupełniającego koncentratu krwinek czerwonych

Cechy przetaczanego koncentratu krwinek czerwonych	Wymagania
Antygeny i przeciwciała koncentratu krwinek czerwonych lub krwi pełnej	W przypadku wcześniejszych przetoczeń doplotodowych kontynuuje się taki sam serologiczny dobór składników krwi. Wykonuje się próbę zgodności serologicznej surowicy/osocza matki z krwinkami dawcy przed każdym przetoczeniem do 4. miesiąca życia (przeciwciała noworodka pochodzą wyłącznie od matki). Jeżeli u matki przeciwciała odpornościowe są nieobecne i u dziecka nie występują objawy choroby hemolitycznej płodu i noworodka (ChHPN), to weryfikuje się grupę krwi dawcy oraz noworodka i przetacza się krwinki czerwone bez wykonania próby zgodności serologicznej. Zazwyczaj przetacza się krwinki grupy O zawieszone w osoczu AB, roztworze albuminy lub 0,9% roztworze NaCl, ponieważ w krążeniu dziecka mogą być obecne aloprzeciwciała anty-A lub anty-B klasy IgG matki. Jeżeli matka i dziecko są zgodni, dobiera się krwinki zgodnego dawcy. Lekarz otrzymuje wynik w brzmieniu: „Wydano na podstawie badań weryfikacyjnych; można przetaczać”. Jeżeli planuje się następne przetoczenia uzupełniające, to koncentrat krwinek czerwonych powinien pochodzić od tego samego dawcy
Okres przechowywania koncentratu krwinek czerwonych	Zaleca się przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych przechowywanych do 14 dni
Wartość hematokrytu koncentratu krwinek czerwonych i krwi pełnej	0,6–0,8
Profilaktyka zakażenia wirusem cytomegalii	Stosowanie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek czerwonych i koncentratu krwinek płytkowych
Profilaktyka poprzetoczeniowej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi	Napromieniowanie promieniami jonizującymi w celu zahamowania zdolności proliferacyjnej limfocytów

Opis przypadków

Przypadek 1.

U noworodka w 2. dobie po urodzeniu obserwowano narastającą hiperbilirubinemię oraz niedokrwistość. Oznaczono grupę krwi: O RhD dodatni, taką samą u dziecka i u matki. Jednocześnie stwierdzono, że BTA z krwinkami dziecka jest silnie dodatni (4+), ale eluat z tych krwinek był nieaktywny w stosunku do krwinek dawców. Wynik badania w kierunku aloprzeciwciał w surowicy matki, czyli PTA, był ujemny. Wykonano PTA eluatu i surowicy matki w stosunku do krwinek ojca i uzyskano

86

2. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych

wyniki dodatnie. Zidentyfikowano rzadkie aloprzeciwciała anti-Di^a z układu Diego. Wykonano jedno przetoczenie uzupełniające zgodnych krwinek dawcy O RhD dodatniego, używając do próby zgodności surowicy matki. Jednocześnie zastosowano fototerapię noworodka. W 10. dniu życia wypisano noworodka i matkę ze szpitala. Kolejne kontrole nie wykazały niedokrwistości ani hiperbilirubinemii.

Komentarz

Wykryte aloprzeciwciała reagowały z antygenem Di^a z układu Diego obecnym na krwinkach dziecka i odziedziczonym od ojca. Jest to bardzo rzadki antygen w Europie i Afryce, dlatego rutynowo stosowane krwinki wzorcowe go nie mają – w populacji kaukaskiej osób Di(a+) jest mniej niż 0,1%. Pierwszy raz antygen zidentyfikowano w latach 50. w Wenezueli, gdy spowodował śmiertelną ChHPN. W układzie Diego przeciwstawnym antygenem jest powszechny Di^b, obecny u prawie 100% ludzi. W Azji i Ameryce Południowej Di^a występuje u od kilkunastu procent do ok. 25% osób. W Polsce ciężką ChHPN spowodowaną tymi nieoczekiwanymi przeciwciałami pierwszy raz zidentyfikowano ok. 30 lat temu. Dalsze badania populacyjne wykazały, że antygen, choć rzadki, jest obecny w Polsce kilkakrotnie częściej niż w Europie Zachodniej, czyli u 0,5% osób (wpływy azjatyckie, m.in. tatarskie). W opisanym przypadku niedokrwistość była średnio nasiloną, a hiperbilirubinemię udało się ograniczyć fototerapią. Dobór krwi był prosty, gdyż 95,5% polskich dawców nie posiada antygeny Di^a. Jeżeli badania metodą Dopplera w ciąży wskazywały na cechy niedokrwistości płodu, badanie przeciwciał matki z krwinkami ojca powinno być wykonane. Taki jest pierwszy krok, gdy stwierdza się niedokrwistość płodu, a u matki nie wykrywa się aloprzeciwciał w rutynowym PTA. Dopiero w następnej kolejności szuka się innych przyczyn niedokrwistości (np. parwowirus B19, skrwawienie płodu, wrodzona niedokrwistość).

Przypadek 2.

Kobieta O RhD dodatnia urodziła pierwsze zdrowe dziecko, drugą ciążę poroniła w 8. tygodniu, a w trzeciej ciąży płód obumarł w 28. tygodniu. Dopiero wówczas wykonano badanie na obecność przeciwciał i ewentualnej ChHPN. PTA surowicy kobiety był dodatni ze wszystkimi krwinkami wzorcowymi. Identyfikacja wykazała u matki obecność bardzo rzadkich aloprzeciwciał anti-Hr₀ Rh17 i fenotypu D--. Kobieta zgłosiła się do kliniki położniczej z pytaniem, czy ma szansę na donoszenie ciąży i leczenie płodu w kolejnej ciąży.

87

2.5. Wskazania szczegółowe do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych

Komentarz

Osoba z fenotypem D-- posiada antygen D, tak jak typowa osoba RhD dodatnia, ale nie ma żadnego z antygenów: C, c, E, e, które są obecne u osób RhD ujemnych i RhD dodatnich. Po pierwszym przetoczeniu krwi wytwarza ona aloprzeciwciała i reaguje z krwinkami wszystkich dawców poza D-- lub Rh_{null}. Ponieważ te fenotypy są prawie nieobecne w populacjach, to każde dziecko takiej kobiety odziedziczy gen RHCcEe i krwinki czerwone, które będą niszczone przez matczyne przeciwciała. Jeżeli ciąża będzie rozwijać się do czasu możliwych przetoczeń, to matka zostanie dawczynią, a jej krwinki czerwone po filtracji, przemyciu, zawieszeniu w roztworze osoczozastępczym będą przetaczane w celu kompensacji niedokrwistości i jej następstw. W świecie opisano tylko kilka przypadków takich przeciwciał u kobiet w ciąży, a ChHPN miała różny przebieg – od postaci łagodnej do ciężkiej z koniecznością transfuzji dopłodowych, które były skuteczne. Stwierdzono dużą heterogenność przeciwciał anti-Rh17 ze względu na złożoność epitopów antygenów RhCcEe, więc i reakcje z antygenami płodów, a tym samym związane z tym skutki, mogą być zróżnicowane.

Przypadek 3.

U chorego, lat 54, po resekcji nowotworu jelita grubego, w trakcie chemioterapii, zaobserwowano powolne narastanie niedokrwistości. W 16 tygodni po operacji stwierdzono niedokrwistość mikrocytarną (HGB 9–10 g/dl), obniżone stężenie żelaza (Fe) oraz podwyższone CRP (300 mg/l). Lekarz rodzinny zlecił przyjmowanie doustnego preparatu żelaza w dawce 200 mg dziennie. Po 3 tygodniach przyjmowania żelaza stężenie HGB wynosiło 8 g/dl. Chory nie zgłaszał objawów ciężkiej niedokrwistości, tylko szybkie męczenie się, ospałość i brak apetytu. Zlecono wówczas podawanie rEPO w dawce 450 U/kg mc./tydz. Po 3 tygodniach od włączenia leku HGB wynosiła 7,8 g/dl. Lekarz rodzinny skierował pacjenta do szpitala z intencją przetoczenia KKCz. W szpitalu oznaczone stężenie Fe wynosiło 20 µg/dl, stężenie ferrytyny – 700 ng/ml. Podano jednorazowo 1000 mg Fe dożylnie oraz zalecono kontynuację podawania EPO i wypisano chorego do domu. Po 4 tygodniach podawania rEPO HGB wzrosła do 9,6 g/dl, nastąpiła też poprawa samopoczucia. Po 5 tygodniach HGB wynosiła 11,2 g/dl, a po 6 tygodniach 12,2 g/dl. Wówczas odstawiono EPO.

88

2. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych

Komentarz

Decyzja lekarza rodzinnego o podaniu żelaza była słuszna. Należało jednak uwzględnić fakt istnienia choroby nowotworowej w trakcie chemioterapii oraz wysokiego stężenia CRP. W takiej sytuacji często jest podwyższone stężenie IL-6, która poprzez hepcydynę blokuje ferroportynę – białko odpowiedzialne za transport jonów żelaza z enterocytów do krwi. Zahamowanie tego białka uniemożliwia wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego i czyni nieefektywnym podawanie żelaza drogą doustną. U chorych na nowotwory, szczególnie z wysokim CRP, tylko żelazo podane drogą dożylną ma szansę zwiększyć jego stężenie we krwi i dostępność do krwiotworzenia. Również podana rEPO okazała się nieskuteczna w początkowym okresie leczenia, ponieważ występował niedobór czynnościowy żelaza. Stężenie puli magazynowej żelaza zawartej w ferrytynie było wprawdzie w normie, jednak było ono niedostępne z tych samych powodów, które u tego chorego blokowały wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego. Dopiero podanie żelaza drogą dożylną wraz z rEPO uruchomiło skutecznie zwiększoną produkcję krwinek czerwonych w szpiku. Osiągnięcie stężenia HGB 12 g/dl jest wskazaniem do zmniejszenia lub odstawienia rEPO ze względu na wzrost ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Przypadek 4.

Chory, lat 68, po resekcji raka płuc, z HGB 9 g/dl, w trakcie chemioterapii, miał od dwóch tygodni podawaną rEPO. U pacjenta wystąpiło niespodziewane krwawienie z przewodu pokarmowego. Stężenie HGB spadło do 6,2 g/dl i pojawiły się silne objawy niedokrwistości (w tym duszność, bóle wieńcowe). Chory otrzymał 3 jednostki KKCz. Uzyskano zmniejszenie objawów niedokrwistości, HGB 8,7 g/dl. Po przetoczeniu KKCz kontynuowano podawanie rEPO oraz podano dożylnie żelazo w dawce 1000 mg. Po kolejnych dwóch tygodniach uzyskano wzrost stężenia HGB do 11,5 g/dl i od tego momentu do zakończenia chemioterapii podawano rEPO w zmniejszonej dawce.

Komentarz

Silne objawy niedokrwistości, świadczące o niewystarczających mechanizmach kompensujących, są wskazaniem do przetoczenia KKCz niezależnie od podawania rEPO. Bardzo ważne jest monitorowanie stężenia żelaza w trakcie leczenia rEPO i jego ewentualne uzupełnianie.

89

2.5. Wskazania szczegółowe do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych

Piśmiennictwo

1. Ahlqvist-Rastad J., Albertsson M., Bergh J. i wsp.: *Erythropoietin therapy and cancer related anaemia: updated Swedish recommendations*. Med Oncol 2007; 24: 267–272.
2. Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C. i wsp.: *ESMO Guidelines Committee: Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines*. Ann Oncol 2018; 29(Suppl 4): iv96–iv110.
3. Adama van Scheltema P.N., Oepkes D.: *Intrauterine blood transfusion*. ISBT Science Series 2010; 5: 1–6.
4. Almizrag R., Tchir J.D.R., Holovati J., Acker J.P.: *Storage of red blood cells effects membrane composition, microvesiculation and in vitro quality*. Transfusion 2013; 53: 2258–2267.
5. Auerbach M., Henry D.H.: *Increased importance of intravenous iron in chemotherapy-induced anemia*. J Clin Oncol 2007; 25(15): 2145–2146.
6. Aung H.H., Tung J.P., Dean M.M. i wsp.: *Procoagulant role of microparticles in routine storage of packed red blood cells: potential risk for prothrombotic post-transfusion complications*. Pathology 2017; 49: 62–69.
7. Baranowski W.: *Fizjologia i biochemia krwi*. W: Korsak J., Łętowska M. (red.): *Transfuzjologia Kliniczna*. α-medica press 2009.
8. Bell E.F., Strauss R.G., Widness J.A. i wsp.: *Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants*. Pediatrics 2005; 115: 1685–1691.
9. Bennett-Guerrero E., Veldman T.H., Doctor A. i wsp.: *Evolution of adverse changes in stored RBCs*. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 17063–17068.
10. Bizzarro M.J., Colson E., Ehrenkranz R.A.: *Differential diagnosis and management of anemia in the newborn*. Pediatr Clin North Am 2004; 51: 1087–1107.
11. Bohlius J., Bohlke K., Castelli R. i wsp.: *Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update*. Blood Adv 2019; 3(8): 1197–1210.
12. Bokemeyer C., Apro M.S., Courdi A. i wsp.: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Task Force for the Elderly. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update*. Eur J Cancer 2007; 43: 258–270.
13. Bounar J.: *Baillieres Best Pract*. Res Clin Obstet Gynecol 2000; 14.
14. Brennan J., Cameron A.: *Fetal anaemia: diagnosis and management*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008; 22: 15–29.
15. Burr A.H.J., Hunt P., Wagar D.R. i wsp.: *A hemoglobin with an optical function*. J Biol Chem 2000; 48: 4810–4815.

90

2. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych

16. Carson J.L., Hébert P.: *Anemia and Red Blood Cell Transfusion*. W: Simon E.L., Snyder B.G., Solheim B.G., Stowell C.D., Strauss R.G., Petrides M.: *Rossi's Principles of Transfusion Medicine*. AABB Press 2009.
17. Carson J.L., Noveck H., Berlin J.A. i wsp.: *Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion*. *Transfusion* 2002; 42: 812–818.
18. Carson J.L., Terrin M.L., Magaziner J. i wsp.: *Transfusion trigger trial for functional outcomes in cardiovascular patients undergoing surgical hip fracture repair (FOCUS)*. *Transfusion* 2006; 46: 2192–2206.
19. Contreras M. (red.): *ABC for transfusion*. Wiley-Blackwell 2009, edycja 4; 33–39.
20. Crighton G., Keir A.: *Neonatal red cell transfusion: an overview*. *Transfusion Today* 2017; 110: 4–5.
21. Curt G.A., Breitbart W., Cella D. i wsp.: *Impact of cancer-related fatigue on the on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition*. *Oncologist* 2000; 5(5): 353–360.
22. Delaney M.: *Haemolytic disease of the fetus and newborn: advancements in precision and prevention*. *ISBT Science Series* 2019; 14: 32–36.
23. Delaney M., Svensson A.M., Lieberman L.: *Perinatal Issues in transfusion practice*. W: Fung M.K., Eder A.F., Spitalnik S.L., Westhoff C.M.: *Technical Manual*. Bethesda, AABB Press 2017.
24. Dorman M., Rzeszotarska A., Piotrowska A., Korsak J.: *Assessment of storage time and type of red blood cells concentrate impact on the release of microparticles*. *Lek Woj* 2019; 3: 205–212.
25. Demetri G.D.: *Anaemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improving therapy*. *Br J Cancer* 2001; 84(Suppl 1): 31–37.
26. Desmet L., Lacroix J.: *Transfusion in pediatrics*. *Crit Care Clin* 2004; 20: 299–311.
27. Duffy T.P.: *Autoimmune Hemolytic Anemia and Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*. W: Simon E.L., Snyder B.G., Solheim B.G., Stowell C.D., Strauss R.G., Petrides M.: *Rossi's Principles of Transfusion Medicine*. AABB Press 2009.
28. Eikelboom J.W., Cook R.J., Barty R. i wsp.: *Rationale and design of the Informing Fresh versus Old Red Cell Management (INFORM) Trial: an international pragmatic randomized trial*. *Transfus Med Rev* 2016; 30: 25–29.
29. European Committee (Partial Agreement) on Blood Transfusion (CD-P-TS): *Guide to the preparation use and quality assurance of blood components*. Recommendation No R (95)15, edycja 20, 2020.
30. Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W.: *Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure*. *Circulation* 2003; 107: 223–225.
31. Fabijańska-Mitek J. (red.): *Immunologia krwinek czerwonych. Niedokrwistości immunohemolityczne*. OINpharma, Warszawa 2008; 86–104.

32. Fergusson D.A., Hébert P., Hogan D.L. i wsp.: *Effect of fresh red blood cell transfusion on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: the ARIPI randomized trial*. JAMA 2012; 308: 1443–1451.
33. Fisher D., Bussow J., Meybohm P.: *Microparticles from stored red blood cells enhance procoagulant and proinflammatory activity*. Transfusion 2017; 11: 2701–2711.
34. Fung M.K., Roseff S.D., Vermoch K.L.: *Blood components preferences of transfusion services supporting infant transfusion: a University Health System Consortium Benchmarking study*. Transfusion 2010; 50: 1921–1925.
35. Gipson B.E.S., Todd A., Roberts I. i wsp.: *Transfusion guidelines for neonates and older children*. Br J Hematol 2004; 124: 433–453.
36. Goel R., Josephson C.D.: *Challenges in Pediatric Transfusion: from the fetus to the adolescent, catering to one and all*. Transfusion Today 2017; 110: 6–7.
37. Goel R., Johnson D.J., Scott A.V. i wsp.: *Red blood cells stored 35 days or more are associated with adverse outcomes in high-risk patients*. Transfusion 2016; 56: 1690–1698.
38. Gonzalez E.A., Moore F.A., Holcomb J.B. i wsp.: *Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion*. J Trauma 2007; 62: 112–116.
39. Grover M., Talwalkar S., Casbard A. i wsp.: *Silent myocardial ischaemia and haemoglobin concentration: a randomized controlled trial of transfusion strategy in lower limb arthroplasty*. Vox Sang 2006; 90: 105–112.
40. Hardy J.F.: *Current status of transfusion triggers for red blood cell concentrates*. Transfus Apher Sci 2004; 31: 55–66.
41. Hébert P.C., Yetisir E., Martin C. i wsp.: *Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases?* Crit Care Med 2001; 29: 227–234.
42. Hébert P.C., Wells G., Blajchman M.A. i wsp.: *A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group*. N Engl J Med 1999; 340: 409–417.
43. Heddle N.M., Cook R.J., Arnold D.M. i wsp.: *The effect of blood storage duration on in-hospital mortality a randomized controlled pilot feasibility trial*. Transfusion 2012; 52: 1203–1212.
44. Heeger L.E., Counsilman C.E., Bekker V. i wsp.: *Restrictive guideline for red blood cell transfusions in preterm neonates: effect of a protocol change*. Vox Sang 2019; 114: 57–62.
45. Hess J.R.: *Red cell storage*. J Proteomic 2010; 73: 368–373.
46. Hill S.R., Carless P.A., Henry D.A. i wsp.: *Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion*. Cochrane Database Syst Rev 2002; CD002042.
47. Holcomb J.B., Tilley B.C., Baraniuk S. i wsp.: *Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma the PROPPR randomized clinical trial*. JAMA 2015; 313(5): 471–482.

92

2. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych

48. Holcomb J., Wade C.E., Michalek J.E. i wsp.: *Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients*. *Ann Surg* 2008; 248: 447–458.
49. Horwich T.B., Fonarow G.C., Hamilton M.A. i wsp.: *Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure*. *J Am Col Cardiol* 2002; 39: 1780–1786.
50. Janicki K.: *Hematologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001.
51. Jansen A.J., Essink-Bot M.L., Beckers E.A. i wsp.: *Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes*. *Br J Haematol* 2003; 121: 270–274.
52. JPAC Guidelines: *Effective transfusion in paediatric practice*. W: Norfolk D. (red.): *Transfusion Handbook*. Sheffield, TSO 2013, edycja 5; 1–16.
53. Ketchum L., Hess J.R., Hiippala S.: *Indication for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate and platelet transfusion in trauma*. *J Trauma* 2006; 60(Suppl): 51.
54. Kirpalani H., Whyte R.K., Andersen C. i wsp.: *The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants*. *J Pediatr* 2006; 149: 301–307.
55. Klein H.G., Anstee D.J. *Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine*. Wiley Blackwell 2005, edycja 11; 496–610.
56. Koch C.G., Li L., Sessler D.I. i wsp.: *Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery*. *N Engl J Med* 2008; 358: 1229–1239.
57. Korsak J.: *Przetaczanie składników krwi u wcześniaków i noworodków – zalecenia*. *Standardy Medyczne/Pediatrics* 2011; 8: 948–955.
58. Lacroix J., Hébert P.C., Hutchison J.S. i wsp.: *Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units*. *N Engl J Med* 2007; 356: 1609–1619.
59. Lawrence V.A., Silverstein J.H., Cornell J.E. i wsp.: *Higher Hb level is associated with better early functional recovery after hip fracture repair*. *Transfusion* 2003; 43: 1717–1722.
60. Leung J.M., Weiskopf R.B., Feiner J. i wsp.: *Electrocardiographic ST-segment changes during acute, severe isovolemic hemodilution in humans*. *Anesthesiology* 2000; 93: 1004–1010.
61. Luban N.L.: *Neonatal red blood cell transfusions*. *Curr Opin Hematol* 2002; 9: 533–536.
62. Luban N.L.: *Neonatal red blood cell transfusions*. *Vox Sang* 2004; 87(Suppl 2): 184–188.
63. Łętowska M. (red.): *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 6 marca 2019 r. w sprawie wymagań dobrej praktyki pobierania krwi i jej składników, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania i transportu dla jednostek organizacyjnych publicznej służby krwi (Dz. U. MZ z 2019 r. poz. 25)*.
64. Madsen L.P., Rasmussen M.K., Bjerregaard L.L. i wsp.: *Impact of blood sampling in very preterm infants*. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60: 125–132.



65. Madjdpour C., Spahn D.R., Weiskopf R.B.: *Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter of tolerance*. Crit Care Med 2006; 34: S102–S108.
66. Malone D.L., Hess J.R., Fingerhut A.: *Massive transfusion practices around the globe and a suggestion for a common massive transfusion protocol*. J Trauma 2006; 60(Suppl): 91.
67. Marik P.E., Sibbald W.J.: *Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis*. JAMA 1993; 269: 3024–3029.
68. Mathru M., Solanki D.R., Woodson L.C. i wsp.: *Splanchnic oxygen consumption is impaired during severe acute normovolemic anemia in anesthetized humans*. Anesthesiology 2006; 105: 37–44.
69. McLaughlin D.F., Niles S.E., Salinas J. i wsp.: *A predictive model for massive transfusion in combat casualty patients*. J Trauma 2008; 64, 57–64.
70. Mintz P.D. (red): *Transfusion therapy: Clinical principles and practice*. AABB 2011, edycja 3; 209–263.
71. Mueller M.M., Remoortel H., Meybohm P. i wsp.: *Patient Blood Management. Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference*. JAMA 2019; 321: 983–997.
72. Murray N.A., Roberts I.A.: *Neonatal transfusion practice*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89: 101–107.
73. Napolitano L.M., Corwin H.L.: *Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill*. Crit Care Clin 2004; 20: 255–268.
74. New H.V., Berryman J., Bolton-Maggs P.H.B. i wsp.: *Guidelines on transfusion for fetus, neonates and older children*. Brit J Hematol 2016; 175: 784–828.
75. New H., Stanworth S.: *Transfusion guidelines for neonates and children: the UK perspective*. Transfusion Today 2017; 110: 8.
76. Omi E.C., Gamelli R.L.: *Transfusion Therapy in the Care of Trauma and Burn Patients*. W: Simon E.L., Snyder B.G., Solheim B.G., Stowell C.P., Strauss R.G., Petrides M.: *Ross's Principles of Transfusion Medicine*, edycja 4. AABB Press 2009.
77. Paluszkiwicz P.: *Przetaczanie krwi i jej składników w chirurgii i traumatologii*. W: Korsak J., Łętowska M. (red.): *Transfuzjologia kliniczna*. α-medica press 2009.
78. Panagopoulos N.D., Karakantza M., Koletsis E. i wsp.: *Influence of blood transfusion and preoperative anemia on long-term survival in patients operated for non-small cell lung cancer*. Lung Cancer 2008; 62(2): 273–280.
79. Pettita V., Westbrook A.J., Nichol A.D. i wsp., Blood Observational Study Investigators for ANZICS Clinical Trials Group: *Age of red blood cells and mortality in the critically ill*. Crit Care 2011; 15: R116.
80. Petz L.D., Garrathy G.: *Immune Hemolytic Anaemias*. Philadelphia, Elsevier Inc 2004, edycja 2.
81. Pronzato P.: *Cancer-related anaemia management in the 21st century*. Cancer Treat Rev 2006; 32(Suppl 2): S1-3.

94

2. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych



82. Quinley E.D.: *Hemolytic disease of the fetus and newborn*. W: *Immunohematology: Principles and practice*. Lippincott Williams & Wilkins 2011, edycja 3; 283–296.
83. Quinley E.D.: *Immunohematology. Principles and practice*. Lippincott Williams & Wilkins 2011, edycja 3; 283–296.
84. Radziwon P., Krzakowski M., Kalinka-Warzocha E., Zaucha R., Wysocki P., Kowalski D., Gryglewicz J., Wojtukiewicz MZ.: *Anaemia in cancer patients – Expert Group recommendations*. *Oncology in Clinical Practice* 2017; 13: 202–221.
85. Rao S.V., Jollis J.G., Harrington R.A. i wsp.: *Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes*. *JAMA* 2004; 292: 1555–1562.
86. Roback J.D., Combs R.A., Grossman B.J., Hillyer Ch.D.: *Technical Manual*. AABB Press 2008, edycja 16; 629–663.
87. Roseff S.D., Luban N.L., Manno C.S.: *Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion*. *Transfusion* 2002; 42: 1398–1413.
88. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 lipca 2019 r. w sprawie określenia sposobu i organizacji leczenia krwią w zakładach opieki zdrowotnej wykonujących działalność leczniczą w rodzaju stacjonarne i całodobowe świadczenia zdrowotne, w których przebywają pacjenci ze wskazaniami do leczenia krwią i jej składnikami (Dz. U. z 2019 r. poz. 1441).
89. Saager L., Turan A., Dalton J.E. i wsp.: *Erythrocyte storage duration is not associated with increased mortality in noncardiac surgical patients: a retrospective analysis of 6994 patients*. *Anesthesiology* 2013; 118: 51–58.
90. Schiferer A., Panzer S., Reesink W. i wsp.: *Red cell transfusion in elective cardiac surgery patients*. *Vox Sang* 2009; 97: 172–182.
91. Schumacher B., Moise K.J.: *Fetal Transfusion for red blood cell alloimmunization in pregnancy*. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 137–150.
92. Sehgal L.R., Zebala L.P., Takagi I. i wsp.: *Evaluation of oxygen extraction ratio as a physiologic transfusion trigger in coronary artery bypass graft surgery patients*. *Transfusion* 2001; 41: 591–595.
93. Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V. i wsp.: *The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma*. *Crit Care* 2019, edycja 5; 23: 98.
94. Spahn D.R., Dettori N., Kocian R., Chassot P.G.: *Transfusion in the cardiac patient*. *Crit Care Clin* 2004; 20: 269–279.
95. Stainsby D., MacLennan S., Thomas D. i wsp.: *Guidelines on the management of massive blood loss*. *Br J Haematol* 2006; 135: 634–641.
96. Strauss R.G.: *Red blood cell storage and avoiding hyperkalemia from transfusions to neonates and infants*. *Transfusion* 2010; 50: 1862–1865.

97. Tanaka S., Escudier E., Hamada S. i wsp.: *Effect of RBC transfusion on sublingual microcirculation in hemorrhagic shock patients: a pilot study*. Crit Care Med 2017; 42(2): e154-e160.
98. Toy P.: *Red blood cell transfusion and the transfusion trigger including the surgical setting*. W: Anderson K.C., Ness P.M.: *Scientific basis of transfusion medicine. Implication for clinical practice*. WB Saunders Comp 2000.
99. Toy P., Feiner J., Viele M.K. i wsp.: *Fatigue during acute isovolemic anemia in healthy, resting humans*. Transfusion 2000; 40:457-460.
100. Valeri C.R., Dennis R.C., Ragno G. i wsp.: *Limitations of the hematocrit level to assess the need for red blood cell transfusion in hypovolemic anemic patients*. Transfusion 2006; 46: 365–371.
101. van Straten A.H., Soliman Hamad M.A., van Zundert A.A. i wsp.: *Effect of duration of red blood cell storage on early and late mortality after artery bypass grafting*. J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 141: 231–237.
102. Vincent I.L., Piaquereli M.: *Transfusion in intensive care unit*. Crit Care Med 2006; 34(Suppl): 97.
103. Von de Watering: *Effects of red blood cell storage in heavily transfused patients*. Curr Opin Anaesthesiol 2013; 26: 204–207.
104. Walsh T.S., McArdle F., McLellan S.A. i wsp.: *Does the storage time of transfused red blood cells influence regional or global indexes of tissue oxygenation in anemic critically ill patients?* Crit Care Med 2004; 32: 364–371.
105. Walsh T.S., McClelland D.B., Lee R.J. i wsp.: *Prevalence of ischaemic heart disease at admission to intensive care and its influence on red cell transfusion thresholds: multi-centre Scottish Study*. Br J Anaesth 2005; 94: 445–452.
106. Walsh T.S., McClelland D.B.: *When should we transfuse critically ill and perioperative patients with known coronary artery disease?* Br J Anaesth 2003; 90: 719–722.
107. Walsh T.S., Saleh E.E.: *Anaemia during critical illness*. Br J Anaesth 2006; 97: 278–291.
108. Wang D., Sun J., Solomon S.B. i wsp.: *Transfusion of older stored blood and risk of death: a metaanalysis*. Transfusion 2012; 52: 1184–1195.
109. Weiskopf R.B., Kramer J.H., Viele M. i wsp.: *Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans*. Anesthesiology 2000; 92: 1646–1652.
110. Westerman M., Porter J.B.: *Red blood cell-derived microparticles: an overview*. Blood Cells Mol Dis 2016; 59: 134–139.
111. Wieczorek K., Bochenek-Jantczak D., Grajewska A. *Immunologia krwinek czerwonych. Pracownia serologii transfuzjologicznej, organizacja i metodyka badań*. Fundacja Pro Pharmacia Futura, Warszawa 2011: 141–158.

96

2. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych

112. Weiskopf R.B., Feiner J., Hopf H. i wsp.: *Fresh blood and aged stored blood are equally efficacious in immediately reversing anemia-induced brain oxygenation deficits in humans*. *Anesthesiology* 2006; 104: 911–920.
113. Weiskopf R.B., Feiner J., Hopf H.W. i wsp.: *Oxygen reverses deficits of cognitive function and memory and increased heart rate induced by acute severe isovolemic anemia*. *Anesthesiology* 2002; 96: 871–877.
114. Whyte R.K., Jefferies A.L.: *Red blood cell transfusion in newborn infants*. *Paediatr Child Health* 2014; 19: 213–217.
115. Wiesen A.R., Hospenthal D.R., Byrd J.C. i wsp.: *Equilibration of hemoglobin concentration after transfusion in medical inpatients not actively bleeding*. *Ann Intern Med* 1994; 121: 278–300.
116. Wong E.C.C., Paul W.: *Intrauterine, neonatal, and pediatric transfusion therapy*. W: Mintz P.D. (red.): *Transfusion Therapy. Clinical Principles and Practice*. Bethesda, AABB Press 2011, edycja 3.
117. Wong E.C.C., Punzalan R.C.: *Neonatal and pediatric transfusion practice. Technical Manual* 2017, edycja 19: 613–640.



3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

Zalecenie ogólne dotyczące przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

Zalecenie	Siła dowodu
Jeśli przyczyna małopłytkowości nie jest jasna, w pierwszej kolejności wykonaj dalsze badania diagnostyczne w celu ustalenia optymalnego leczenia	1A

3.1. Fizjologiczne funkcje płytek krwi

Płytki krwi są małymi, ziarnistymi elementami morfotycznymi krwi o średnicy 2–4 μm i objętości 5–10 μm^3 , przy czym wykazano, że świeżo powstałe krwinki płytkowe są większe od tych przebywających dłużej w krwi krążącej. Powstają z fragmentów cytoplazmy megakariocytów, są pozbawione jądra komórkowego i mają kształt płaskiego dysku. Przeciętny okres życia płytek krwi wynosi 8–10 dni. Po tym czasie są usuwane z krwi przez układ siateczkowo-śródbłonkowy. U osób zdrowych liczba krwinek płytkowych waha się w populacji w dość szerokich granicach 150–450 tys. w 1 mm^3 krwi. Około 30% płytek krwi znajduje się w śledzionie [72]. Produkcja krwinek płytkowych regulowana jest przez czynniki pobudzające kolonie, które kontrolują wytwarzanie megakariocytów. Błona komórkowa krwinki płytkowej składa się z trzech warstw z licznymi kanalikami, służącymi do przenikania substancji uwalnianych z ziarnistości wewnątrzpłytkowych. Warstwę zewnętrzną błony stanowi otoczek bogata w glikoproteiny, które spełniają rolę miejsc receptorowych dla czynników aktywujących i hamujących czynność płytek krwi. Główny zrąb błony komórkowej zbudowany jest z podwójnej warstwy fosfolipidów zawierającej białka błonowe. Błona komórkowa krwinki płytkowej spełnia ważną funkcję w procesach transportowych oraz bierze udział w procesach adhezji i wydzielania. Odgrywa również rolę w procesie krzepnięcia krwi, będąc źródłem lipidów – aktywatorów tego procesu [2, 4, 39].

Główną funkcją płytek krwi jest udział w procesach krzepnięcia krwi i ochronne działanie na śródbłonek naczyń. Z ich udziałem zostaje wytworzony hemostatyczny czop w miejscu uszkodzenia śródbłonka naczyniowego. Kolejne etapy narastania

czopu hemostatycznego to adhezja krwinek płytkowych do warstwy podśródbłonkowej, aktywacja płytek krwi, która zmienia kształt komórki, uwalnianie składników ziarnistości alfa, ziarnistości gęstych i lizosomów, generacja tromboksanu A_2 , zmiany glikoprotein, udostępnienie fosfolipidów na powierzchni krwinek dla reakcji krzepnięcia krwi oraz agregacja. Utworzony czop płytkowy zostaje następnie wzmocniony włóknami fibryny [1, 3, 4, 6, 7].

Pierwszym etapem hemostazy płytkowej jest adhezja, którą określa się zdolność krwinek płytkowych do przylegania do obcych powierzchni. W przypadku uszkodzenia naczynia krwionośnego czynnikiem tym są głównie włókna kolagenu, fibronektyna, laminina i witronektyna. Na adhezję istotny wpływ mają warunki reologiczne krwi. W warunkach przepływu krwi typowych dla dużych naczyń krwinki płytkowe wiążą się bezpośrednio z wymienionymi białkami. Natomiast w drobnych naczyniach niezbędnym spoiwem między płytkami krwi i białkami macierzy pozakomórkowej jest czynnik von Willebranda.

Następna faza to aktywacja płytek krwi, która pojawia się w wyniku adhezji do macierzy pozakomórkowej oraz działania agonistów. Powoduje ona uwolnienie substancji zawartych w ziarnistościach, dalsze pobudzenie krwinek płytkowych, w którym kluczową rolę odgrywają szlaki metaboliczne inicjowane przez hydrolizę fosfolipidów błonowych.

Duże znaczenie w procesie krzepnięcia krwi mają także odszczepiane od aktywowanych krwinek płytkowych mikrocząstki. Na ich powierzchni stwierdzono zagęszczenie prokoagulacyjnych fosfolipidów.

Płytki krwi wywierają również wpływ naczynioruchowy, powodując skurcz naczyń w miejscu ich uszkodzenia, co ogranicza utratę krwi. Działanie to wywierane jest przez uwalniane z krwinek płytkowych substancje kurczące naczynia – adrenalinę, noradrenalinę i serotoninę oraz tromboksan A_2 .

Udział płytek krwi w aktywacji krzepnięcia krwi polega na udostępnieniu płytkowych fosfolipidów dla reakcji krzepnięcia krwi. Pod wpływem czynników aktywujących fosfolipidy ulegają ekspozycji na powierzchni błony, co umożliwia – po utworzeniu kompleksu z czynnikami VIIIa, IXa i X – aktywację czynnika X. Podobnie na powierzchni płytek krwi powstaje kompleks protrombinazy w wyniku interakcji czynników Xa i Va oraz fosfolipoprotein płytkowych. Obie te reakcje wymagają obecności jonów wapnia [1, 3, 4, 6, 7].

100

3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

3.2. Charakterystyka koncentratu krwinek płytkowych i jego rodzaje

Oprócz płytek krwi w koncentracie znajduje się niewielka objętość antykoagulantu, krwinek czerwonych, osocza oraz leukocytów, które same nie odgrywają roli terapeutycznej ani nie mają wpływu na kliniczną skuteczność koncentratu płytkowego [73]. Mogą jednak czasami wywołać niepożądane reakcje poprzetoczeniowe [105]. Koncentrat krwinek płytkowych (KKP) otrzymywany jest dwoma metodami:

- a. **metodą manualną** z krwi pełnej (jedna jednostka KKP otrzymywana jest w wyniku odpowiedniego odwirowania jednej jednostki krwi pełnej); koncentrat zawiera od 0,45 do $0,95 \times 10^{11}$ płytek krwi zawieszonych w 50–60 ml osocza lub roztworu wzbogacającego;
- b. **metodą automatycznej aferezy**; koncentrat zawiera $> 3 \times 10^{11}$ krwinek płytkowych zawieszonych w 200–300 ml osocza lub płynu wzbogacającego; składnik uzyskiwany jest od jednego dawcy, co ogranicza ekspozycję biorcy na kontakt z obcymi antygenami i zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażeń wirusowych poprzez krew; umożliwia też przetaczanie KKP od dawców dobranych w układzie ludzkich antygenów leukocytarnych (*Human Leukocyte Antygen*, HLA) i swoistych antygenów płytek krwi (*Human Platelet Antygen*, HPA).

W badaniach porównawczych wykazano, że poprzetoczeniowy wzrost liczby płytek krwi, działanie hemostatyczne i reakcje poprzetoczeniowe są zbliżone dla obu rodzajów koncentratu. W rutynowych warunkach mogą być one stosowane zamiennie, chociaż koszt przygotowania krwinek płytkowych metodą aferezy jest na ogół wyższy niż w przypadku KKP otrzymywanych metodą manualną.

Jednorazowo przetacza się zwykle dawkę zawierającą co najmniej 3×10^{11} płytek krwi, czyli 4–6 jednostek KKP (~ 1 j./10 kg mc. biorcy), z krwi pełnej lub jedną jednostkę KKP z aferezy i taka dawka powinna spowodować zwiększenie liczby płytek krwi u chorego o wadze wynoszącej 70 kg do $30\text{--}50 \times 10^9/l$, o ile nie występuje u niego oporność na przetaczane KKP. Badanie to należy przeprowadzić od 10 minut do godziny po zakończeniu przetoczenia. Praktycznie przetacza się koncentrat krwinek płytkowych zgodny w antygenach układu ABO, natomiast nie przestrzega się zgodności w układach HLA i HPA, poza szczególnymi wskazaniami [15, 17, 29, 37]. Dopuszczalne jest odstępianie od zgodności w układzie ABO w przypadkach bezwzględnego wskazania do przetoczenia KKP, jeżeli zgodny dawca jest nieosiągalny. Uważa się jednak, że przetoczenie KKP niezgodnego w zakresie grup ABO może być

nieskuteczne lub być przyczyną ostrego epizodu hemolitycznego, zwłaszcza w przypadkach, gdy u dawcy płytek krwi stwierdza się wysokie miano izoaglutynin anty-A lub anty-B (> 64) [2, 4, 39]. Niezgodność w antygenie D z układu Rh nie wpływa na efekt przetaczanych krwinek płytkowych, ale niewielka liczba krwinek RhD dodatnich w preparacie KKP przetoczonych choremu RhD ujemnemu może stwarzać ryzyko wytworzenia przeciwciał anty-RhD.

Stosowanie koncentratu krwinek płytkowych z aferezy może być szczególnie wskazane u chorych uodpornionych antygenami z układów HLA lub HPA, gdyż daje możliwość przetaczania KKP od dobranych dawców [2, 4, 39].

Koncentrat krwinek płytkowych z krwi pełnej otrzymuje się z osocza bogatopłytkowego lub z kożuszków leukocytarno-płytkowych, które zostają oddzielone z krwi po odpowiednim jej wirowaniu [73].

W krwiolecznictwie stosowane są następujące rodzaje koncentratu krwinek płytkowych:

1. Koncentrat krwinek płytkowych otrzymany z osocza bogatopłytkowego (KKP)

Jest to składnik otrzymany w wyniku odpowiedniego wirowania jednej donacji krwi pełnej o objętości $450 \text{ ml} \pm 10\%$. Jedna jednostka koncentratu krwinek płytkowych zawiera od $0,45$ do $0,95 \times 10^{11}$ płytek krwi zawieszonych w $50\text{--}60 \text{ ml}$ osocza lub płynu wzbogacającego. Ponadto zawiera $0,05\text{--}0,2 \times 10^9$ leukocytów i $0,2\text{--}1 \times 10^9$ krwinek czerwonych.

2. Koncentrat krwinek płytkowych otrzymany z kożuszka leukocytarno-płytkowego (KKP)

Jest to składnik krwi otrzymany z jednej donacji krwi pełnej o objętości $450 \text{ ml} \pm 10\%$. Jedna jednostka koncentratu krwinek płytkowych zawiera $> 0,6 \times 10^{11}$ płytek krwi zawieszonych w $50\text{--}60 \text{ ml}$ osocza lub płynu wzbogacającego. Koncentrat zawiera także $0,005\text{--}0,2 \times 10^9$ leukocytów i $0,2\text{--}1 \times 10^9$ krwinek czerwonych.

3. Zlewany koncentrat krwinek płytkowych (Zl. KKP)

Składnik ten stanowią krwinki płytkowe z $4\text{--}8$ jednostek koncentratu z krwi pełnej, połączonych w jednym pojemniku. Koncentrat krwinek płytkowych zlewany zawiera $3\text{--}5 \times 10^{11}$ płytek krwi oraz różną liczbę leukocytów i krwinek czerwonych.

4. Koncentrat krwinek płytkowych z aferezy (KKP-Af.)

Są to krwinki płytkowe uzyskane metodą automatyczną przy użyciu separatora komórkowego w procesie aferezy od pojedynczego dawcy. Zależnie od rodzaju

102

3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

stosowanego separatora koncentrat zawiera od 2 do 8×10^{11} komórek. Typ aparatu i używanego zestawu decyduje o ilości zanieczyszczeń leukocytami i krwinkami czerwonymi.

5. **Przemywany koncentrat krwinek płytkowych (PKKP)**

Jest to składnik otrzymany z koncentratu krwinek płytkowych zlewanego lub z aferezy, z którego usunięto osocze, poddano przemyciu, a następnie zawieszono w 0,9% roztworze NaCl.

Przemywanie krwinek płytkowych ma na celu usunięcie białek osocza. W czasie procedury zostają częściowo usunięte również leukocyty. Liczba krwinek płytkowych może ulec zmniejszeniu o 20–30% w porównaniu z koncentratami macierzystymi.

6. **Ubogoleukocytarny koncentrat krwinek płytkowych (UKKP)**

Składnik krwi uzyskany przez usunięcie większości leukocytów z koncentratu krwinek płytkowych zlewanego lub otrzymanego z aferezy. Liczba leukocytów nie może być wyższa niż 1×10^6 komórek w składniku. Usuwanie leukocytów przy użyciu filtrów powoduje utratę 5–15% krwinek płytkowych. Zapobiega immunizacji antygenami HLA (może zmniejszyć liczbę niehemolitycznych reakcji gorączkowych i oporności na przetoczenie KKP) oraz ogranicza możliwość przeniesienia niektórych zakażeń wirusowych (np. cytomegalowirusem).

7. **Napromieniowany koncentrat krwinek płytkowych (NKKP)**

Jest to każdy rodzaj koncentratu krwinek płytkowych, który poddano działaniu promieniowania jonizującego w dawce 25 Gy, wystarczającemu, aby zapobiec proliferacji przetoczonych limfocytów. Promieniowanie nie wpływa na zdolności immunogenne krwinek białych i nie zapobiega immunizacji antygenami HLA. Napromieniowanie koncentratu krwinek płytkowych nie zmienia jego terminu ważności. Przetaczanie napromieniowanego koncentratu krwinek płytkowych zapobiega poprzetoczeniowej chorobie przeciw gospodarzowi (*Transfusion Associated Graft versus Host Disease*, TA-GvHD).

8. **Mrożony koncentrat krwinek płytkowych (MKKP)**

Jest to koncentrat krwinek płytkowych otrzymany metodą manualną lub automatyczną, do którego dodano płyn kriochronny i zamrożono. Krwinki przechowuje się w temperaturze poniżej -80°C . Przed użyciem klinicznym są one rozmrażane, przemywane i zawieszane w osoczu zgodnym grupowo lub mieszaninie osocza z roztworem wzbogacającym.

9. Rekonstruowany koncentrat krwinek płytkowych (RKKP)

Składnik krwi otrzymany z koncentratu krwinek płytkowych, które zawieszono w odpowiednim osoczu, przygotowany w celu uzyskania składnika do uniwersalnego zastosowania. Rekonstruowany koncentrat krwinek płytkowych otrzymuje się przez usunięcie osocza ze zlewanego koncentratu krwinek płytkowych lub z koncentratu krwinek płytkowych z aferezy i zawieszenie płytek krwi w osoczu grupy AB lub zgodnym z grupą krwi biorcy. Każdy koncentrat powinien zawierać minimum 3×10^{11} płytek krwi.

10. Koncentrat krwinek płytkowych w roztworze wzbogacającym (KKP/RW)

Składnik krwi uzyskany z krwi pełnej o objętości $450 \text{ ml} \pm 10\%$ lub z aferezy, z którego usunięto część osocza i zawieszono w płynie wzbogacającym. Liczba płytek krwi w koncentracie nie powinna być niższa od 3×10^{11} .

11. Koncentrat krwinek płytkowych po inaktywacji biologicznych czynników chorobotwórczych (KKP inaktyw.)

Składnik krwi otrzymany metodą manualną lub automatyczną, który został poddany procedurze redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych. Celem procesu jest wyeliminowanie ryzyka przeniesienia czynników chorobotwórczych.

UWAGA:

W Polsce do celów klinicznych można stosować wyłącznie ubogoleukocytarny koncentrat krwinek płytkowych!

3.3. Cel przetoczenia, dawka składnika i oczekiwany skutek terapeutyczny

3.3.1. Cel przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych

Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych stosuje się w profilaktyce i leczeniu krwawień związanych z małopłytkowością. Może ono przynieść korzyść tylko w przypadku, gdy liczba płytek krwi u chorego jest niedostateczna lub gdy wykazują one uszkodzenia funkcjonalne. Zatem wskazania do przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych zależą od liczby i funkcji krwinek, patofizjologii krwawienia, czynników ryzyka krwawienia oraz choroby podstawowej. W tabeli 3.1 przedstawiono klasyfikację krwawienia według WHO.

Profilaktyczne przetoczenia krwinek płytkowych stosowane są w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia zagrażającego życiu.

3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

Tabela 3.1. Klasyfikacja krwawienia według WHO [31]

Stopień natężenia krwawienia	Objawy kliniczne
1*	Krwiak, wybroczyny skórne, krwawienie z dziąseł
2*	Krwawienie niewielkiego stopnia niewymagające przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych
3*	Krwawienie wymagające uzupełnienia krwinek czerwonych
4*	Krwawienie zagrażające życiu

U chorych z małopłytkowością, kwalifikowanych do zabiegu chirurgicznego lub inwazyjnego badania diagnostycznego, liczba krwinek płytkowych powinna być oznaczona nie później niż 12 godzin przed zabiegiem.

Tempo odtwarzania liczby płytek krwi w małopłytkowości jest wyższe u chorych po splenektomii, ale niższe w przypadku hipersplenizmu. Zmniejszone tempo wzrostu liczby krwinek płytkowych obserwuje się również w stanach podwyższonego zużycia (np. posocznica, DIC, obecność przeciwciał przeciwko antygenom płytkowym).

Czas przeżycia krwinek płytkowych po przetoczeniu jest znacząco krótszy u chorych z immunologicznym niszczeniem płytek krwi [2, 4, 39].

3.3.2. Dawka składnika

Profilaktycznie nie powinno się przetaczać więcej niż jedną standardową dawkę koncentratu krwinek czerwonych – $2,2 \times 10^{11}/m^2$. Można też stosować niską dawkę – $1,1 \times 10^{11}/m^2$. Jest ona tak samo skuteczna jak dawka standardowa, umożliwi zmniejszenie łącznej liczby przetoczonych jednostek KKP choremu, ale może wymagać krótszych przerw między przetoczeniami. Innym, uproszczonym sposobem obliczania dawki koncentratu krwinek płytkowych jest stosowanie jednej jednostki koncentratu (uzyskanego z jednej jednostki krwi pełnej) na 10 kg mc. (zwykle 4–6 jednostek) lub jednego preparatu koncentratu krwinek płytkowych z aferezy. Jedna dawka terapeutyczna składnika powinna spowodować wzrost liczby płytek krwi o 30 do $50 \times 10^9/l$ u chorego o powierzchni ciała $1,8 m^2$.

3.3.3. Oczekiwany skutek terapeutyczny

Skuteczność przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych ocenia się, obserwując kliniczne ustąpienie krwawienia i brak świeżych wybroczyn lub wylewów podskórnych oraz śluzówkowych. Ponadto ocenia się bezwzględny wzrost liczby płytek krwi.

105

3.3. Cel przetoczenia, dawka składnika i oczekiwany skutek terapeutyczny

Bezwzględny wzrost liczby płytek krwi (*Absolute Platelet Increment, API*) =
= liczba płytek krwi po przetoczeniu – liczba płytek krwi przed przetoczeniem

Bezwzględny wzrost liczby płytek jest zadowalający, gdy wynosi $10 \times 10^9/l$ lub $5 \times 10^9/l$, mierzony odpowiednio po jednej godzinie lub 24 godzinach od zakończenia przetoczenia [30, 32].

Wzrost liczby krwinek płytkowych zależy zarówno od liczby płytek krwi znajdujących się w przetaczanym składniku krwi lub od wzrostu i masy chorego, dlatego zalecane jest obliczenie procentowego wzrostu liczby krwinek płytkowych [32].

Procentowy wzrost liczby płytek krwi (*Percent Platelet Recovery, PPR*)

$$\frac{\text{Liczba płytek krwi po przetoczeniu } (10^{11}) - \text{liczba płytek krwi } (10^{11}) \text{ przed przetoczeniem} \times \text{masa ciała (kg)} \times 0,075^*}{\text{Liczba przetoczonych płytek krwi } (10^{11})} \times 100\%$$

* Objętość krwi 75 ml/kg mc.

Zwykle po jednej godzinie od przetoczenia $\frac{2}{3}$ krwinek płytkowych pozostaje w krążeniu, a pozostałe są zatrzymywane w śledzionie, wobec tego u osób bez hipersplenizmu oczekiwany procentowy wzrost liczby płytek krwi powinien wynosić ok. 60%, a u osób po splenektomii nawet do 100%. Jako zadowalający uznaje się 40% wzrost liczby krwinek płytkowych po przetoczeniu.

Standardowo w ocenie skuteczności przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych zalecane jest stosowanie skorygowanego wskaźnika wzrostu krwinek płytkowych po przetoczeniu.

Skorygowany wskaźnik wzrostu (*Corrected Count Increment, CCI*)

$$\frac{\text{Liczba płytek krwi po przetoczeniu } (10^{11}) - \text{liczba płytek krwi przed przetoczeniem } (10^{11}) \times \text{powierzchnia ciała}^*}{\text{Liczba przetoczonych płytek krwi } (10^{11})}$$

* Powierzchnia ciała (m^2)

106

Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych jest skuteczne terapeutycznie, jeżeli skorygowany wskaźnik wzrostu jest wyższy od $7,5 \times 10^9/l$ po jednej godzinie od przetoczenia, natomiast nieskuteczne, jeżeli CCI jest niższy od $7,5 \times 10^9/l$ po jednej

3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

godzinie i niższy od $5 \times 10^9/l$ po 24 godzinach od przetoczenia. Niskie wartości skorygowanego wskaźnika wzrostu poprzetoczeniowego płytek krwi po jednej godzinie od przetoczenia świadczą o immunologicznych przyczynach niszczenia krwinek płytkowych.

W każdym przypadku małopłytkowości należy wykluczyć małopłytkowość rzekomą. W tej sytuacji trzeba liczbę krwinek płytkowych oznaczyć z próbki krwi pobranej na cytrynian sodu.

3.4. Wskazania szczegółowe do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

Lecznym celem przetoczenia krwinek płytkowych jest zachowanie hemostazy u chorych, u których występuje małopłytkowość lub zaburzenia funkcji płytek krwi. Częstość przetoczeń oraz dawki profilaktycznie stosowanych koncentratów krwinek płytkowych muszą być określone indywidualnie na podstawie oceny sytuacji klinicznej i z uwzględnieniem czynników, które mogą wpłynąć na ich skuteczność terapeutyczną, a nie wyłącznie na podstawie liczby płytek krwi. W piśmiennictwie znajduje się tylko kilka opisów prospektywnych badań klinicznych dotyczących optymalnego zastosowania koncentratów krwinek płytkowych. Siła wskazań została określona na podstawie dostępnych wyników badań klinicznych i opublikowanych opinii ekspertów.

3.4.1. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych u chorych z chorobami nowotworowymi

3.4.1.1. Chorzy z przewlekłą małopłytkowością

Do tej grupy należą chorzy z przewlekłą małopłytkowością spowodowaną upośledzeniem wytwarzania płytek krwi przez szpik na skutek zmniejszenia liczby megakariocytów (np. niedokrwistość aplastyczna, zespół mielodysplastyczny lub małopłytkowość dziedziczna) [2, 4, 19, 39, 53, 83].

U chorych z niedokrwistością aplastyczną i towarzyszącą małopłytkowością nie obserwowano reakcji ubocznych w postaci poważnych krwawień, jeżeli decyzję o przetoczeniu koncentratu krwinek płytkowych podejmowano w następujących sytuacjach:

- a. przetoczenie profilaktyczne przy liczbie płytek krwi $< 10 \times 10^9/l$;
- b. liczba płytek krwi powyżej $10 \times 10^9/l$, ale w wywiadzie niedawne krwawienie lub temperatura ciała przekraczająca 38°C ;

107

- c. liczba krwinek płytkowych powyżej $10 \times 10^9/l$, dodatkowo duże krwawienie (3° według WHO) lub planowany zabieg chirurgiczny [2, 4, 23, 39, 42, 83].

Nie ma dowodów naukowych o jakichkolwiek korzyściach wynikających z przetaczania koncentratu krwinek płytkowych w celu zapobiegania krwawieniom, jeśli liczba płytek krwi przekracza $10 \times 10^9/l$. Wykazano, że u chorych z ostrą białaczką ryzyko dużego krwawienia jest podobne przy akceptacji liczby płytek krwi $10 \times 10^9/l$ i $20 \times 10^9/l$ jako wartości progowej dla decyzji o przetoczeniu [2, 4, 13, 27, 39, 41, 44, 45, 50, 53, 80, 84, 101, 112].

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratu krwinek płytkowych u chorych z przewlekłą małopłytkowością

Zalecenia	Siła dowodu
Objawiające się klinicznie krwawienie 3° lub 4° według WHO	1B
Przed zabiegiem chirurgicznym	1C
Profilaktycznie, gdy liczba płytek krwi wynosi $< 10 \times 10^9/l$	2B

3.4.1.2. Chorzy z przyspieszonym niszczeniem krwinek płytkowych

Do tej grupy należą chorzy z małopłytkowością w wyniku immunologicznego lub nieimmunologicznego niszczenia płytek krwi. W piśmiennictwie brakuje wyników badań prospektywnych, które dotyczyłyby profilaktycznego przetaczania koncentratu krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością o podłożu immunizacyjnym [70]. U tych chorych przetaczanie płytek krwi zalecane jest tylko w krwawieniach zagrażających życiu (4° według WHO), a skuteczność terapeutyczną można uzyskać po podaniu wysokich dawek – liczba krwinek płytkowych w koncentracie 4×10^{11} . Bardzo ważne jest również równoległe leczenie farmakologiczne – wysokimi dawkami glikokortykosteroidów lub immunoglobulin dożylnych [3, 4, 13, 14, 25, 36, 39, 51, 62, 71, 81, 83, 93].

U chorych z zespołem hemolityczno-mocznicowym lub z zakrzepową plamicą małopłytkową przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych jest wciąż kontrowersyjne, nawet jeśli istnieje kliniczny dowód krwawienia. Dotyczy to również chorych z przyspieszonym niszczeniem płytek krwi i chorych w przebiegu DIC lub posocznicy, chociaż w tych przypadkach zaleca się stosowanie koncentratów krwinek płytkowych, gdy wystąpi poważne krwawienie [1, 4, 14, 22, 32, 38, 39, 44, 46, 53, 59, 72, 83, 93, 114].

108

3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratu krwinek płytkowych u chorych z przyspieszonym niszczeniem płytek krwi

Zalecenia	Siła dowodu
Nie należy stosować profilaktycznego przetaczania koncentratu krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością autoimmunizacyjną (ITP); przetaczać tylko w przypadku krwawienia 4 ^o według WHO	1C
Koncentrat krwinek płytkowych jest wskazany przed inwazyjnymi zabiegami diagnostycznymi lub operacjami tylko w przypadku oporności na inne metody leczenia lub gdy konieczna jest pilna interwencja	1C
Terapeutyczne przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych (więcej niż jedna jednostka) jest konieczne w przypadku ciężkich krwawień	1C
W przypadku ITP należy dodatkowo rozważyć podanie dożyłnej postaci preparatu immunoglobulin z przetoczeniem koncentratu krwinek płytkowych łącznie	2C
W przypadku plamicy poprzetoczeniowej (PTP) zastosowanie dożylnych immunoglobulin jest leczeniem z wyboru	1C
W przypadku zakrzepowej plamicy małopłytkowej przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych jest przeciwwskazane; jedynym wyjątkiem jest zastosowanie go w celu powstrzymania krwawienia ZAGRAŻAJĄCEGO ŻYCIU	1C

3.4.1.3. Chorzy z upośledzonym wytwarzaniem płytek krwi w następstwie choroby nowotworowej, stosowanej chemioterapii i/lub radioterapii

Są to chorzy z małopłytkowością wynikającą z upośledzonej megakariocytopoezy spowodowanej chorobą lub jej leczeniem, bez dodatkowych czynników ryzyka krwawienia. Liczba płytek krwi $\leq 10 \times 10^9/l$ zalecana jest jako wartość progowa, przy której należy podjąć decyzję o profilaktycznym przetoczeniu koncentratu krwinek płytkowych [4, 14, 16, 20, 28, 39, 44, 45, 46, 53, 62, 75, 83, 87, 99, 100, 113].

Przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu koncentratu krwinek płytkowych u dzieci należy – oprócz wartości płytek krwi – rozważyć czynniki ryzyka krwawienia, szczególnie aktywność ruchową dziecka i niebezpieczeństwo urazu [4, 14, 18, 39, 54, 83, 84, 90, 103].

Tylko nieliczne opublikowane prace przedstawiają badania kliniczne dotyczące profilaktycznego przetaczania krwinek płytkowych i ich dawki u chorych po transplantacji komórek krwiotwórczych. U tych chorych często krwawienie występuje z powodu powikłań potransplantacyjnych [78]. Natomiast u chorych stabilnych liczba płytek krwi wynosząca $10 \times 10^9/l$ jest szeroko akceptowana jako wartość progowa. U chorych po autologicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych nie zaleca się przetaczania krwinek płytkowych, jeżeli nie występują cechy krwawienia [4, 16, 20, 34, 39, 73, 76, 80, 83, 110, 114].

109

3.4. Wskazania szczegółowe do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

U chorych z guzami nowotworowymi i małopłytkowością, u których stosowano radio- lub chemioterapię, zaleca się podobną wartość progową liczby płytek krwi, chociaż brakuje silnych dowodów potwierdzających to zalecenie. Dopuszcza się przetaczanie KKP chorym bez cech krwawienia, poddawanym mało intensywnej chemioterapii. W przypadku wystąpienia u tych chorych powikłań w postaci krwawień 3° lub 4° według WHO wartość progowa liczby płytek krwi, przy której konieczne będzie przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych, wynosi $> 50 \times 10^9/l$.

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratu krwinek płytkowych u chorych z upośledzonym wytwarzaniem płytek krwi

Zalecenia	Siła dowodu
Należy przetaczać profilaktycznie u chorych z odwracalnym uszkodzeniem szpiku kostnego, otrzymujących intensywną chemioterapię i/lub poddanych przeszczepieniu alogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w celu utrzymania liczby płytek krwi $\geq 10 \times 10^9/l$	1B
Rutynowo, w celach profilaktycznych, powinno się przetaczać jedną dawkę terapeutyczną koncentratu krwinek płytkowych	1A
Profilaktycznie u dzieci z ostrą białaczką bez ryzyka urazu z liczbą płytek krwi wynoszącą $10 \times 10^9/l$ lub w przypadku skazy krwotocznej	1C
NIE PRZETACZAĆ u chorych bez cech krwawienia, poddanych procedurze przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych	2B
NIE PRZETACZAĆ profilaktycznie koncentratu krwinek płytkowych u bezobjawowych chorych z przewlekłym, nieodwracalnym uszkodzeniem szpiku kostnego, w tym u chorych otrzymujących doustną chemioterapię w małych dawkach lub azacytydynę	2B
Profilaktycznie u chorych z przewlekłym, nieodwracalnym uszkodzeniem szpiku kostnego otrzymujących intensywną chemioterapię	1B
U chorych z przewlekłym, nieodwracalnym uszkodzeniem szpiku kostnego oraz przewlekłym krwawieniem w stopniu ≥ 2 według WHO należy zaplanować indywidualne podejście profilaktyczne, np. stosowanie koncentratu krwinek czerwonych $2 \times$ w tygodniu	2C

3.4.1.4. Chorzy z upośledzonym wytwarzaniem płytek krwi i obecnością dodatkowych czynników zwiększających ryzyko krwawienia

110

Grupa obejmuje chorych, u których wytwarzanie krwinek płytkowych jest upośledzone oraz są obecne dodatkowe czynniki ryzyka wystąpienia krwawienia. Szczególnym czynnikiem ryzyka wystąpienia ciężkiego krwawienia u dzieci jest ich aktywność fizyczna i związana z tym możliwość urazu [4, 14, 18, 39, 53, 83, 84, 90, 103]. Istnieją pewne czynniki ryzyka wystąpienia powikłań w postaci ciężkiego krwawienia

3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

u chorych z chorobami hematologicznymi oraz u chorych z guzami nowotworowymi i małopłytkowością po leczeniu farmakologicznym. Zostały one przedstawione w tabeli 3.2.

Tabela 3.2. Czynniki ryzyka wystąpienia krwawienia u chorych z małopłytkowością

- Zakażenia bakteryjne lub wirusowe
- Powikłania choroby lub stosowanego leczenia, np. choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD)
- Temperatura ciała powyżej 38°C
- Zwiększona liczba krwinek białych
- Osoczowa skaza krwotoczna
- Gwałtowny spadek liczby krwinek płytkowych
- Zmiany tkanek o charakterze martwiczym
- Leki upośledzające funkcje liczby płytek krwi (pochodne kwasu acetylosalicylowego, leki przeciwdepresyjne, antagoniści receptora ADP, blokery receptorów GPII/IIIa)
- Leki przeciwzakrzepowe (doustne antykoagulanty, heparyny)

U chorych tej grupy decyzję o profilaktycznym przetoczeniu koncentratu krwinek płytkowych należy podejmować przy liczbie płytek krwi $20 \times 10^9/l$ [40, 43].

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratu krwinek płytkowych u chorych z upośledzonym wytwarzaniem płytek krwi i ryzykiem krwawienia

Zalecenia	Siła dowodu
Profilaktycznie w celu utrzymania liczby płytek krwi w przedziale $10-20 \times 10^9/l$ u chorych z odwracalnym uszkodzeniem szpiku i dodatkowymi czynnikami ryzyka krwawienia	2C
W przypadku wystąpienia skazy krwotocznej	1C

3.4.2. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych w masowym przetoczeniu krwi

W przypadku dużego krwawienia może się rozwinąć małopłytkowość z powodu rozcieńczenia, będąca następstwem masowych przetoczeń krwinek czerwonych. Decyzje o przetoczeniu koncentratu krwinek płytkowych podejmowane są na podstawie liczby i funkcji płytek krwi, stopnia utraty krwi oraz ciężkości krwotoku. W przypadku krwawienia zagrażającego życiu, ryzyka uszkodzenia narządów, krwawienia wymagającego przetoczenia > 10 jednostek koncentratu krwinek czerwonych – należy utrzymywać liczbę płytek krwi równą $100 \times 10^9/l$, bez względu na przyczynę krwawienia. Wyniki badań i opinie ekspertów sugerują utrzymanie tego

progu w przypadku chorych z urazami wielonarządowymi połączonymi z uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego. W praktyce klinicznej optymalną hemostazę w sytuacji masywnych przetoczeń uzyskuje się, przetaczając jedną jednostkę koncentratu krwinek płytkowych na dwie jednostki krwinek czerwonych. Przetoczenie zaleca się również w przypadku, gdy chory leczony jest skojarzoną terapią inhibitorami agregacji płytek krwi.

Krwawienia niewymagające przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, 1° lub 2° według WHO, zwykle nie są wskazaniem do stosowania płytek krwi [4, 39, 83].

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratu krwinek płytkowych w masywnym przetoczeniu krwi

Zalecenia	Siła dowodu
Leczenie koagulopatii w przypadku krwawienia zagrażającego życiu, gdy liczba płytek krwi wynosi $< 100 \times 10^9/l$	1A
Po przetoczeniu powyżej 10 jednostek koncentratu krwinek czerwonych w celu profilaktyki koagulopatii	1A

3.4.3. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością poddawanych zabiegom chirurgicznym

Zalecenie ogólne dotyczące doboru zabiegu diagnostycznego/terapeutycznego wykonywanego u chorych z małopłytkowością

Zalecenie	Siła dowodu
W każdym przypadku dla chorego z małopłytkowością należy wybrać jak najmniej inwazyjny zabieg diagnostyczny/terapeutyczny; w profilaktyce należy przede wszystkim zastosować metody lokalnego hamowania krwawienia (np. ucisk)	1C

Chorzy z prawidłową funkcją płytek krwi i ich liczbą powyżej $50 \times 10^9/l$, poddawani zabiegom chirurgicznym, w których ryzyko krwawienia jest stosowne do rodzaju zabiegu, nie wymagają uzupełniającego przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych. Zabiegi chirurgiczne o niskim ryzyku krwawienia, w których hemostazę uzyskuje się przez ucisk naczyń obwodowych, można wykonać przy liczbie płytek krwi między 20 a $50 \times 10^9/l$. Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych przed zabiegiem jest wskazane, gdy liczba krwinek płytkowych wynosi $< 20 \times 10^9/l$ i istnieje ryzyko krwawienia. Czasami zaleca się przetoczenie krwinek płytkowych przed planowanym dużym zabiegiem chirurgicznym, kiedy liczba płytek krwi wynosi poniżej wartości

112

3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

progowej $50 \times 10^9/l$, oraz w przypadku niektórych zabiegów położniczych (cięcie cesarskie, okołoporodowe usunięcie macicy) przy liczbie krwinek płytkowych $< 80 \times 10^9/l$. Chorzy z liczbą krwinek płytkowych między 50 a $100 \times 10^9/l$ wymagają monitorowania liczby płytek krwi podczas zabiegu i po nim. Do zabiegów o szczególnie wysokim ryzyku krwawienia, np. neurochirurgicznych lub okulistycznych albo do operacji ucha środkowego, zalecane jest utrzymywanie liczby płytek krwi o wartości $100 \times 10^9/l$. Nie zaleca się profilaktycznego przetaczania koncentratu krwinek płytkowych chorym przygotowywanym do zabiegów kardiochirurgicznych i wykonywanych w krążeniu pozaustrojowym, z wyjątkiem małopłytkowości z liczbą płytek krwi $< 20 \times 10^9/l$. U tych chorych wskazane jest przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych po zakończeniu zabiegu operacyjnego.

U chorych z zaburzeniami funkcji krwinek płytkowych i krwawieniem zaleca się przetoczenie koncentratu płytek krwi przy liczbie $50 \times 10^9/l$, a także kontynuację stosowania składnika do czasu uzyskania hemostazy [54, 66].

Przy znieczuleniu zewnątrzoponowym zalecana jest progowa wartość płytek krwi $> 80 \times 10^9/l$. W przypadku niższych wartości należy uwzględnić alternatywną metodę znieczulenia. Przy znieczuleniu podpajęczynówkowym progowa wartość płytek krwi wynosi $50 \times 10^9/l$.

W nabytych zaburzeniach czynności krwinek płytkowych (mocznica, leczenie przeciwplatek, krążenie pozaustrojowe) nie można podejmować decyzji o przetoczeniu koncentratu krwinek płytkowych na podstawie ich liczby w krwi obwodowej. W takich sytuacjach należy opierać się na klinicznej predyspozycji do krwawienia. W indywidualnych przypadkach może być wskazane równoczesne leczenie lekami antyfibrynolitycznymi lub desmopresyną. Jeżeli to możliwe, należy przerwać leczenie inhibitorami agregacji płytek krwi. Chorym, u których z powodów medycznych nie można czasowo zawiesić tego leczenia, należy przed zabiegiem chirurgicznym – szczególnie o wysokim ryzyku krwawienia – przetoczyć koncentrat krwinek płytkowych [3, 4, 14, 33, 39, 53, 64, 68, 69, 71, 72, 83, 93, 99, 103].

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratu krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością poddawanych zabiegom chirurgicznym

Zalecenia	Siła dowodu
Nie należy rutynowo przetaczać koncentratu krwinek płytkowych przed operacją zaćmy	2C

3.4. Wskazania szczegółowe do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

Zalecenia	Siła dowodu
Profilaktyczne przetoczenia przed małymi zabiegami chirurgicznymi, jeśli liczba płytek krwi wynosi $< 20 \times 10^9/l$ lub obserwuje się krwawienie spowodowane zaburzeniami funkcji krwinek	2C
Profilaktyczne przetoczenia przed dużymi zabiegami chirurgicznymi i zabiegami o dużym ryzyku krwawienia, jeśli liczba płytek krwi wynosi $< 50 \times 10^9/l$	1C
Profilaktyczne przetoczenia przed niektórymi zabiegami położniczymi (cięcie cesarskie, okołoporodowe usunięcie macicy) o szczególnie wysokim ryzyku krwawienia, jeżeli liczba płytek krwi wynosi $< 80 \times 10^9/l$	2C
Profilaktyczne przetoczenia przed zabiegami o szczególnie wysokim ryzyku krwawienia (zabiegi na ośrodkowym układzie nerwowym, zabiegi okulistyczne, operacje ucha środkowego), jeżeli liczba płytek krwi wynosi $< 100 \times 10^9/l$	1C
W kardiochirurgii w przypadku zwiększonego krwawienia pooperacyjnego lub jeśli liczba płytek krwi wynosi $< 20 \times 10^9/l$	2C
Profilaktyczne przetoczenia przed znieczuleniem zewnątrzoponowym, jeżeli progowa wartość płytek krwi wynosi $< 80 \times 10^9/l$	1C
Profilaktyczne przetoczenia przed znieczuleniem podpajęczynówkowym, jeżeli progowa wartość płytek krwi wynosi $50 \times 10^9/l$	1C

3.4.4. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością poddawanych inwazyjnym zabiegom diagnostycznym

3.4.4.1. Nakłucie łądźwiowe

Ryzyko krwawienia wywołane nakłuciem łądźwiowym jest niewielkie. Jednak ze względu na poważne następstwa krwawienia w pobliżu rdzenia kręgowego większość ekspertów zaleca jako progową wartość płytek krwi $\geq 40 \times 10^9/l$ przy kwalifikacji chorych do zabiegu. W przypadku diagnostyki wykonywanej w trybie nagłym uważa się, że wystarczająca jest liczba krwinek płytkowych wynosząca $20 \times 10^9/l$, pod warunkiem braku innych czynników krwawienia.

U chorych z ciężką posocnicą, u których nakłucie łądźwiowe jest bezwzględnie konieczne dla potwierdzenia rozpoznania, np. w przypadku podejrzenia posocznicy meningokokowej, zabieg przeprowadza się bez względu na liczbę płytek krwi. W przypadku liczby wynoszącej poniżej $< 10 \times 10^9/l$ należy przetoczyć koncentrat krwinek płytkowych. Przetoczenie zaleca się również w przypadku, gdy chory leczony jest skojarzoną terapią inhibitorami agregacji płytek krwi. Jeżeli w leczeniu stosowane są tylko pochodne kwasu acetylosalicylowego, to – ze względu na niewielkie ryzyko krwawienia – nakłucie łądźwiowe można wykonać [4, 39, 83, 109].

114

3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratu krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością poddawanych nakłuciu lędźwiowemu

Zalecenia	Siła dowodu
Przetaczać koncentrat krwinek płytkowych przed wykonaniem nakłucia lędźwiowego, jeżeli liczba krwinek płytkowych wynosi $\leq 40 \times 10^9/l$	2C
Profilaktycznie przetaczać koncentrat krwinek płytkowych u chorych leczonych skojarzoną terapią inhibitorami agregacji płytek krwi	2C
Przetaczać koncentrat krwinek płytkowych przed założeniem/usunięciem cewnika zewnątrzoponowego, znieczuleniem zewnątrzoponowym u chorych z liczbą płytek krwi wynoszącą $< 80 \times 10^9/l$	2C

3.4.4.2. Biopsja wątroby

Biopsję wątroby bez przetaczania koncentratu krwinek płytkowych można wykonać nawet u chorych z ciężką małopłytkowością. Zaleca się jednak, aby w przypadku biopsji wątroby liczba krwinek płytkowych wynosiła $> 50 \times 10^9/l$ [4, 13, 20, 39, 47, 48, 62, 83, 93, 95, 111, 113].

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratu krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością poddawanych biopsji wątroby

Zalecenia	Siła dowodu
Profilaktycznie przetaczać koncentrat krwinek płytkowych u chorych poddanych przeszłokórnej biopsji wątroby, jeżeli liczba płytek krwi wynosi $< 50 \times 10^9/l$	2B
U chorych z brakiem możliwości uzyskania liczby płytek krwi wynoszącej $\geq 50 \times 10^9/l$ należy wykonać biopsję z dostępu od żyły szyjnej (<i>transjugular biopsy</i>)	2B

3.4.4.3. Punkcja stawów

U chorych poddawanych punkcji stawów należy monitorować funkcję i liczbę płytek krwi. Brakuje badań klinicznych określających bezpieczną wartość progową liczby krwinek płytkowych w tego rodzaju zabiegach. Zalecana jest liczba płytek krwi $> 20 \times 10^9/l$, jeżeli nie stwierdza się predyspozycji do krwawienia lub zaburzeń czynności krwinek [4, 39, 83].

Zalecenie dotyczące przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością, poddawanych punkcji stawów

Zalecenie	Siła dowodu
Należy przetoczyć koncentrat krwinek płytkowych, jeżeli liczba płytek krwi wynosi $< 20 \times 10^9/l$ u chorego zakwalifikowanego do punkcji stawów	2C

115

3.4. Wskazania szczegółowe do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

3.4.4.4. Chirurgia stomatologiczna

U chorych z małopłytkowością, u których wykonuje się zabiegi z zakresu chirurgii szczękowej, należy uważnie monitorować liczbę i funkcje krwinek płytkowych. Brakuje badań określających bezpieczny minimalny próg wartości płytek krwi przed tymi zabiegami. Zaleca się utrzymywanie liczby krwinek płytkowych na poziomie $20 \times 10^9/l$, jeżeli istnieje predyspozycja do krwawienia. W przypadku ekstrakcji zęba lub zabiegu chirurgicznego próg wartości płytek krwi powinien wynosić $> 50 \times 10^9/l$ [4, 39, 83].

W większości interwencji stomatologicznych w przypadku wystąpienia krwawienia wystarczające jest stosowanie kwasu traneksamowego i/lub opatrunku fibrynowego. Podanie desmopresyny wskazane jest w zaburzeniach funkcji krwinek płytkowych i chorobie von Willebranda [4, 39, 83].

Zalecenie dotyczące przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością, poddawanych zabiegom z zakresu chirurgii szczękowej

Zalecenie	Siła dowodu
Należy przetoczyć koncentrat krwinek płytkowych przed zabiegami stomatologicznymi, jeżeli liczba płytek krwi wynosi $< 20 \times 10^9/l$ i istnieje predyspozycja do krwawienia	2C

3.4.4.5. Zabiegi w gastroenterologii

U chorych – nawet z poważną małopłytkowością – zabiegi gastroscopowe mogą być przeprowadzane bez przetaczania koncentratu krwinek płytkowych. Jeżeli planuje się wykonanie biopsji, zaleca się przetoczenie płytek krwi w przypadku, gdy ich liczba wynosi poniżej $20 \times 10^9/l$ i nie występują dodatkowe czynniki ryzyka krwawienia [4, 10, 18, 20, 39, 64, 83].

U chorych leczonych lekami przeciwplatekowymi przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych jest wskazane tylko wówczas, gdy pojawi się krwawienie.

Zalecenie dotyczące przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością, poddawanych zabiegom gastroscopowym

116

Zalecenie	Siła dowodu
Należy przetoczyć koncentrat krwinek płytkowych przed zabiegami gastroscopowymi i towarzyszącą biopsją, jeżeli liczba płytek krwi wynosi $< 20 \times 10^9/l$	1C

3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

3.4.4.6. Bronchoskopia z biopsją

Zabieg bronchoskopii może być przeprowadzony u chorych z małopłytkowością bez przetaczania koncentratu krwinek płytkowych. Przetoczenie płytek krwi jest wskazane, gdy ich liczba wynosi poniżej $20 \times 10^9/l$, a w przypadku bronchoskopii z biopsją – poniżej $50 \times 10^9/l$.

Profilaktycznie koncentrat krwinek płytkowych należy przetoczyć w sytuacjach nagłych u chorych leczonych lekami przeciwplatekowymi [4, 39, 83].

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratu krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością, poddawanych bronchoskopii z biopsją

Zalecenia	Siła dowodu
Przetaczać koncentrat krwinek płytkowych przed wykonaniem bronchoskopii, jeżeli liczba krwinek płytkowych wynosi $< 20 \times 10^9/l$	1C
Przetaczać koncentrat krwinek płytkowych u chorych z liczbą krwinek płytkowych wynoszącą $< 50 \times 10^9/l$ i planowaną bronchoskopią z biopsją	1C

3.4.4.7. Angiografia

Zabiegi angiografii można wykonywać, jeżeli wartość płytek krwi wynosi co najmniej $20 \times 10^9/l$. Pozwala to uniknąć krwawienia w miejscu nakłucia. Przy niższych wartościach wskazane jest przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych w przypadku diagnostyki miejsca krwawienia lub diagnostyki układu naczyniowego. Niewskazane jest przetaczanie krwinek płytkowych chorym, u których zabieg angiografii przeprowadza się z powodu ostrej zakrzepicy tętnic. Przetoczenie płytek krwi może stanowić ryzyko zakrzepu. W takich przypadkach krwinki płytkowe są zalecane, jeśli pojawi się zwiększone krwawienie po zabiegu [4, 39, 83].

Zalecenie dotyczące przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością, poddawanych zabiegowi angiografii

Zalecenie	Siła dowodu
Należy przetoczyć koncentrat krwinek płytkowych przed zabiegiem angiografii, jeżeli liczba płytek krwi wynosi $< 20 \times 10^9/l$, wytyczając angiografię wykonywaną z powodu ostrej zakrzepicy tętnic	2C

117

3.4.4.8. Biopsja szpiku

Chorzy z małopłytkowością w przygotowaniu do biopsji szpiku nie wymagają przetaczania koncentratu krwinek płytkowych, nawet gdy liczba płytek krwi wynosi

3.4. Wskazania szczegółowe do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

$< 20 \times 10^9/l$, ale niezbędny jest długotrwały ucisk miejsca wkłucia, zwłaszcza po trepanobiopsji [4, 7, 8, 9, 10, 39, 83].

Zalecenie dotyczące przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością, poddawanych biopsji szpiku

Zalecenie	Siła dowodu
Nie należy profilaktycznie przetaczać koncentratu krwinek płytkowych przed biopsją aspiracyjną szpiku kostnego lub trepanobiopsją, gdy liczba płytek krwi wynosi $> 10 \times 10^9/l$	1B

3.4.4.9. Wkłucie do żył centralnych

U chorych bez wysokiego ryzyka krwawienia i liczbą krwinek płytkowych $> 10 \times 10^9/l$ możliwe jest wykonanie wkłucia do żył centralnych nawet bez substytucji płytkami krwi. Chorzy z ryzykiem krwawienia i liczbą krwinek płytkowych $20 \times 10^9/l$ wymagają profilaktycznego przetoczenia koncentratu [4, 11, 14, 23, 24, 25, 26, 30, 34, 35, 39, 46, 48, 49, 51, 52, 57, 67, 77, 79, 81, 83, 102, 104, 108, 116].

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratu krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością i wykonywanym wkłuciem do żył centralnych

Zalecenia	Siła dowodu
Nie należy rutynowo przetaczać koncentratu krwinek płytkowych przed założeniem wkłucia do żyły centralnej z dostępu obwodowego	2C
Należy profilaktycznie przetaczać koncentrat krwinek płytkowych przed założeniem wkłucia do żył centralnych u chorych z małopłytkowością, jeżeli liczba płytek krwi wynosi $< 20 \times 10^9/l$; wkłucie powinno być wykonane przez doświadczonego anestezjologa pod kontrolą ultrasonografii	1B
Nie należy rutynowo przetaczać koncentratu krwinek płytkowych przed usunięciem poprzez pociągnięcie cewnika założonego do żyły centralnej	2C

3.4.4.10. Biopsja nerki, niewydolność nerek

Biopsję nerki można wykonywać u chorego, u którego liczba płytek krwi wynosi $\geq 50 \times 10^9/l$. Pozwala to uniknąć krwawienia w miejscu nakłucia. Małopłytkowość w niewydolności nerek jest wynikiem upośledzonej produkcji oraz skróconego czasu przeżycia krwinek płytkowych, spowodowanego zwiększonym zużyciem i sekwestracją w śledzionie. Przed planowaną biopsją nerki należy wykluczyć lub zminimalizować potencjalne czynniki zwiększające krwawienie, tj. niedokrwistość i mocznicę.

118

3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

Niewskazane jest przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych w przypadku zaburzeń funkcji płytek krwi nabytych w czasie trwania choroby [4, 39, 83, 57, 60, 63, 67, 72, 73, 107, 109].

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratu krwinek płytkowych u chorych z niewydolnością nerek i wykonywaną biopsją nerki

Zalecenia	Siła dowodu
Profilaktycznie należy przetaczać koncentrat krwinek płytkowych u chorych poddanych przezskórnej biopsji nerki, jeżeli liczba płytek krwi wynosi $< 50 \times 10^9/l$	2B
Przed biopsją nerki należy zminimalizować potencjalne czynniki zwiększające ryzyko krwawienia: niedokrwistość (preparaty żelaza, erytropoetyna), mocznicyę (dializoterapia)	1B
Jeżeli biopsja nerki jest wykonywana ze wskazań nagłych, należy rozważyć zastosowanie desmopresyny przed zabiegiem	1B
Jeżeli biopsja nerki jest wykonywana ze wskazań nagłych, należy rozważyć zastosowanie skoniugowanych estrogenów przed zabiegiem, o ile czas na to pozwala	2B
Należy unikać przetaczania koncentratu krwinek płytkowych w przypadku niewydolności nerek z powodu nabycia przez podane płytki krwi tej samej dysfunkcji, co własne chorego oraz ryzyka aloimmunizacji	1B

3.4.4.11. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych w masowych krwawieniach

Małopłytkowość uważana jest za odległe powikłanie masywnego krwawienia, jednak uszkodzenie funkcji krwinek płytkowych zmusza do rozważenia i oceny dostatecznej liczby płytek krwi niezbędnej do hemostazy. Panuje pogląd, że w przypadku wystąpienia dysfunkcji płytek krwi, do jakiej dochodzi w wyniku masywnego krwawienia, powinno się przetaczać ich koncentrat bez względu na liczbę płytek krwi. Liczba płytek krwi wynosząca $50 \times 10^9/l$ stanowi próg przetaczania KKP u chorych z czynnym krwawieniem. Eksperci zalecają utrzymanie liczby płytek krwi na poziomie $100 \times 10^9/l$ w przypadku chorych z urazami wielonarządowymi połączonymi z uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego [97]. Na początkowym etapie resuscytacji składnikami krwi rekomendowane jest przetaczanie jednego preparatu krwinek płytkowych z aferezy lub jednego preparatu krwinek płytkowych zlewanych (4–6 jednostek pochodzących z krwi pełnej). Dalsze przetoczenia zależą od utrzymywania się krwawienia. Podwyższenie wartości hematokrytu do 30% zmniejsza ryzyko krwawienia u chorych z małopłytkowością, wpływając na skuteczność hemostaticzną płytek krwi. Wobec tego u chorych, u których planowane jest przetoczenie

KKP, powinien on zostać przetoczony po koncentracji krwinek czerwonych i osoczu [4, 14, 39, 53, 72, 73, 82, 83, 84, 85, 87, 93, 98].

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratu krwinek płytkowych u chorych z masywnym krwawieniem

Zalecenia	Siła dowodu
W przypadku masywnego krwawienia należy utrzymywać liczbę płytek krwi wynoszącą $> 50 \times 10^9/l$	1C
U chorych z wieloma obrażeniami, pourazowym uszkodzeniem mózgu lub z samoistnym krwotokiem mózgowym należy utrzymywać liczbę płytek krwi wynoszącą $> 100 \times 10^9/l$	2C
U chorych z krwawieniami oszacowanymi jako nieciężkie lub niezagrażające życiu należy rozważyć przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych, jeżeli ich liczba wynosi $< 30 \times 10^9/l$	2C

3.4.5. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych u chorych z zaburzeniami funkcji płytek krwi

Praktyczna kliniczna klasyfikacja defektów funkcji płytek krwi, zwanych trombotopatią, wyróżnia:

- pierwotne defekty agregacji płytek krwi: zespół Bernarda-Souliera, płytkowy typ choroby von Willebranda;
- pierwotne defekty adhezji krwinek płytkowych: trombostenia Glanzmanna;
- zaburzenia wydzielania ziarnistości płytkowych: zespół Hermansky'ego-Pudlaka, zespół Chediaka-Higashiego, zespół szarych płytek, skaza płytkowa typu Quebec;
- zaburzenia sekrecji lub transdukcji sygnałów;
- zaburzenia nabyte spowodowane przez: leki, mocznicę, marskość wątroby, gammopatie monoklonalne i nowotwory mieloproliferacyjne.

Diagnostyka tych zaburzeń najczęściej opiera się na danych klinicznych i badaniach agregacji płytek krwi (pod wpływem różnych czynników stymulujących), a także adhezji krwinek płytkowych, a ostatnio również na badaniach cytometrycznych i genetycznych.

120

W leczeniu wrodzonych skaz krwotocznych na tle trombotopatii może zachodzić konieczność przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych, ponieważ jak dotąd nie ma skutecznych form farmakologicznego wspomaganie czynności płytek krwi.

3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

Wskazania do przetoczenia stanowią przede wszystkim trudne do opanowania krwawienia samoistne lub pourazowe w zaburzeniach agregacji (zespół Bernarda-Souliera) i adhezji płytek krwi (trombastenia Glanzmanna) oraz zaburzeniach wydzielania ziarnistości płytkowych. Należy pamiętać, że w zespole Bernarda-Souliera często dochodzi do wytworzenia przeciwciał, które wiążąc się z przetoczonymi krwinkami płytkowymi, osłabiają ich czynność. Obecność tych przeciwciał można wykazać agregometrem, który rejestruje upośledzenie (indukowanej ristocetyną i czynnikiem von Willebranda) agregacji płytek krwi dawcy w obecności osocza biorcy [53]. Istotnym problemem jest również immunizacja antygenami układu HLA, ponieważ wymusza stosowanie składnika zgodnego w tych antygenach [60, 72].

W przypadku zaburzeń wydzielania ziarnistości gęstych przetoczenia koncentratu płytek krwi powinny być zarezerwowane dla pacjentów z zagrażającymi życiu krwawieniami.

W skazie krwotocznej typu Quebec pacjenci są oporni na przetoczenia płytek krwi i dlatego są one bezcelowe. Natomiast pewne korzystne wyniki w opanowywaniu krwawień uzyskuje się, stosując leczenie antyfibrynolityczne.

W przypadku zespołu Hermansky'ego-Pudlaka oraz zespołu Chediaka-Higashiego w niegroźnych krwawieniach można uzyskać poprawę za pomocą desmopresyny, w krwawieniach miesięczkowych – doustnymi lekami antykoncepcyjnymi, a przy większych krwawieniach – wskazane są przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych.

W trombastenii Glanzmanna ryzyko krwawień jest nieprzewidywalne. Dlatego nawet przy braku objawów skazy krwotocznej konieczne jest podanie koncentratu krwinek płytkowych przed każdą procedurą mogącą powodować krwawienia. Po zabiegach operacyjnych przetoczenia powinny być kontynuowane aż do wyraźnych oznak gojenia się ran. W tej chorobie, podobnie jak w innych zaburzeniach czynności płytek krwi, szczególnie często dochodzi do immunizacji poprzetoczeniowej (zarówno wytworzenie przeciwciał anti-HLA, jak i przeciwciał anti-GPIIb-IIIa), która powoduje poważne reakcje poprzetoczeniowe i ogranicza dalsze leczenie krwinkami płytkowymi.

W zespole Wiskotta-Aldricha przetoczenia koncentratu płytkowych wynikają głównie z małopłytkowości, a zaburzenia czynności dodatkowo pogarszają sytuację. Do przetoczenia powinno się stosować płytki krwi zgodne w zakresie antygenów z układu HLA, napromieniowane oraz CMV ujemne [4, 11, 14, 18, 39, 55, 83].

121

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratu krwinek płytkowych u chorych z zaburzeniami czynności płytek krwi

Zalecenia	Siła dowodu
Wrodzone zaburzenia czynności płytek krwi	
U chorych z rozpoznaną trombastenią Glanzmanna w profilaktyce bądź w pierwszej linii leczenia krwawienia należy rozważyć zastosowanie rekombinowanego czynnika VIIa (rFVIIa)	2B
U chorych z rozpoznanymi innymi wrodzonymi defektami czynności płytek krwi w profilaktyce bądź w pierwszej linii leczenia krwawienia należy rozważyć zastosowanie kwasu traneksamowego (TXA) z desmopresyną	2B
U chorych z wrodzonymi zaburzeniami czynności płytek krwi, jeżeli leczenie farmakologiczne jest przeciwwskazane, nieskuteczne lub istnieje bardzo duże ryzyko krwawienia, należy rozważyć przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych. W trombastenii Glanzmanna należy rozważyć przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych HLA-zgodnych	2C
Nabyte zaburzenia czynności płytek krwi	
Nie należy przetaczać koncentratu krwinek płytkowych przed procedurą diagnostyczną lub terapeutyczną, jeżeli leki hamujące czynność płytek krwi są nadal stosowane	2C
Należy zastosować powszechne środki hemostatyczne w leczeniu krwawienia u chorych otrzymujących kwas acetylosalicylowy, inhibitory receptora P2Y12 lub inhibitory GP IIa/IIIb. Jeśli istnieje taka konieczność, należy rozważyć odstawienie leków hamujących czynność płytek krwi lub odwrócić efekt współstosowanych antykoagulantów	2C
Należy rozważyć zastosowanie kwasu traneksamowego, jeśli tylko wskaźnik ryzyko/korzyść przemawia za jego użyciem u osób otrzymujących leki hamujące czynność płytek krwi	1B
Należy przetaczać koncentrat krwinek płytkowych u osób otrzymujących leki hamujące czynność płytek krwi w przypadku ciężkiego krwawienia	2C
Należy profilaktycznie przetaczać koncentrat krwinek płytkowych u chorych z liczbą płytek krwi wynoszącą $< 10 \times 10^9/L$, spowodowaną zastosowaniem abciximabu	2C

122

Trombocytopatia – towarzysząca mocznicy – rzadko wymaga specjalnego leczenia, bo efektywny program dializacyjny i podwyższenie stężenia hemoglobiny najczęściej po 1–2 tygodniach poprawiają czynność płytek krwi. W przypadku braku efektu leczniczego, gdy u chorego wystąpi skaza krwotoczna lub będzie on wymagać inwazyjnego zabiegu medycznego, zalecane jest przetoczenie KKP. Trzeba jednak liczyć się z krótkotrwałością korzystnego efektu po przetoczeniu, ponieważ przetoczone krwinki płytkowe znajdują się w środowisku uszkadzającym ich czynność. To samo obserwujemy w przypadku trombocytopatii towarzyszącej gammapatii monoklonalnej oraz ciężkiej niewydolności wątroby [20, 29, 47, 48, 54, 107, 111, 117].

3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

3.4.6. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych w posocznicy

U chorych z ciężką posocznicą zalecane jest przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych, gdy ich liczba wynosi poniżej $5 \times 10^9/l$, bez względu na objawowe krwawienie. Można rozważyć przetoczenie krwinek płytkowych, gdy ich liczba wynosi $5-30 \times 10^9/l$ przy współistniejącym istotnym ryzyku krwawienia. W przypadku kwalifikacji tych chorych do inwazyjnych zabiegów diagnostycznych lub zabiegów chirurgicznych próg wartości płytek krwi powinien wynosić powyżej $50 \times 10^9/l$. Zalecenia biorą pod uwagę etiologię małopłytkowości, zaburzenia funkcji płytek krwi, ryzyko krwawienia oraz współwystępowanie innych chorób [1, 2, 3, 4, 5, 14, 39].

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratu krwinek płytkowych u chorych z posocznicą

Zalecenia	Siła dowodu
U chorych w ciężkiej posocznicy należy przetoczyć koncentrat krwinek płytkowych, gdy liczba krwinek płytkowych wynosi: <ul style="list-style-type: none">$< 5 \times 10^9/l$ niezależnie od wystąpienia krwawienia$5-30 \times 10^9/l$ przy współistniejącym istotnym ryzyku krwawienia$> 50 \times 10^9/l$ w przypadku kwalifikacji do zabiegów chirurgicznych lub innych procedur inwazyjnych	2D

3.5. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych u noworodków

Wskaźniki do przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych u noworodków oparte są na liczbie płytek krwi oraz na ryzyku lub obecności krwawienia [4, 14, 18, 39, 53, 83, 84, 88, 90, 103]:

- profilaktyczne przetoczenia koncentratów krwinek płytkowych przy liczbie płytek krwi $< 20-30 \times 10^9/l$. W przypadku aloimmunizacyjnej małopłytkowości noworodków stosuje się koncentrat krwinek płytkowych od matki, przemywany lub koncentrat krwinek płytkowych od dawców dobranych pod względem antygenów HPA-1 lub HPA-5 albo w innych antygenach HPA w zależności od typu niezgodności;
- profilaktyczne przetoczenia koncentratów krwinek płytkowych przy liczbie płytek krwi $30-50 \times 10^9/l$ w następujących przypadkach:
 - waga urodzeniowa ≤ 1000 g w pierwszym tygodniu życia,
 - krwotoki wewnątrzczaszkowe u noworodków z wcześniejszych ciąż,
 - towarzyszące wrodzone niedobory czynników krzepnięcia krwi,
 - posocznica,
 - wykonywanie inwazyjnych procedur medycznych;
- noworodkom z aktywnym krwawieniem i liczbą płytek krwi $50-100 \times 10^9/l$.

123

3.5. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych u noworodków

Przeciwwskazaniem do przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych jest liczba płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$.

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratu krwinek płytkowych u noworodków

Zalecenia	Siła dowodu
Profilaktyczne przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych w aloimmunizacyjnej małopłytkowości noworodków przy liczbie płytek krwi $< 20-30 \times 10^9/l$	2C
Profilaktyczne przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych przy liczbie płytek $30-50 \times 10^9/l$ w następujących przypadkach: <ul style="list-style-type: none">• waga urodzeniowa ≤ 1000 g w pierwszym tygodniu życia• krwotoki wewnątrzczaszkowe u noworodków z wcześniejszych ciąż• towarzyszące wrodzone niedobory czynników krzepnięcia krwi• posocznica• wykonywanie inwazyjnych procedur medycznych	2C
Aktywne krwawienie przy liczbie płytek krwi $50-100 \times 10^9/l$	2C
Nie przetaczać koncentratu krwinek płytkowych przy liczbie płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$	2C

3.6. Oporność na przetaczane płytki krwi

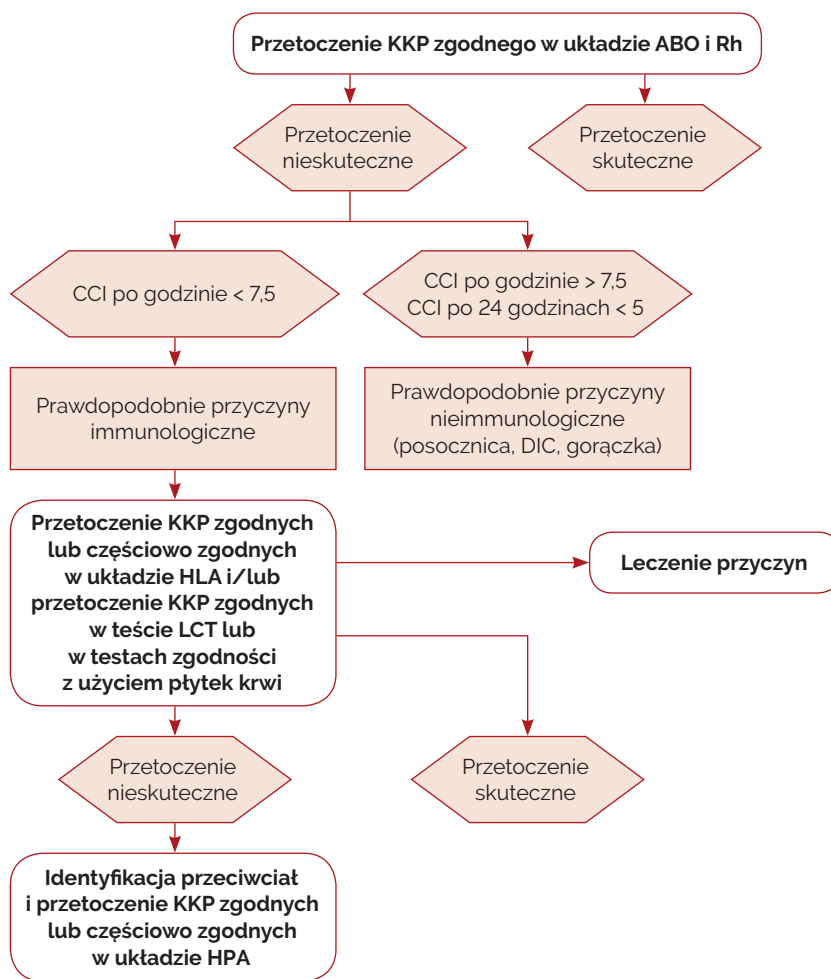
Oporność na przetaczane płytki krwi to stan kliniczny, w którym nie uzyskuje się po przetoczeniu koncentratu płytek krwi u biorcy oczekiwanego wzrostu liczby płytek krwi. Zgodnie z definicją rozpoznanie oporności na przetaczane płytki krwi ustalane jest wtedy, gdy po dwóch kolejnych przetoczeniach koncentratu krwinek płytkowych CCI (skorygowany wzrost liczby płytek krwi) w pierwszej godzinie po przetoczeniu jest mniejszy od 7,5. Występuje u 30–70% chorych.

Przyczynami oporności na przetaczane płytki krwi mogą być: aloimmunizacja (najczęściej do antygenów układu HLA klasy I, rzadziej do antygenów swoistych dla płytek krwi – HPA), splenomegalia, rozsiane wewnątrznaczyniowe wykrzepianie, leczenie amfoterycyną, posocznica, gorączka, obecność indukowanych lekami (np. wankomocyną) przeciwciał reagujących z płytkami krwi, szczególnie u chorych z zakażeniem i neutropenią, leczonych z powodu choroby nowotworowej, oraz autoprzeciwciała skierowane do glikoprotein błonowych krwinek płytkowych.

124 W przypadku stwierdzenia oporności na przetaczane płytki krwi należy ustalić jej przyczynę. CCI $< 7,5$ już w pierwszej godzinie po przetoczeniu wskazuje na immunologiczne źródło oporności. Najczęściej przyczyną immunologicznej oporności są przeciwciała do antygenów z układu HLA, obecne także na płytkach krwi. Wówczas do kolejnych przetoczeń należy dobierać koncentrat krwinek płytkowych

3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

pobranym od jednego dawcy, metodą aferezy, zgodny w układzie HLA. Jeśli znany jest fenotyp HLA biorcy, wystarczy wybrać krwinki płytkowe od zgodnego dawcy i przetoczyć tak dobrany składnik. Jeśli nie jest znany fenotyp HLA chorego lub dawcy płytek krwi, to należy wykonać próbę zgodności w teście limfocytotoksyczności lub innym (np. test adherencji krwinek czerwonych) z posiadanymi krwinkami płytkowymi i do przetoczenia wybrać koncentrat ze zgodną próbą zgodności. Algorytm postępowania w przypadku oporności na przetaczane płytki krwi przedstawia rycina 3.1.



Rycina 3.1. Algorytm postępowania w przypadku mniejszego niż oczekiwany poprzetoczeniowego wzrostu liczby płytek krwi.

CCI (*Corrected Count Increment*) – skorygowany wskaźnik wzrostu; LCT – test limfocytotoksyczny

U około 7–8% wielokrotnych biorców koncentratu krwinek płytkowych dochodzi do wytworzenia aloprzeciwciał do antygenów swoistych dla płytek krwi (HPA) [33]. Przeciwciała te często występują łącznie z aloprzeciwciałami do antygenów układu HLA. W takich przypadkach należy przetaczać koncentrat dobrany nie tylko w układzie HLA, lecz także w układzie HPA.

Najskuteczniejszym sposobem zapobiegania wystąpieniu aloimmunizacji do antygenów HLA i HPA, a także w efekcie oporności na płytki krwi jest przetaczanie ubogoleukocytarnych koncentratu krwinek płytkowych [4, 14, 17, 25, 27, 29, 31, 36, 37, 39, 56, 61, 65, 83, 86, 91, 96, 106, 112, 116, 117).

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratu krwinek płytkowych u chorych immunizowanych

Zalecenia	Siła dowodu
U chorych z potwierdzonymi przeciwciałami HLA klasy I przetaczać koncentrat krwinek płytkowych z aferezy zgodny pod względem antygenów HLA	2C
Przetaczać koncentrat krwinek płytkowych z aferezy zgodny pod względem HLA i HPA chorym, którzy oprócz przeciwciał anti-HLA wytworzyli przeciwciała anti-HPA	2C
Kontrolować skutek przetaczania krwinek płytkowych u chorych immunizowanych przez obliczanie CCI	2C

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratu krwinek płytkowych w przypadkach oporności na ich przetaczanie

Zalecenia	Siła dowodu
W celu zwiększenia uzysku poprzetoczeniowego powinien być stosowany koncentrat krwinek płytkowych zgodne w układzie ABO	2C
Chorzy z hipoproliferacyjną małopłytkowością oporni na przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych z powodów nieimmunizacyjnych nie muszą mieć podawanych płytek krwi zgodnych pod względem HLA	2C

3.7. Przeciwwskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

126

Małopłytkowość, będąca objawem niektórych chorób, może być przeciwwskazaniem do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych, z wyjątkiem sytuacji, w których wystąpiły krwawienia zagrażające życiu. Przetoczenia koncentratu płytek krwi są przeciwwskazane w:

3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

- a. plamicy małopłytkowej zakrzepowej;
- b. immunizacyjnej plamicy małopłytkowej;
- c. małopłytkowości zależnej od heparyny;
- d. poprzetoczeniowej skazie małopłytkowej z powodu następujących aspektów klinicznych [1, 4, 5, 12, 14, 21, 22, 24, 31, 32, 39, 44, 46, 53, 59, 83, 89, 92, 94, 113, 115]:
 - w zakrzepowej plamicy małopłytkowej i innych mikroangiopatiach, takich jak zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS), zespół HELLP, przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych mogą nasilać objawy choroby, dostarczany jest bowiem materiał do tworzenia kolejnych mikrozakrzepów,
 - obecne autoprzeciwciała płytkowe skierowane do podstawowych glikoprotein błony płytek krwi będą niszczyły także przetoczone krwinki płytkowe (immunizacyjna małopłytkowość),
 - powstałe przeciwciała skierowane przeciw kompleksowi heparyna/płytkowy czynnik 4 oraz kompleksy immunologiczne IgG/heparyna/PF4 powodują aktywację płytek krwi i ich agregację oraz aktywację układu krzepnięcia, co nasila małopłytkowość i powoduje powstawanie zakrzepów (małopłytkowość zależna od heparyny),
 - autoprzeciwciała płytkowe niszczą przetoczone krwinki płytkowe (poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa).

3.8. Badania liczby i funkcji płytek krwi

Prawidłowy przebieg krzepnięcia krwi zależy od wszystkich składowych procesu hemostazy. W przypadku niskiej liczby krwinek płytkowych lub zaburzeń ich funkcji może nie powstać czop hemostatyczny, co powoduje ryzyko nadmiernych krwawień. Liczbę płytek krwi ocenia się, wykonując proste badanie morfologii krwi, natomiast ocena czynności krwinek płytkowych wymaga wykonania kilku różnych badań.

3.8.1. Oznaczanie liczby płytek krwi

Oznaczanie liczby płytek krwi odbywa się obecnie metodami automatycznymi w analizatorach hematologicznych metodą konduktometryczną lub fotooptyczną. Metoda konduktometryczna bazuje na pomiarze przewodnictwa elektrycznego zależnego od liczby i wielkości komórek. W metodzie fotooptycznej dodatkowo mierzona jest impedancja, rozproszenie i załamanie światła. Impulsy elektryczne i/lub świetlne

zliczane są przez aparat i pozwalają na oznaczenie liczby płytek krwi jednocześnie z liczbą krwinek czerwonych i leukocytów. Dokładność badania oceniającego liczbę płytek krwi w surowicy metodami automatycznymi wynosi około 5%. Poza liczbą krwinek płytkowych mierzy się średnią objętość krwinki (MPV) oraz krzywą dystrybucji rozmiaru płytek krwi w tym samym czasie. Wykazano, że liczba płytek krwi pomnożona przez wartość objętości krwinek jest wartością stałą. Młodsze płytki krwi mają na ogół większe rozmiary. Zatem w przypadku małopłytkowości podwyższenie MPV świadczy o stymulacji trombopoëzy (np. małopłytkowość w przebiegu samoistnej plamicy małopłytkowej, sepsy, krwotoku, po wszczepieniu zastawek naczyniowych, splenektomii) i zwiększeniu produkcji płytek krwi, a prawidłowe MPV wskazuje na uszkodzenie trombopoëzy.

Szczegółowa ocena funkcji płytek krwi w wybranych pracowniach wykonywana jest metodami immunologicznymi, do których należy np. cytometria przepływowa, pozwalająca na precyzyjne określenie liczby płytek krwi, ekspresji receptorów płytkowych oraz zmiany kształtu krwinek. W metodzie tej można dodatkowo ocenić aktywację i reaktywność płytek krwi oraz ich oddziaływanie z leukocytami i komórkami śródbłonna. Cytometria przepływowa umożliwia także określenie liczby płytek krwi retykulocytarnych w badanych próbkach na podstawie analizy obecności resztkowego mRNA oraz oznaczenie frakcji zużytych płytek krwi i agregatów płytkowych z jednoczesnym określeniem ich budowy. Zastosowanie substancji wiążących jony wapnia umożliwia oznaczenie jego stężenia wewnątrz krwinki płytkowej. Uznawana historycznie za „złoty standard” agregometria turbidymetryczna (optyczna) jest nadal stosowana i w wielu badaniach wyniki uzyskane tą metodą stanowią punkt odniesienia w ocenie przydatności innych metod analizy biologicznych funkcji płytek krwi. Technika ta pozwala na badanie agregacji płytek krwi w osoczu i opiera się na zjawisku rozpraszania światła przez zawiesiny oraz roztwory mętne. W turbidymetrii rejestruje się natężenie światła padającego i przechodzącego przez kuwetę z roztworem. Im większe zmętnienie roztworu, tym większe rozproszenie światła i tym mniejsza jego przepuszczalność. Agregację płytek krwi odzwierciedla wzrastająca przepuszczalność roztworu. Wyniki wyraża się jako procentową wartość agregacji, przy czym za 100% agregacji uznaje się absorbancję osocza ubogopłytkowego. Wykorzystanie agregometru pozwala na ocenę agregacji płytek krwi pod wpływem ADP, kolagenu, ristocetyny, adrenaliny, kwasu arachidonowego i innych czynników agregujących. Wysokospecjalistyczne metody oznaczania funkcji płytek

128

3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

krwi wykazują małą przydatność w codziennej praktyce klinicznej. Obecnie szersze zastosowanie mają metody przyłózkowe typu *Point-of-Care*.

3.8.2. Czas okluzji krwinek płytkowych

Czas okluzji jest szybkim testem wykonywanym w pełnej krwi, oceniającym funkcję płytek krwi (ich agregację, adhezję i aktywację). Agregometria przepływowa (kapilarna), realizowana w analizatorze płytkowym PFA-100, z użyciem cartridge kolagen/epinefryna (CEPI), pozwala na dokonanie oceny funkcjonowania płytek krwi we krwi pełnej w warunkach zbliżonych do naturalnych. W metodzie oznacza się tzw. czas okluzji (*Closure Time, CT*), tj. czas niezbędny do zamknięcia kapilary, imitującej naczynie krwionośne, przez wytworzony czop płytkowy. Krew przepływa przez znajdującą się w kasecie pomiarowej kapilarę i napotyka membranę wysyconą agonistą. Pod wpływem agonistów dochodzi do aktywacji, adhezji i agregacji płytek krwi, co prowadzi do zamknięcia otworu znajdującego się w membranie i zatrzymania przepływu. Wyniki wyrażane są w sekundach. Krótsze CT oznacza wyższy stopień aktywności płytek krwi, z kolei wydłużone CT wskazuje na ich mniejszą aktywność. Rejestrowane są wartości tylko poniżej 300 sekund. Jeżeli w pomiarach CT przekracza granice 71–118 sekund (dla stymulacji kolagenem i ADP) lub 85–165 sekund (dla stymulacji kolagenem i epinefryną), świadczy to o nieprawidłowej funkcji płytek krwi. Test ten jest prosty w użyciu, szybki, nie wymaga żadnego przygotowywania próbek, wynik zaś uzyskuje się w ciągu kilku minut (przed pomiarem należy jednak ogrzewać kasety pomiarowe w temperaturze pokojowej przez około 20 minut). Warunkiem koniecznym powstania czopu jest odpowiednie stężenie hemostatycznego czynnika von Willebranda. Wynik badania może być nieprawidłowy w małopłytkowości lub jeżeli pacjent przyjmuje leki przeciwplatekcyjne.

3.8.3. Badanie agregacji płytek krwi

Badanie agregacji płytek krwi bazuje na metodzie agregometrii impedancyjnej we krwi pełnej. Wykorzystuje tzw. wielokrotną agregację elektrodową (tj. podczas każdego pomiaru wykonywane jest podwójne oznaczenie), a pomiar dokonywany jest przy pomocy dwóch elektrod zawieszonych łącznie z mieszadłem w próbce krwi, pobranej do probówek z cytrynianem sodu lub hirudyną. Podczas agregacji płytki krwi gromadzą się na elektrodach, co powoduje zmianę oporu elektrycznego (impedancji) pomiędzy nimi. Wynik agregacji uzyskiwany jest po około 6 minutach i przedstawiany

129

jako średnia w formie krzywej, na podstawie której wyznaczone są następujące parametry: agregacja (*Aggregation* – A), czyli wzrost impedancji w czasie analizy; szybkość (*Velocity* – V), definiowana jako maksymalne nachylenie krzywej agregacji; obszar pod krzywą (*Area Under Curve* – AUC). Pole pod krzywą najpełniej charakteryzuje proces agregacji zachodzący w urządzeniu pomiarowym, gdyż zależy zarówno od całkowitego zwiększania impedancji, jak i od kinetyki procesu. Wynik podawany jest jako pole pod krzywą zmian oporu w funkcji czasu. Badając agregację krwinek czerwonych, można wykorzystywać metody z zastosowaniem różnych aktywatorów agregacji płytek krwi: ASPItest (agregacja zależna od cyklo-oxygenazy wykorzystująca kwas arachidonowy), ADPtest (aktywacja płytek krwi przez ADP), COLtest (globalna diagnostyka płytek krwi z wykorzystaniem kolagenu), TRAPtest (agregacja płytek krwi poprzez receptor trombiny z wykorzystaniem białka aktywującego receptor trombiny – TRAP-6), RISTOtest (agregacja zależna od czynnika von Willebranda, z wykorzystaniem ristocetyny jako aktywatora). Wynik badania jest nieprawidłowy w małopłytkowości, w zaburzeniach czynności krwinek płytkowych lub w przypadku stosowania leków przeciwplatekcyjnych.

3.8.4. Tromboelastometria i tromboelastografia

Globalne testy układu krzepnięcia i fibrynolizy, do których zaliczamy tromboelastometrię i tromboelastografię, pozwalają na graficzne i numeryczne opisanie dynamiki procesu tworzenia skrzepu oraz jego właściwości. Metoda zaliczana do tzw. testów przyłóżkowych (*Point-of-Care*, POC) ocenia zarówno proces tworzenia skrzepu, jego jakość, stabilność i proces fibrynolizy.

Tromboelastometria (ROTEM) i tromboelastografia (TEG) są metodami umożliwiającymi identyfikację zaburzeń krzepnięcia krwi związanych z poszczególnymi szlakami krzepnięcia i fibrynolizy pełnej krwi, a jednocześnie z uwzględnieniem udziału czynników krzepnięcia i fibrynolizy oraz płytek krwi [75].

Zasada działania ROTEM polega na pomiarze oporu, jaki stawia krzepnąca krew w poruszającej się ruchem rotacyjnym sondzie. Odczyt zostaje przetworzony i porównany z wynikami referencyjnymi uzyskanymi z bazy zdrowych osób i zaprezentowany w formie graficznej i liczbowej opisującej zmiany dynamiczne i rozmiary powstającego skrzepu już po 5–10 minutach. Do badania wykorzystuje się próbkę krwi, która oznaczana jest natychmiast po pobraniu, lub krew pobraną do standardowej próbki z cytrynianem sodu.

130

3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

- Przed badaniem do próbki krwi dodawane są odczynniki:
- kwas ellagowy, którego zadaniem jest sprawdzenie funkcji wewnątrzpochodnego szlaku krzepnięcia krwi. Oceniane są czynniki krzepnięcia XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I oraz płytki krwi i fibrynoliza – test INTEM;
 - czynnik tkankowy aktywujący zewnątrzpochodną drogę krzepnięcia krwi, ocenie podlegają czynniki VII, X, V, II, I oraz płytki krwi i fibrynoliza – test EXTEM;
 - cytochalazyna D (test FIBTEM) – hamuje krwinki płytkowe w tworzeniu się skrzepu, co umożliwia ocenę fibrynowej części powstającego skrzepu i pozwala wykryć niedobór fibrynogeny oraz zaburzenia polimeryzacji fibryny;
 - dodanie heparynazy rozkładającej heparynę (test HEPTEN) i aprotyniny (test APTEM), hamującej fibrynolizę, umożliwia zróżnicowanie zaburzeń krzepnięcia zależnych od heparyny lub fibrynolizy.

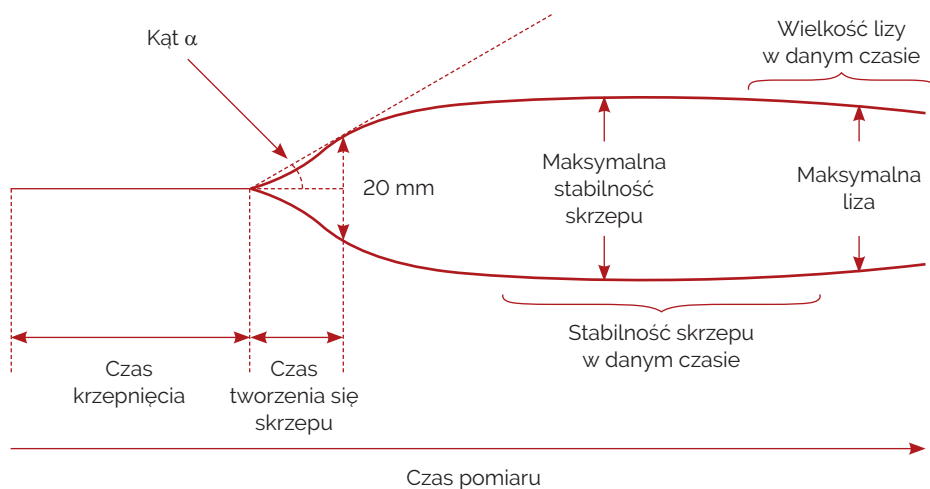
Badanie wykonane z wykorzystaniem tromboelastografu TEG pozwala na ocenę zaburzeń krzepnięcia i fibrynolizy na podstawie [76]:

- diagnostyki procesów krzepnięcia krwi i czynności płytek krwi z wykorzystaniem aktywatora krzepnięcia krwi – kaolinu;
- oceny efektu działania heparyny po dodaniu kaolinu i heparynazy;
- oceny czynności krwinek płytkowych oraz skutków działania leków przeciw-płytkowych po dodaniu kwasu arachidonowego i ADP;
- badania nieaktywowanej krwi pełnej.

Wynik badania wykonanego metodą zarówno tromboelastometrii, jak i tromboelastografii, przedstawiany jest w postaci graficznej – tromboelastogramu i jest bardzo podobny w przypadku obu metod. Wyniki liczbowe natomiast nie są tożsame. Przykłady zapisów tromboelastogramu i ich interpretacja znajdują się w Addendum na stronie 366. Ogólny zapis tromboelastogramu przedstawiony jest na rycinie 3.2.

Ocenie podlegają następujące parametry:

1. Czas krzepnięcia (*Coagulation Time, CT*) mierzony w sekundach. Odpowiada on pierwszej fazie krzepnięcia krwi, kiedy zaktywowane są płytki krwi i tworzą się włókna fibryny, powstaje 2-milimetrowy skrzep. Pozwala on ocenić aktywność czynników krzepnięcia w obu szlakach krzepnięcia krwi oraz działanie antykoagulantów. Wynik jest wykładnikiem niedoboru czynników krzepnięcia krwi i obecności antykoagulantów.



Rycina 3.2. Zapis tromboelastogramu [76].

2. Czas tworzenia się skrzepu (*Clot Formation Time, CFT*) wyrażony w sekundach – jest to czas tworzenia się stabilnego skrzepu przy wspólnym działaniu krwinek płytkowych i fibryny, w którym skrzep zwiększa swoje rozmiary z 2 mm do 20 mm.
3. Kąt alfa – wyrażony w stopniach. Zawarty jest pomiędzy styczną krzywej krzepnięcia w stosunku do krzywej krzepnięcia. Jest wyrazem dynamiki krzepnięcia krwi – niskie wartości świadczą o zmniejszonej krzepliwości, wysokie o nadkrzepliwości.
4. Maksymalna stabilność skrzepu (*Maximum Clot Firmness, MCF*) wyrażana jest w milimetrach i obrazuje najwyższą amplitudę połówki krzywej od linii zerowej. Parametr ten świadczy o jakości skrzepu. Ta wartość ma zasadnicze znaczenie dla decyzji o użyciu w leczeniu koncentratu krwinek płytkowych i fibrynogenu. Niska wartość świadczy o potencjalnym ryzyku krwawienia. Jeśli wykluczy się fibrylizację za pomocą testów EXTEM i APTEM, MCF jest podstawą do decyzji o przetoczeniu koncentratu krwinek płytkowych i fibrynogenu. Natomiast wykonanie testu EXTEM i FIBTEM pozwala rozróżnić zaburzenie związane z wpływem płytek krwi oraz stężeniem fibrynogenu i polimeryzacji fibryny.
5. Maksymalna liza skrzepu (*Maximal Lyse, ML*) jest wyrażaną w procentach różnicą pomiędzy MCF a spójnością skrzepu na początku i pod koniec badania. Wysoka wartość może świadczyć o hiperfibrylizacji.
6. Indeks lizy (*Lyse Index – LIx*) – inny miernik fibrylizacji, gdzie przez X oznaczono wartość procentową w poszczególnych rozdziałach czasowych od początku badania – 30, 45, 60 minut.

132

3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

Badane parametry tromboelastografii i ich interpretację przedstawia tabela 3.3.

Tabela 3.3. Parametry tromboelastografii systemu ROTEM i ich interpretacja

Parametr	Definicja	Parametry monitorowane	Interpretacja	
CT	Czas od rozpoczęcia testu do powstania dwumilimetrowego skrzepu	Ocena aktywności czynników krzepnięcia biorących udział w powstawaniu trombiny w zewnątrzpochodnym lub wewnątrzpochodnym szlaku (w zależności od wybranego aktywatora) oraz ich równowagi z inhibitorami	↑ Niedobór czynników krzepnięcia lub obecność heparyny	↓ Nadkrzepliwość
CFT	Czas tworzenia się stabilnego skrzepu, w którym skrzep zwiększa swoje rozmiary z 2 mm do 20 mm	Opisuje czas tworzenia się stabilnego skrzepu przy współudziale zarówno płytek krwi, jak i fibryny	–	–
KĄT α	Kąt nachylenia stycznej w punkcie końcowym CT (2 mm) do krzywej krzepnięcia	Jest wykładnikiem dynamiki tworzącego się skrzepu i zależy od udziału płytek krwi w tworzeniu się skrzepu oraz stężenia fibrynogenu i zdolności polimeryzacji fibryny	↑ Nadkrzepliwość	↓ Niedokrzepliwość
MCF	Najwyższa amplituda połówki krzywej od linii zerowej Wartość ma zasadnicze znaczenie dla decyzji o użyciu w leczeniu koncentratu krwinek płytkowych i fibrynogenu	Opisuje wartość skrzepu zależną od jakości i liczby płytek krwi, stężenia fibrynogenu, zdolności fibryny do polimeryzacji, stężenia czynnika XIII oraz stanu fibrynolizy	↑ Nadkrzepliwość	↓ Ograniczona stabilność skrzepu
ML	Procentowa różnica między wartością MCF a spójnością skrzepu	–	↑ Hiperfibrynoliza	–

133

Algorytm decyzji terapeutycznych podejmowanych na podstawie wyników analizy ROTEM został przedstawiony w Addendum na stronie 367.

3.8.4.1. Ograniczenia metody

Do ograniczeń tromboelastometrii i tromboelastografii należą brak możliwości bezpośredniej oceny:

- a. zaburzeń hemostazy pierwotnej – np. niedoboru czynnika von Willebranda;
- b. zaburzeń wynikających z przyjmowania leków antyagregacyjnych i heparyny, często prawidłowe są wartości EXTEM i INTEM u osób przyjmujących doustne antykoagulanty;
- c. bezpośredniego działania leków przeciwplatekcyjnych.

Należy również uwzględnić, że badanie jest przeprowadzane w warunkach *in vitro*, co eliminuje możliwość określenia wpływu śródbłonna naczyniowego na procesy hemostazy.

Innymi ograniczeniami metody są problemy związane z interpretacją wyników. Prawidłowa analiza uzyskanych krzywych i parametrów numerycznych wymaga nie tylko znajomości zagadnień procesów hemostazy, lecz także doświadczenia klinicznego. Pomocne w tym względzie są coraz dokładniejsze algorytmy postępowania, opisujące kolejność wykonywania poszczególnych testów i zastosowania na podstawie ich wyników określonej terapii.

3.8.4.2. Przydatność kliniczna tromboelastografii i tromboelastometrii

Tromboelastografia i tromboelastometria – w przeciwieństwie do klasycznych badań laboratoryjnych – dokonują pomiarów w realnym czasie, uwzględniając takie elementy, jak hipotermia, kwasica, hipokalemia, niedokrwistość, i są wykładnikiem całościowego procesu krzepnięcia trwającego 15–30 minut, gdy czasy APTT czy PT obrazują jedynie pierwsze 20–30 sekund procesu. Ogólnie metody oceny hemostazy są przydatne i zalecane do diagnostyki procesów krzepnięcia krwi w maszynnych krwotokach niezależnie od przyczyny, szczególnie do wykrywania nadmiernej fibrynolizy, która często towarzyszy urazowym krwotokom. Wykorzystując badania, można również wykazać wpływ indukowanej *in vitro* hemodilucji i hipotermii na jakość tworzącego się skrzepu krwi pełnej. Na tej podstawie łatwiej jest zrozumieć znaczenie normotermii i ograniczonego wypełniania łożyska naczyniowego płynami osoczozastępczymi w pierwszych fazach krwotoku dla zachowania optymalnej hemostazy.

Wprowadzenie do praktyki tromboelastografii i tromboelastometrii przyczyniło się do zmniejszenia utraty krwi w zabiegach kardiochirurgicznych, optymalizacji

134

3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

leczenia zaburzeń hemostazy podczas przeszczepiania wątroby, w położnictwie, chirurgii dużych naczyń, w terapii przeciwzakrzepowej oraz w posocznicy o ciężkim przebiegu [74]. Tromboelastometria i tromboelastografia, umożliwiając różnicowanie przyczyn krwawienia, mogą przyczyniać się do ograniczenia liczby niepotrzebnych reoperacji z powodu krwotoków, które można leczyć zachowawczo przez zastosowanie ukierunkowanej terapii substytucyjnej w celu przywrócenia zaburzonego statusu hemostatycznego.

Opis przypadków

Przypadek 1.

40-letni pacjent w trakcie diagnostyki w kierunku zespołu mielodysplastycznego z jednoliniową dysplazją (układ płytkotwórczy). Małopłytkowość – od ok. roku, wtedy w ambulatoryjnym badaniu morfologii krwi obwodowej stwierdzono $PLT 80 \times 10^9/l$. Następnie obserwowano postępujący spadek liczby płytek krwi z towarzyszącymi objawami skazy małopłytkowej skórno-słuzówkowej. Z powodu stwierdzonego zakażenia *Helicobacter pylori* chory otrzymał leczenie eradykujące (Pylera® przez 14 dni). W USG jamy brzusznej z 27 kwietnia 2018 roku stwierdzono powiększoną wątrobę do 18,2 cm w linii pachowej przedniej, normoechogeniczną, bez ewidentnych zmian ogniskowych. Śledziona pozostawała w normie. Natomiast już w lipcu 2018 roku w badaniu tomograficznym zaobserwowano: wątroba powiększona 220 × 190 mm, jednorodna, bez ewidentnych zmian o charakterze ogniskowym, śledziona powiększona do 137 mm; limfadenopatii nie znaleziono. W wykonanym badaniu FibroScan wątroby stwierdzono F2. Konsultowany gastrologicznie – zdyskwalifikowany z biopsji wątroby z powodu głębokiej małopłytkowości. Wykonano badania w kierunku nocnej napadowej hemoglobinurii – ujemne, a także test suchej kropli w kierunku choroby Gauchera – wynik negatywny. W wykonanym badaniu cytogenetycznym metodą prążkową stwierdzono obecność prawidłowego kariotypu męskiego. W immunofenotypowaniu aspiratu szpiku: nie potwierdzono mieloproliferacji, wykluczono klonalny rozrost z linii limfocytów B i T. W trepanobiopsji: szpik o zwiększonej w stosunku do wieku komórkowości; układ czerwono krwinkowy o nieco zmniejszonej liczebności, z zachowanym dojrzewaniem, z obecnością megaloblastów; układ granulocytarny obficie reprezentowany z zachowanym dojrzewaniem, z nieco zwiększoną liczbą form kwasochłonnych; megakariocyty po kilka w jamce, rozproszone;

135

komórki średniej wielkości i mniejsze; większość hipolobularna i jednojądrowa; limfocyty małe, rozproszone, stanowiące ok. 15% komórek; mastocyty pojedyncze rozproszone. Przy zgodności z obrazem klinicznym obraz cytomorfologiczny może odpowiadać rozpoznaniu MDS-SLD. We wrześniu ponowna hospitalizacja z powodu objawowej małopłytkowości. Stosowano metyloprednizolon dożylnie 500 mg/dzień przez 3 dni, IVIG przez 5 dni, przetoczono jedną jednostkę KKP (po przetoczeniu $23 \times 10^9/l$, następnego dnia $6 \times 10^9/l$). W październiku 2018 roku: ponownie głęboka małopłytkowość: $2 \times 10^9/l$. W badaniu FISH stwierdzono obecność del(7). W badaniach laboratoryjnych: HBsAg(-), a-HBc(+), HBV-DNA(-). W kontrolnym badaniu tomograficznym śledziona długości 200 mm. Chory oczekuje na wynik kontrolnej trepanobiopsji oraz scyntyografię wątroby i śledziony z użyciem siarczku koloidowego.

Komentarz

Dwukrotnie przetoczono koncentrat krwinek płytkowych (KKP) z powodu nasilenia objawów skazy krwotocznej. Z uwagi na brak odzysku poprzetoczeniowego, przy braku cech aktywnego krwawienia zdecydowano, że przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych będą wykonywane jedynie w razie klinicznie istotnego krwawienia. Potencjalne powody oporności na przetoczenia koncentratów krwinek płytkowych to: splenomegalia (z hipersplenizmem) oraz uprzednio stosowane przetoczenia KKP.

Przypadek 2.

U chorego (rok urodzenia 1954) w lutym 2002 roku wystąpił udar mózgowy z niedowładem połowicznym lewostronnym i zaburzeniami mowy. W trakcie diagnostyki rozpoznano krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego. W badaniu morfologii krwi obwodowej: pancytopenia, z liczbą płytek krwi $5 \times 10^9/l$, badania oceniające osoczowy układ krzepnięcia były w normie. Na podstawie badania szpiku kostnego rozpoznano ostrą białaczkę szpikową. W leczeniu udaru mózgowego stosowano m.in. koncentrat krwinek płytkowych. Po uzyskaniu stabilizacji stanu ogólnego pacjenta przeprowadzono leczenie przeciwnowotworowe, uzyskując całkowitą remisję białaczki. Niedowład połowiczny i zaburzenia mowy ustąpiły. Zastosowano leczenie konsolidujące remisję. Podawano KKP w celu utrzymywania liczby płytek krwi $> 20 \times 10^9/l$. Nawrotu powikłań neurologicznych nie obserwowano. W sierpniu 2002 roku przeprowadzono procedurę przeszczepienia alogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych. Dawcą była siostra pacjenta. Po transplantacji utrzymywała

136

3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

się całkowita remisja, natomiast wystąpiły objawy uogólnionej postaci przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Zajęte narządy to: skóra, wątroba, oczy, tkanki okołostawowe – przykurcze stawowe. W leczeniu podawano: glikokortykosteroidy, cyklosporynę A, a następnie mykofenolan mofetilu i klofazyminę. Uzyskano kontrolę nad objawami choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Komentarz

Zastosowanie KKP we wczesnym okresie udaru mózgowego pozwoliło uzyskać stabilizację stanu chorego, a następnie umożliwiło przeprowadzenie intensywnego leczenia przeciwnowotworowego ostrej białaczki szpikowej z następczym przeszczepieniem alogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Piśmiennictwo

1. Ahn S.W., Shim J.K., Youn Y.N., Song J.W., Yang S.Y. i wsp.: *Effect of Tranexamic Acid on Transfusion Requirement in Dual Antiplatelet-Treated Anemic Patients Undergoing Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery*. J Circulation 2012; 76, 96–101.
2. Akkök Ç.A., Seghatchian J.: *Pediatric red cell and platelet transfusions*. Transf Apher Science 2018; 57: 358–362.
3. Assir M.Z., Kamran U., Ahmad H.I., Bashir S., Mansoor H., i wsp.: *Effectiveness of platelet transfusion in dengue fever: A randomized controlled trial*. Transfusion Medicine and Hemotherapy 2013; 40, 362–368.
4. Haematology Society of Australia and New Zealand: *Tests, treatments and procedures clinicians and consumers should question*; <http://www.choosingwisely.org.au/recommendations/hsanz/> (data dostępu: 28.10.2020).
5. Babcock R.B., Dumper C.W., Scharfman W.B.: *Heparin-induced immune thrombocytopenia*. N Engl J Med 1976; 295: 237–241.
6. Baharoglu M.I., Cordonnier C., Salman R.A.-S., i wsp.: *Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, openlabel, phase 3 trial*. Lancet 2016; 387: 2605–2613.
7. Bain B.: *Bone marrow biopsy morbidity and mortality*. Brit J of Haematol 2003; 121: 949–951.
8. Bain B.J.: *Morbidity associated with bone marrow aspiration and trephine biopsy – a review of UK data for 2004*. Haematologica 2006; 91: 1293–1294.
9. Bakdash S., Lyons J.M., Bastacky S.I. i wsp.: *Management of persistent gastric bleeding in a patient with Glanzmann's thrombasthenia*. Am J Hematol 2008; 83: 411–415.



10. Barrera R., Mina B., Huang Y., Groeger J.S.: *Acute complications of central line placement in profoundly thrombocytopenic cancer patients*. *Cancer* 1996; 78: 2025–2030.
11. Batchelor J.S., Grayson A.: *A meta-analysis to determine the effect on survival of platelet transfusions in patients with either spontaneous or traumatic antiplatelet medication-associated intracranial haemorrhage*. *BMJ Open* 2012; 2: e000588.
12. Baumann M., Menitove J., Aster R., Anderson T.: *Urgent treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with single-dose gammaglobulin infusion followed by platelet transfusion*. *Ann Intern Med* 1986; 104: 808–809.
13. BCSH British Committee for Standards in Haematology: *Guidelines for the use of platelet transfusions*. *British Journal of Haematology* 2003; 122: 10–23.
14. Berseus O., Boman K., Nessen S.C., Westerberg L.A.: *Risks of hemolysis due to anti-A and anti-B caused by the transfusion of blood or blood components containing ABO-incompatible plasma*. *Transfusion* 2013; 53(Suppl 1): 114S–123S.
15. Bleggi-Torres L.F., Werner B., Gasparetto E.L. i wsp.: *Intracranial hemorrhage following bone marrow transplantation: an autopsy study of 58 patients*. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 29–32.
16. Blumberg N., Refaai M., Heal J.: *ABO matching of platelet transfusions – „Start Making Sense”, „As we get older, and stop making sense...” – The Talking Heads (1984)*. *Blood Transfus* 2015; 13: 347–350.
17. Bolton-Maggs P., Chalmers E., Collins P. i wsp.: *A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of UKHCDO*. *Brit J Haematol* 2006; 135: 603–633.
18. Bolton-Maggs P.E., Poles D., Watt A., Thomas D. on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group (2014). *The 2013 Annual SHOT Report*.
19. Briggs C., Hart D., Kunka S., Oguni S., Machin S.J.: *Immature platelet fraction measurement: a future guide to platelet transfusion requirement after haematopoietic stem cell transplantation*. *Transfus Med* 2006; 16: 101–109.
20. British Society of Gastroenterologists (BSG): *Guidelines on the use of Liver Biopsy in Clinical Practice*. 2004.
21. Byrnes J.J.: *Plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura*. *Semin Thromb Hemost* 1981; 7: 9–14.
22. Cameron B., Rock G., Olberg B., Neurath D.: *Evaluation of platelet transfusion triggers in a tertiary-care hospital*. *Transfusion* 2007; 47: 206–211.
23. Carr E., Jayabose S., Stringel G., Slim M., Ozkaynak M.F. i wsp.: *The safety of central line placement prior to treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia*. *Pediatric Blood & Cancer* 2006; 47: 886–888.
24. Carr J.M., Kruskall M.S., Kaye J.A., Robinson S.H.: *Efficacy of platelet transfusions in immune thrombocytopenia*. *Am J Med* 1986; 80: 1051–1054.

138

3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych



25. Cavanna L., Civardi G., Vallisa D., Di Nunzio C., Cappucciati L. i wsp.: *Ultrasound-guided central venous catheterization in cancer patients improves the success rate of cannulation and reduces mechanical complications: a prospective observational study of 1,978 consecutive catheterizations*. World J Surg Oncol 2010; 8: 91.
26. Cazenave J.P., Isola H., Waller C., Mendel I., Kientz D. i wsp.: *Use of additive solutions and pathogen inactivation treatment of platelet components in a regional blood center: impact on patient outcomes and component utilization during a 3-year period*. Transfusion 2011; 51: 622–629.
27. Chen C.Y., Tai C.H., Tsay W., Chen P.Y., Tien H.F.: *Prediction of fatal intracranial hemorrhage in patients with acute myeloid leukemia*. Ann Oncol 2009; 20: 1100–1104.
28. Cid J., Lozano M., Ziman A., West K.A., O'Brien K.L., i wsp.: *Low frequency of anti-D alloimmunization following D+ platelet transfusion: the Anti-D Alloimmunization after D-incompatible Platelet Transfusions (ADAPT) study*. Br J Haematol 2015; 168: 598–603.
29. Cluzel P., Martinez F., Bellin M.F., Michalik Y., Beaufile H. i wsp.: *Transjugular versus percutaneous renal biopsy for the diagnosis of parenchymal disease: comparison of sampling effectiveness and complications*. Radiology 2000; 215: 689–693.
30. Cohn C.S., Stubbs J., Schwartz J., Francis R., Goss C. i wsp.: *A comparison of adverse reaction rates for PAS C versus plasma platelet units*. Transfusion 2014; 54: 1927–1934.
31. Coppo P., Bussel A., Charrier S., Adrie C., Galicier L. i wsp.: *High-Dose Plasma Infusion versus Plasma Exchange as Early Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura/Hemolytic-Uremic Syndrome*. Medicine 2003; 82: 27–38.
32. De la Salle B.J., McTaggart P.N., Briggs C., Harrison P., Doré C.J. i wsp.: *The Accuracy of Platelet Counting in Thrombocytopenic Blood Samples Distributed by the UK National External Quality Assessment Scheme for General Haematology*. Am J Clin Pathol 2012; 137: 65–74.
33. Devalia V.: *Annual British Society for Haematology confidential survey of bone marrow examination associated adverse events 2011*. Brit J Haematol 2013; 161: 22–23.
34. Doerfler M.E., Kaufman B., Goldenberg A.S.: *Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis*. Chest 1996; 110: 185–188.
35. Doughty H., Murphy M., Metcalfe P. i wsp.: *Relative importance of immune and non-immune causes of platelet refractoriness*. Vox Sang 1994; 66: 200–205.
36. Dunbar N.M., Katus M.C., Freeman C.M., Szczepiorkowski Z.M.: *Easier said than done: ABO compatibility and D matching in apheresis platelet transfusions*. Transfusion 2015; 55: 1882–1888.
37. Eldor A., Avitzour M., Hanna R., Penchas S.: *Prediction of haemorrhagic diathesis in thrombocytopenia by mean platelet volume*. Br Med J (Clin Res Ed) 1982; 285: 397–400.



38. Estcourt L.: *Why has demand for platelet components increased? A review.* [Review]. *Transf Med* 2014; 24: 260–268.
39. Estcourt L.J., Birchall J., Allard S., Bassej S.J., Hersey P. i wsp. on behalf of the British Committee for Standards in Haematology: *Guidelines for the Use of Platelet Transfusions.* A British Society for Haematology Guideline 2016; <http://www.b-s-h.org.uk/guidelines/guidelines/use-of-platelet-transfusions/> (data dostępu: 28.10.2020).
40. Estcourt L.J., Birchall J., Lowe D., Grant-Casey J., Rowley M., Murphy M.F.: *Platelet transfusions in haematology patients: are we using them appropriately?* *Vox Sang* 2012; 103: 284–293.
41. Estcourt L.J., Stanworth S.J., Murphy M.F.: *Platelet transfusions for patients with haematological malignancies: who needs them?* *Brit J Haematol* 2011; 154: 425–440.
42. Estcourt L., Gregg R., Stanworth S., Doree C., Trivella M. i wsp.: *Alternative agents versus prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in patients with haematological disorders after chemotherapy or stem cell transplantation (protocol).* *Cochrane database of systematic reviews (online)* 2014; CD010982.
43. Estcourt L.J., Malouf R., Doree C., Trivella M., Hopewell S., Birchall J.: *Prophylactic platelet transfusion prior to surgery for people with a low platelet count.* *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 9: CD012779.
44. Estcourt L., Stanworth S., Doree C., Trivella M., Hopewell S. i wsp.: *Different doses of prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in patients with haematological disorders after chemotherapy or stem cell transplantation.* *Cochrane database of systematic reviews (online)* 2014; CD010984.
45. Estcourt L., Stanworth S., Doree C., Hopewell S., Murphy M.F. i wsp.: *Prophylactic platelet transfusion for prevention of bleeding in patients with haematological disorders after chemotherapy and stem cell transplantation.* *Cochrane database of systematic reviews (online)* 2012; CD004269.
46. Estcourt L., Stanworth S., Doree C., Trivella M., Hopewell S. i wsp.: *Comparison of different platelet count thresholds to guide administration of prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in patients with haematological disorders after chemotherapy or stem cell transplantation (protocol).* *Cochrane database of systematic reviews (online)* 2014; CD010983.
47. Fisher N., Mutimer D.: *Central venous cannulation in patients with liver disease and coagulopathy – a prospective audit.* *Intensive Care Medicine* 1999; 25: 481–485.
48. Foster P.F., Moore L.R., Sankary H.N., Hart M.E., Ashmann M.K., Williams J.W.: *Central venous catheterization in patients with coagulopathy.* *Arch Surg* 1992; 127: 273–275.
49. Godier A., Taylor G., Gaussem P.: *Inefficacy of platelet transfusion to reverse ticagrelor.* *N Engl J Med* 2015; 372: 196–197.

140

3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych



50. Goerge T., Ho-Tin-Noe B., Carbo C., Benarafa C., Remold-O'Donnell E. i wsp.: *Inflammation induces hemorrhage in thrombocytopenia*. *Blood* 2008; 111: 4958–4964.
51. Hansson E.C., Shams Hakimi C., Astrom-Olsson K., Hesse C., Wallen H. i wsp.: *Effects of ex vivo platelet supplementation on platelet aggregability in blood samples from patients treated with acetylsalicylic acid, clopidogrel, or ticagrelor*. *Br J Anaesth* 2014; 112: 570–575.
52. Haas B., Chittams J.L., Trer O.: *Large-bore Tunneled Central Venous Catheter Insertion in Patients with Coagulopathy*. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2010; 21: 212–217.
53. Hayward C.P.M., Rao A.K., Cattaneo M.: *Congenital platelet disorders: overview of their mechanisms, diagnostic evaluation and treatment*. *Haemophilia* 2006; 12: 128–136.
54. Hedges S.J., Dehoney S.B., Hooper J.S., Amanzadeh J., Busti A.J.: *Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding*. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 138–153.
55. Hind D., Calvert N., McWilliams R. i wsp.: *Ultrasonic locating devices for central venous cannulation: meta-analysis*. *BMJ* 2003; 327: 361.
56. Hod E., Schwartz J.: *Platelet transfusion refractoriness*. *Brit J Haemat* 2008; 142: 348–360.
57. Hong Pheng Loh A., Hon Chui C.: *Port-A-Cath insertions in acute leukemia: does thrombocytopenia affect morbidity?* *J Ped Surg* 2007; 42: 1180–1184.
58. Hopkins C.K., Goldfinger D.: *Platelet transfusions in heparin-induced thrombocytopenia: a report of four cases and review of the literature*. *Transfusion* 2008; 48: 2128–2132.
59. Kacker S., Ness P.M., Savage W.J., Frick K.D., McCullough J. i wsp.: *The cost-effectiveness of platelet additive solution to prevent allergic transfusion reactions*. *Transfusion* 2013; 53: 2609–2618.
60. Kakaiya R.M., Triulzi D.J., Wright D.J.: *Prevalence of HLA antibodies in remotely transfused or alloexposed volunteers blood donors*. *Transfusion* 2010; 50: 1328–1334.
61. Kaufman R.M., Djulbegovic B., Gernsheimer T., Kleinman S., Tinmouth A.T. i wsp.: *Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann Intern Med* 2015; 162: 205–213.
62. Ker K., Edwards P., Perel P., Shakur H., Roberts I.: *Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis*. *BMJ* 2012; 344: e3054.
63. Kim H., Lee J.H., Choi S.J. i wsp.: *Analysis of fatal intracranial hemorrhage in 792 acute leukemia patients*. *Haematologica* 2004; 89: 622–624.
64. Kitazawa J., Nollet K., Morioka H., Tanaka K., Inomata M. i wsp.: *Non-D Rh antibodies appearing after apheresis platelet transfusion: stimulation by red cells or microparticles?* *Vox Sang* 2011; 100: 395–400.
65. Klein H.G., Anstee D.J.: *The transfusion of platelets, leucocytes, haematopoietic progenitor cells and plasma components*. W: Klein H.G., Anstee D.J. (red.): *Mollison's blood transfusion in clinical medicine*. Chichester, West Sussex, Wiley Blackwell 2014, edycja 12; 13: 549–610.

66. Kozek-Langenecker S.A., Afshari A., Albaladejo P. i wsp.: *Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology*. Eur J Anaesthesiol 2013; 30: 270–382.
67. Kumar A., Mhaskar R., Grossman B.J. i wsp.: *Platelet transfusion: a systematic review of the clinical evidence*. Transfusion 2015; 55: 1116–1127.
68. Li C., Hirsh J., Xie C., Johnston M.A., Eikelboom J.W.: *Reversal of the anti-platelet effects of aspirin and clopidogrel*. J Thromb Haemost 2012; 10: 521–528.
69. Lyons G., Hunt B. *Platelet counts and Obstetric Analgesia & Anaesthesia*. Obstetric Anaesthetists Association 2010; www.oaa-anaes.ac.uk (data dostępu 28.10.2020).
70. Mahévas M., Fain O., Ebbo M., Roudot-Thoraval F., Limal N. i wsp.: *The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study*. Brit J Haematol 2014; 165: 865–869.
71. Makris M., Van Veen J.J., Tait C.R. i wsp.: *Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents*. Br J Haematol 2013; 160: 35–46.
72. Maślanka K.: *Współczesne poglądy na występowanie oporności na przetaczanie koncentratów krwinek płytkowych*. Acta Haematol Pol 2011; 42: 453–465.
73. Maślanka K., Żupańska B.: *Immunologiczne zasady przetaczania koncentratów krwinek płytkowych (KKP)*. W: Łętowska M. (red.): *Medyczne zasady pobierania krwi, oddzielania jej składników i wydawania, obowiązujące w jednostkach organizacyjnych publicznej służby krwi*. Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa 2014; 483–496.
74. Możniak D., Adamik B.: *Tromboelastografia, metoda szybkiej diagnostyki zaburzeń układu krzepnięcia*. Anestezjol Intern Ter 2011; 43: 214–219.
75. Milkins C., Berryman J., Cantwell C., Elliott C., Haggas R. i wsp.: *Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories*. British Committee for Standards in Haematology. Transfus Med 2013; 23: 3–35.
76. Monchamont P., Barday G., Meyer F.: *Red blood cell alloimmunisation after platelet transfusion: a 5-year study*. Blood Transfusion 2014; 12: 147–148.
77. Mumtaz H., Williams V., Hauer-Jensen M., Rowe M., Henry-Tillman R.S. i wsp.: *Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis*. Am J Surg 2000; 180: 503–506.
78. Najima Y., Ohashi K., Miyazawa M., Nakano M., Kobayashi T. i wsp.: *Intracranial hemorrhage following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Am J Hematol 2009; 84: 298–301.
79. Napolitano M., Malato A., Raffaele F., Palazzolo M. i wsp.: *Ultrasonography-guided central venous catheterisation in haematological patients with severe thrombocytopenia*. Blood Transfus 2013; 11: 506–509.

142

3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

80. Neunert C., Lim W., Crowther M., Cohen A., Solberg L. i wsp.: *The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia*. Blood 2011; 117: 4190–4207.
81. New H.V., Berryman J., Bolton-Maggs P.H.B. i wsp.: *Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children* (NICE 2015), Blood transfusion NG24. National Institute for Health and Clinical Excellence.
82. Nishijima D.K., Zehtabchi M., Berrong J., Legome E.: *Utility of platelet transfusion in adult patients with traumatic intracranial hemorrhage and preinjury antiplatelet use: a systematic review*. J Trauma Acute Care Surg 2012; 72: 1658–1663.
83. Padhi S., Kemmis-Betty S., Sharangini R., Hill J., Murphy M.F.: *Blood transfusion: summary of NICE guidance*. BMJ 2015; 351: h5832.
84. Pavenski K., Rebullia P., Duquesnoy R., Saw C.L., Slichter S.J. i wsp., Collaboration for Guideline Development, I.E.f.T.T., Collaborators (2013): *Efficacy of HLA-matched platelet transfusions for patients with hypoproliferative thrombocytopenia: a systematic review*. Transfusion 2013; 53: 2230–2242.
85. Pavenski K., Rebullia P., Duquesnoy R. i wsp.: *Efficacy of HLA-matched platelet transfusions for patients with hypoproliferative thrombocytopenia: a systematic review*. Transfusion 2013; 10: 2230–2242.
86. Pavenski K., Warkentin T.E., Shen H. i wsp.: *Posttransfusion platelet count increments after ABO-compatible versus ABO-incompatible platelet transfusion in noncancer patients: an observational study*. Transfusion 2010; 50: 1552–1560.
87. Prüller F., Drexler C., Archan S., Macher S., Raggam R.B., Mahla E.: *Low platelet reactivity is recovered by transfusion of stored platelets: a healthy volunteer in vivo study*. J Thromb Haemost 2011; 9: 1670–1673.
88. Qureshi H., Massey E., Kirwan D., Davies T. i wsp.: *BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn*. Transf Med 2014; 24: 8–20.
89. Refaai M.A., Chuang C., Menegus M., Blumberg N., Francis C.W.: *After platelet transfusion in patients with heparin-induced thrombocytopenia*. J Thromb Haemost 2010; 8: 1419–1421.
90. Rockey D.C., Caldwell S.H., Goodman Z.D., Nelson R.C. i wsp.: *Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline*. Crit Care 2010; 14: R52.
91. Salama O.S., Aladi D.A., Ghannam E.L. i wsp.: *Evaluation of platelet cross-matching in the management of platelet refractory to platelet transfusions*. Blood Transfus 2014; 12: 187–194.
92. Scully M., Hunt B.J., Benjamin S., Liesner R., Rose P. i wsp.: *Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies*. Brit J Haematol 2012; 158: 323–335.

93. Seeff L.B., Everson G.T., Morgan T.R., Curto T.M., Lee W.M. i wsp.: *Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial*. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8: 877–883.
94. Segal H.C., Briggs C., Kunka S. i wsp.: *Accuracy of platelet counting haematology analysers in severe thrombocytopenia and potential impact on platelet transfusion*. Brit J Haematol 2005; 128: 520–525.
95. Shakur H., Roberts I., Bautista R. i wsp.: *Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial*. Lancet 2010; 376: 23–32.
96. Slichter S.J.: *New thoughts on the correct dosing of prophylactic platelet transfusions to prevent bleeding*. Curr Opin Hematol 2011; 18: 427–435.
97. Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V. i wsp.: *Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline*. Crit Care 2013; 17: R76.
98. Stanworth S., Estcourt L.J., Llewelyn C. i wsp.: *Impact of prophylactic platelet transfusions on bleeding events in patients with hematologic malignancies: a sub-group analysis of a randomized trial*. Transfusion 2014; 54: 2385–2393.
99. Stanworth S.J., Estcourt L.J., Powter G. i wsp.: *A no-prophylaxis platelet transfusion strategy for hematologic cancers*. N Eng J Med 2013; 368: 1771–1780.
100. Stanworth S.J., Hudson C.L., Estcourt L.J. i wsp.: *Risk of bleeding and use of platelet transfusions in patients with hematological malignancies: recurrent event analysis*. Haematologica 2015; 100: 740–747.
101. Stanworth S.J., Walsh T.S., Prescott R.J. i wsp.: *Thrombocytopenia and platelet transfusion in UK critical care: a multicenter observational study*. Transfusion 2013; 53: 1050–1058.
102. Tercan F., Ozkan U., Oguzkurt L.: *US-guided placement of central vein catheters in patients with disorders of hemostasis*. Eur J Radiol 2008; 65: 253–256.
103. Thiele T., Sumnig A., Hron G. i wsp.: *Platelet transfusion for reversal of dual antiplatelet therapy in patients requiring urgent surgery: a pilot study*. J Thromb Haemost 2012; 10: 968–971.
104. Tinegate H., Birchall J., Gray A. i wsp.: *Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions. Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force*. Br J Haematol 2012; 159: 143–153.
105. Tobian A.A., Fuller A.K., Uglich K. i wsp.: *The impact of platelet additive solution apheresis platelets on allergic transfusion reactions and corrected count increment (CME)*. Transfusion 2014; 54: 1523–1529.
106. Tomoyose T., Ohama M., Yamanoha A. i wsp.: *Real-time ultrasound-guided central venous catheterization reduces the need for prophylactic platelet transfusion in thrombocytopenic patients with hematological malignancy*. Transf Apher Sci 2013; 49: 367–369.

144

3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

107. Torres Muñoz A., Valdez-Ortiz R., Gonzalez-Parra C. i wsp.: *Percutaneous renal biopsy of native kidneys: efficiency, safety and risk factors associated with major complications*. Arch Med Sci 2011; 7: 823–831.
108. Treleaven J., Gennery A., Marsh J. i wsp.: *Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force*. Brit J Haematol 2011; 152: 35–51.
109. van Veen J.J., Nokes T.J., Makri M.: *The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals*. Brit J Haematol 2010; 148: 15–25.
110. Vassallo R.R., Fung M., Rebullia P., Duquesnoy R., Saw C.L.: *Utility of cross-matched platelet transfusions in patients with hypoproliferative thrombocytopenia: a systematic review*. Transfusion 2014; 54: 1180–1191.
111. Wallace M.J., Narvios A., Lichtiger B. i wsp.: *Liver Biopsy in Patients with Hematologic Malignancy and Severe Thrombocytopenia*. J Vascul Intervent Radiol 2003; 14: 323–327.
112. Wandt H., Schaefer-Eckart K., Wendelin K. i wsp.: *Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study*. Lancet 2012; 380: 1309–1316.
113. Watson H., Davidson S., Keeling D.: *Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia*. Brit J Haematol 2012, edycja 2; 159: 528–540.
114. Wohlauer M.V., Moore E.E., Thomas S. i wsp.: *Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma*. J Am Coll Surg 2012; 214: 739–746.
115. Yanagisawa R., Shimodaira S., Kojima S. i wsp.: *Replaced platelet concentrates containing a new additive solution, M-sol: safety and efficacy for pediatric patients*. Transfusion 2013; 53: 2053–2060.
116. Zeidler K., Arn K., Sen O. i wsp.: *Optimal preprocedural platelet transfusion threshold for central venous catheter insertions in patients with thrombocytopenia*. Transfusion 2011; 51: 2269–2276.
117. Zhu M.S., Chen J.Z., Xu A.P.: *Factors that can minimize bleeding complications after renal biopsy*. Int Urol Nephrol 2014; 46: 1969–1975.



4. Przetaczanie osocza i krioprecypitatu

4.1. Fizjologia osocza

Osocze jest płynną częścią krwi i stanowi ok. 55% jej objętości. Jest podstawowym środowiskiem dla elementów morfotycznych. Zawiera 91% wody, 8% związków organicznych, w tym białek, cukrów, witamin, enzymów, cytokin i lipidów oraz 1% związków nieorganicznych, utrzymujących równowagę kwasowo-zasadową ustroju. Szczególnym składnikiem osocza są aktywne czynniki i inhibitory krzepnięcia krwi, które utrzymują krew w stanie płynnym w naczyniach krwionośnych oraz hamują krwawienie w miejscu uszkodzenia ściany naczyniowej.

Czynniki krzepnięcia krwi występują w osoczu w postaci proenzymów, aktywowanych w układzie wieloenzymatycznym za pomocą ograniczonej proteolizy. W czasie tej reakcji następuje rozszczepienie ściśle określonych wiązań peptydowych. Każdy proenzym stanowi substrat dla uprzednio zaktywowanego czynnika, każdy zaś enzym w postaci aktywnego czynnika powstaje w wyniku zachodzących reakcji. Czynniki krzepnięcia krwi znajdujące się w osoczu można podzielić na trzy grupy:

- a. czynniki zespołu protrombiny – II, VII, IX i X;
- b. czynniki wrażliwe na działanie trombiny – I, V, VIII i XIII;
- c. czynniki kontaktu – XI, XII, prekalkreina i wielkocząsteczkowy kininogen.

4.2. Osocze – charakterystyka i oczekiwany skutek terapeutyczny

Osocze stosowane w krwiolecznictwie jest składnikiem krwi otrzymanym z jednej donacji krwi pełnej o objętości 450 ml \pm 10% po oddzieleniu z niej elementów komórkowych lub metodą aferezy. Osocze zawiera wszystkie czynniki krzepnięcia krwi. Inne składniki, takie jak albumina, immunoglobuliny, leukocyty i krwinki płytkowe oraz antykoagulant, nie wpływają na efektywność terapeutyczną osocza. Objętość składnika zależna jest od metody preparatyki i zwykle wynosi ok. 200 ml \pm 10%.

Osocze otrzymywane jest także metodą plazmaferezy przy użyciu separatorów komórkowych w procesie aferezy.

Przetoczenie 1 ml osocza/1 kg mc. powoduje wzrost aktywności czynników krzepnięcia krwi lub wskaźnika protrombinowego o:

4.2. Osocze – charakterystyka i oczekiwany skutek terapeutyczny

- 1 U/dl lub o 1% w przypadkach, w których obniżenie stężenia czynników krzepnięcia krwi nie jest skutkiem ich nadmiernej konsumpcji;
- 0,5–1 U/dl lub 0,5–1% w przypadkach, w których obniżenie stężenia czynników krzepnięcia krwi jest skutkiem ich nadmiernej konsumpcji. Stężenie fibrynogenu w tych przypadkach po przetoczeniu osocza wzrasta o 2–3 mg/dl.

W niektórych przypadkach przetoczenie nawet wysokich dawek osocza może powodować jedynie średni wzrost stężenia czynników krzepnięcia [45]. Powodem może być czas i szybkość przetoczenia składnika.

Skuteczność terapeutyczną osocza osiąga się, przetaczając co najmniej 15 ml/kg mc. z szybkością 30–50 ml/min. U dorosłych chorych dawka osocza poniżej 600 ml (3 jednostki) jest niewystarczająca, aby uzupełnić stężenie czynników krzepnięcia krwi.

U chorych z upośledzoną czynnością nerek, ciężkim uszkodzeniem wątroby lub niewydolnością krążenia objętość przetaczanego osocza jest ograniczona ze względu na ryzyko hiperwolemii i wystąpienia reakcji poprzetoczeniowej w postaci przeciążenia krążenia (TACO).

Biologiczny czas półtrwania czynników krzepnięcia w osoczu jest bardzo różny. Został on przedstawiony w tabeli 4.1. Na stężenie czynników krzepnięcia krwi w składniku dodatkowo wpływa czas preparatyki oraz czas przygotowania i przetoczenia składnika. Czynniki te w dużej mierze mogą wpływać również na skuteczność terapeutyczną osocza.

Tabela 4.1. Czynniki krzepnięcia, ich stężenie w osoczu i okres półtrwania

Czynnik krzepnięcia	Stężenie w osoczu	Czas półtrwania (godziny)
Fibrynogen	200–450 mg/dl	100–150
Protrombina (czynnik II)	1 U/ml	50–80
Czynnik V	1 U/ml	12–24
Czynnik VII	1 U/ml	6
Czynnik VIII	1 U/ml	12
Czynnik X	1 U/ml	30–60
Czynnik XI	1 U/ml	40–80
Czynnik XIII	1 U/ml	150–300
Czynnik von Willebranda	1 U/ml	24

148

Przy leczeniu ciężkiego wrodzonego niedoboru czynnika V i czynnika XI czas między kolejnymi przetoczeniami osocza obliczany jest zgodnie z czasem półtrwania tych

4. Przetaczanie osocza i krioprecypitatu

czynników krzepnięcia krwi [24]. Zakrzepowa plamica małopłytkowa (*Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*, TTP) jest często skutkiem niedoboru enzymu ADAMTS 13, który swoiście rozkłada osoczywny czynnik von Willebranda (vWF), kontrolując zależne od vWF tworzenie się czopu płytkowego, lub obecności przeciwciał przeciw tej proteazie, której czas półtrwania wynosi 2–4 dni. W bardzo rzadkich przypadkach wrodzonej TTP profilaktyczne przetoczenie osocza co 2–4 tygodnie może zapobiec epizodom choroby [22].

Klinicznie zbliżony do TTP niedobór inhibitora plazminy bezwzględnie wymaga leczenia lekami antyfibrynolitycznymi, ponieważ leczenie wyłącznie osoczem nie powoduje wystarczająco szybkiego i odpowiedniego wzrostu stężenia inhibitora plazminy [21].

4.3. Rodzaje osocza dostępne do użytku klinicznego

Stosując różne metody preparatyki, można otrzymać następujące rodzaje osocza [19, 53]:

1. Osocze świeżo mrożone po karencji (FFP po kar.)

Jest to składnik krwi otrzymany z jednej donacji krwi pełnej, z której – po odpowiednim wirowaniu – oddzielono elementy komórkowe. Następnie składnik zostaje zamrożony w czasie, który umożliwia utrzymanie czynnościowego stanu labilnych czynników krzepnięcia, a także karencji (przechowywanie składnika przez co najmniej 16 tygodni od pobrania, a następnie przeznaczenie go do użytku klinicznego dopiero po powtórnym przebadaniu dawcy i uzyskaniu ujemnych wyników badań w kierunku czynników patologicznych przenoszonych przez krew). Karencja nie wpływa na skład osocza. Objętość jednej jednostki osocza świeżo mrożonego wynosi zazwyczaj ok. 200 ml w zależności od stosowanej metody preparatyki krwi pełnej. Osocze świeżo mrożone zawiera wszystkie stabilne czynniki krzepnięcia krwi, albuminę i immunoglobuliny. W każdej jednostce składnika znajduje się minimum 50 g/l białka całkowitego oraz nie mniej niż 70 IU czynnika VIII w 100 ml i podobne stężenie pozostałych, labilnych czynników krzepnięcia krwi [10, 19, 53]. Osocze świeżo mrożone do stosowania klinicznego nie może zawierać klinicznie istotnych przeciwciał odpornościowych.

2. Osocze świeżo mrożone z aferezy (FFP z afer.)

Jest to osocze otrzymane metodą manualnej albo automatycznej plazmaferezy lub w wyniku aferezy wieloskładnikowej, np. przy otrzymaniu koncentratu krwinek

149

czerwonych lub płytkowych metodą aferezy od jednego dawcy przy użyciu separatora komórkowego. Typowa plazmafereza pozwala na otrzymanie 2–3 jednostek osocza (400–600 ml). Składnik zostaje następnie zamrożony w czasie, który umożliwia utrzymanie czynnościowego stanu labilnych czynników krzepnięcia krwi. Osocze świeżo mrożone zawiera nie mniej niż 70% pierwotnego stężenia czynnika VIII w 100 ml i podobne stężenie pozostałych, labilnych czynników krzepnięcia krwi. Wartości tych czynników odpowiadają różnorodności stężeń pomiędzy dawcami [65]. Szczególną różnorodnością stężenia w osoczu charakteryzują się białka ostrej fazy, np. fibrynogen i czynnik VIII. Osocze otrzymane metodą automatycznej aferezy zawiera znacznie wyższe stężenia czynników V, VIII, IX i XI w porównaniu z osoczem otrzymanym przez odpowiednie odwirowanie krwi pełnej [60]. Osocze to, podobnie jak osocze z krwi pełnej, poddawane jest karencji.

3. Osocze świeżo mrożone po redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych (FFP inaktyw.)

Składnik krwi otrzymany z osocza pozyskanego metodą aferezy lub przez odpowiednie odwirowanie krwi pełnej, poddanego procedurze redukcji czynników chorobotwórczych. Następnie osocze zostaje zamrożone w czasie, który umożliwia utrzymanie czynnościowego stanu labilnych czynników krzepnięcia krwi. Osocze świeżo mrożone po redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych powinno zawierać od 50 do 70% stężenia labilnych czynników krzepnięcia krwi i inhibitorów obecnych w świeżym osoczu. Celem procesu redukcji jest wyeliminowanie ryzyka przeniesienia czynników chorobotwórczych przez składniki krwi. Redukcja biologicznych czynników chorobotwórczych może być przeprowadzona przy użyciu trzech metod, w wyniku których otrzymuje się:

- a. **osocze po redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych z zastosowaniem błękitu metylenowego** – to osocze, do którego dodaje się błękit metylenowy, a następnie preparat poddaje się naświetlaniu promieniowaniem UVA o długości fali 590 μm . Po napromieniowaniu błękit metylenowy jest usuwany przez filtr. Metoda jest skuteczna w przypadku wirusów mających otoczkę, np. HBV, HCV, HIV. W mniejszym stopniu metoda ta inaktywuje wirusy bezotoczkowe, ale wykazano jej skuteczność w odniesieniu do niskich stężeń parwowirusa B19. Osocze inaktywowane błękitem metylenowym zawiera minimum 50 g/l białka całkowitego i immunoglobuliny. Inaktywacja osocza powoduje zmniejszenie stężenia fibrynogenu i aktywności

150

4. Przetaczanie osocza i krioprecypitatu

czynnika VIII o 20–30%. Aktywność czynników V, IX i XII może ulec obniżeniu o ok. 10%;

- b. **osocze po redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych z zastosowaniem ryboflawiny** – to osocze, do którego dodaje się ryboflawinę (witaminę B₂), a następnie poddaje działaniu światła UV, które wyzwala wolne rodniki tlenowe inaktywujące czynniki chorobotwórcze. Metoda jest skuteczna w przypadku wirusów mających otoczkę, mniej skuteczna wobec wirusów bezotoczkowych. Osocze inaktywowane ryboflawiną zawiera minimum 50 g/l białka całkowitego i immunoglobuliny. Inaktywacja powoduje obniżenie aktywności czynników krzepnięcia krwi o ok. 20%;
- c. **osocze po redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych z zastosowaniem psolarenow** – to osocze, do którego dodaje się syntetyczny związek psolarenu, a następnie poddaje się je naświetlaniu promieniowaniem UVA o długości fali od 320 do 400 μm. Metoda jest skuteczna w przypadku wirusów mających otoczkę, mniej skuteczna w przypadku wirusów bezotoczkowych. Osocze inaktywowane z użyciem psolarenu zawiera minimum 50 g/l białka całkowitego i immunoglobuliny. Inaktywacja powoduje obniżenie aktywności czynników krzepnięcia krwi o 20–30%.

4. Osocze mrożone

Jest to osocze otrzymane z krwi pełnej, które osiągnęło stan całkowitego zamrożenia w terminie późniejszym od pobrania krwi, nieprzekraczającym jednak 14 dni od daty donacji, lub osocze otrzymane metodą aferezy, zamrożone w okresie przekraczającym 6 godzin od czasu zakończenia procedury, lub osocze, które poddano procesowi redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych, a następnie zamrożono w terminie późniejszym niż 15 godzin od donacji. Charakteryzuje się niższym niż w osoczu świeżo mrożonym stężeniem labilnych czynników krzepnięcia krwi, w szczególności czynnika V, VII oraz VIII. Osocze poddawane jest karencji.

5. Osocze o obniżonej zawartości krioprecypitatu po karencji

Jest to osocze, które pozostało po usunięciu krioprecypitatu. Zawiera albuminę, immunoglobuliny i czynniki krzepnięcia występujące w FFP. Stężenie czynnika V, VIII i fibrynogenu jest znacznie obniżone. Osocze to poddawane jest karencji.

6. Krioprecypitat

Jest to frakcja krioglobulin uzyskanych z osocza świeżo mrożonego. Składnik ma objętość 20–30 ml. Zawiera czynnik VIII, fibrynogen, czynnik von Willebranda

151

oraz fibronektynę, obecne w osoczu oddzielnym ze świeżo pobranej krwi. Jeżeli krioprecypitat uzyskano z osocza świeżo mrożonego bez karencji, to składnik poddawany jest karencji.

4.4. Racjonalne wskazania do przetaczania osocza świeżo mrożonego

4.4.1. Zasady ogólne

Racjonalnym wskazaniem do przetoczenia osocza jest leczenie koagulopatii u chorych krwawiących lub zagrożonych krwawieniem, gdy inne leki (np. witamina K, koncentrat czynników krzepnięcia krwi) są niedostępne lub niewskazane. Najogólniej zatem przetaczanie osocza wskazane jest [38]:

- a. w celu korekcji koagulopatii wówczas, gdy wskaźnik INR jest wyższy od 2, a chory nie otrzymywał heparyny;
- b. w przypadku koagulopatii wywołanej przetoczeniem więcej niż jednej objętości krwi (ok. 70 ml/kg mc.), szczególnie w sytuacji, gdy natychmiastowe badania laboratoryjne PT, APTT, fibrynogenu nie są dostępne;
- c. w celu uzupełnienia niedoboru znanych czynników krzepnięcia krwi związanych z krwawieniem i/lub zespołem DIC;
- d. w celu szybkiego odwrócenia działania doustnych leków przeciwkrzepliwych – antagonistów witaminy K – u chorych z krwawieniem, jeśli nie jest dostępny koncentrat kompleksu protrombiny (PCC).

Wrodzone koagulopatie są z zasady leczone koncentratem czynników krzepnięcia krwi, np. hemofilię A leczy się koncentratem czynnika VIII [9]. Przypadki przedawkowania antagonistów witaminy K skuteczniej leczone są koncentratem zespołu protrombiny niż osoczem. Natomiast koncentrat zespołu protrombiny nie może zastąpić osocza w leczeniu złożonych koagulopatii, ponieważ nie zawiera on fibrynogenu, czynnika V, czynnika VIII, czynnika von Willebranda oraz czynnika XI i XIII. Skuteczne leczenie osoczem wymaga:

- potwierdzenia laboratoryjnego istnienia koagulopatii poprzez oznaczenie PT, APTT i – jeśli jest to konieczne – stężenia fibrynogenu oraz określenia aktywności czynników krzepnięcia krwi we wrodzonym niedoborze czynnika V i czynnika XI. Wyjątki stanowią lecznicza wymiana osocza i pilne wskazanie do masywnego przetoczenia [38].

152

4. Przetaczanie osocza i krioprecypitatu

Określenie dawki osocza w zależności od celu leczenia:

- laboratoryjna kontrola skuteczności przetoczenia osocza,
- określenie czasu leczenia i odstępów między kolejnymi przetoczeniami.

Skuteczność terapeutyczną osocza ograniczają:

- krótki okres półtrwania niektórych czynników krzepnięcia krwi, np. okres półtrwania czynnika V to 12–15 godzin, a czynnika VII – 3–6 godzin. Zatem efekt substytucji nie trwa zbyt długo i aby utrzymać skuteczne stężenie czynników krzepnięcia krwi w celu utrzymania hemostazy, czas między przetoczeniami kolejnych dawek osocza nie powinien być dłuższy niż 4–12 godzin;
- zwiększone zużycie czynników krzepnięcia krwi i inhibitorów na skutek masywnej utraty krwi lub rozcieńczenia;
- ryzyko wystąpienia hiperwolemii u niektórych chorych z powodu przetoczenia dużych objętości osocza;
- utrzymujące się krwawienie;
- fakt, że osocze otrzymywane z krwi pełnej jest już w pewnym stopniu rozcieńczone płynem konserwującym przy pobieraniu i preparatyce.

4.4.2. Wskazania szczegółowe do stosowania osocza

4.4.2.1. Masywne przetoczenie krwi

Badania krwi u chorych z masywną utratą krwi, którym przetaczano płyny uzupełniające i koncentrat krwinek czerwonych, wykazały znaczące obniżenie stężenia fibrynogenu (do 1 g/l) i wydłużenie czasu protrombinowego do 50% [20, 30, 72]. W przypadku niższych wartości tych parametrów istnieje ryzyko uogólnionej koagulopatii. Hemostaza jest krytycznie zależna od stężenia fibrynogenu jako substratu koniecznego do formowania się skrzepu i czynnika wpływającego na agregację płytek krwi [47]. Schlomp i wsp. wykazali, że u 73% chorych urazowych, u których stężenie hemoglobiny wynosiło poniżej 10 g/dl, i u 63%, u których nadmiar zasad (BE) wynosił mniej niż 6, stężenie fibrynogenu znajdowało się poniżej 1,5 g/l [67]. Rourke i wsp. wykazali z kolei, że niskie stężenia fibrynogenu były związane z hipotensją, ciężkim przebiegiem wstrząsu i wysokim stopniem urazów (ISS \geq 25) [64]. Chociaż osocze zawiera wszystkie czynniki krzepnięcia krwi, przetaczanie go chorym krwawiącym nie zawsze wiąże się z oczekiwaną korekcją hemostazy, a zwiększanie przetaczanej objętości składnika może wiązać się z wystąpieniem reakcji poprzetoczeniowych [37]. Ponadto przetaczanie dużych objętości

153

osocza może powodować znaczne obniżenie liczby krwinek czerwonych i płytek krwi [37]. Badania pacjentów, u których dokonywano masywnych przetoczeń, wykazały, że największe szanse na przeżycie mają chorzy, którym przetacza się osocze i koncentrat krwinek czerwonych w stosunku 1 : 1, rozpoczynając resuscytację od przetoczenia osocza [13, 35, 61]. Zwykle osocze rozmrożone jest niedostępne i początkowo przetacza się koncentrat krwinek czerwonych. Opóźnia to osiągnięcie odpowiednich proporcji przetaczanych składników krwi [3, 29]. Przeważa pogląd, że u chorych z koagulopatią towarzyszącą masywnemu przetaczaniu stosunek przetaczanego koncentratu krwinek czerwonych do osocza świeżo mrożonego powinien wynosić 2 : 1 [33].

Bardziej nieprzewidywalne są stężenia labilnych czynników krzepnięcia VII i VIII, których krytycznie niskie stężenia występują w przypadku przetoczenia krwi równej dwóm objętościom krwi chorego. Przeciętne stężenie czynników krzepnięcia krwi podczas masywnych przetoczeń obniża się o $\frac{2}{3}$ ich wartości. Uznaje się, że zachowanie $\frac{1}{3}$ wartości prawidłowej aktywności czynników krzepnięcia krwi pozwala na utrzymanie hemostazy. Wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) i czasu protrombinowego (PT) to parametry decydujące o przetoczeniu osocza w kontynuacji leczenia chorego po masywnym przetoczeniu [36, 71]. Jednak nieprawidłowe wyniki tych wskaźników nie powinny być interpretowane bez dokładnej analizy stanu klinicznego chorego, np. u pacjentów z hipotermią można zdiagnozować fałszywie skrócone APTT i PT oraz obniżone stężenie fibrynogenu, ponieważ te badania laboratoryjne wykonywane są w temperaturze 37°C [39, 63]. Ponadto APTT i PT są znacznie wydłużone we wczesnej fazie ostrej utraty krwi i niekoniecznie korelują z tendencją do krwawienia. Klinicznie wyrażona koagulopatia występuje wówczas, gdy stężenia obu parametrów przekraczają 1,5-krotnie wartości prawidłowe. Niedobór fibrynogenu i innych czynników krzepnięcia krwi stanowi bezwzględne wskazanie do przetoczenia osocza jako postępowania podstawowego w leczeniu zaburzeń krzepnięcia w następstwie masywnych przetoczeń [36]. Przetoczenie osocza powinno być dokonane jak najwcześniej w przypadku masywnej, ciągłej utraty krwi z powodu następujących aspektów klinicznych:

- utrata krwi jest z reguły trudna do oceny w rutynowych warunkach klinicznych;
- w przypadku nagłej utraty krwi trudno jest utrzymać prawidłową objętość krwi krążącej i stężenie hemoglobiny na granicy 6 g/dl;
- zużycie czynników krzepnięcia krwi w przypadku urazu i/lub rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego oraz hipotermia, kwasica lub przetaczanie koloidów i krystaloidów mogą pogłębiać koagulopatię;

154

4. Przetaczanie osocza i krioprecypitatu

- informacje dotyczące wyników badań PT, APTT, stężenia fibrynogenu, liczby płytek krwi nie zawsze są dostępne w czasie prowadzenia resuscytacji w przypadku ostrej utraty krwi.

Przetoczenie osocza w dawce 15–20 ml/kg mc. z szybkością 30–50 ml/min jest korzystniejsze od schematycznego przetaczania jednej jednostki osocza co 1–3 jednostki krwinek czerwonych. Celem leczenia jest profilaktyka koagulopatii poprzez szybkie zwiększenie wartości wskaźnika protrombinowego do co najmniej 50%, stężenia fibrynogenu do 1 g/l oraz skrócenie APTT do 45 s [60, 72].

Profilaktyczne przetoczenie osocza po zabiegach kardiochirurgicznych w celu zmniejszenia pooperacyjnej utraty krwi nie jest wskazane [11, 15, 68]. Brakuje dowodów klinicznych wskazujących na słuszność przetaczania osocza przed wykonaniem wkłucia do centralnych naczyń krwionośnych. Opublikowane wyniki badań wykazały, że decyzja o przetoczeniu osocza jest podejmowana przypadkowo, częstość tych decyzji wzrasta w przypadku chorych z przewlekłą chorobą wątroby i ze stwierdzanymi wcześniej nieprawidłowościami w badaniach koagulologicznych, a badanie czasu protrombinowego nie miało wpływu na decyzję [28]. W innych opublikowanych wynikach badań – otwartych, randomizowanych – autorzy badali skuteczność profilaktycznego przetaczania osocza przed zabiegami inwazyjnymi u chorych z INR od 1,5–3. Badanie nie zostało co prawda ukończone, ale obserwowany trend wskazywał na brak różnic w częstości pojawiania się krwawienia lub jego ryzyka między badanymi grupami chorych, u których przetaczano profilaktycznie osocze, w porównaniu z grupą bez przetoczeń [50].

Zalecenia dotyczące przetaczania osocza w masowym przetoczeniu

Zalecenia	Siła dowodu
Należy przetaczać osocze na początku postępowania u chorego z masowym przetoczeniem przynajmniej w stosunku FFP : KKCz – 1 : 2	1C
Należy przetaczać osocze w dawce 15–20 ml/kg mc. u chorych w przypadku masowego przetoczenia krwi; w przypadku objawów koagulopatii – 30 ml/kg mc.	1A
Należy przetaczać osocze u chorych z oczywistym lub grożącym krwawieniem mięszkowym spowodowanym koagulopatią z PT < 50% lub APTT > 45 s i/lub stężeniem fibrynogenu < 1 g/l	1C
Nie przetaczać osocza po zabiegu operacyjnym pomostowania naczyń wieńcowych, jeśli PT > 50% i stężenie fibrynogenu wynosi > 1 g/l	1A

155

4.4. Racjonalne wskazania do przetaczania osocza świeżo mrożonego

4.4.2.2. Uszkodzenie wątroby

Niewydolności wątroby w stadium końcowym towarzyszą złożone zaburzenia krzepnięcia w postaci małopłytkowości oraz zaburzeń funkcji krwinek płytkowych i przyspieszonej fibrynolizy, a także koagulopatii wynikającej z upośledzonej syntezy czynników i inhibitorów krzepnięcia. Zmianom stężenia nie ulega czynnik von Willebranda, który jest syntetyzowany w komórkach śródbłonna i megakariocytach, oraz czynnik VIII, którego aktywność – z niejasnych przyczyn – może wzrosnąć [42]. Jednak skłonność do krwawień jest często mniej wyrażana, niż wynikałoby to z wartości PT [48]. Określenie wartości progowej PT lub innych parametrów hemostazy, przy których krwawienie w niewydolności wątroby jest znacząco zmniejszone po przetoczeniu osocza, nie wydaje się możliwe. Lepszymi niż PT wskaźnikami zagrożenia krwawieniem u chorych z uszkodzeniem wątroby są stężenie fibrynogenu $< 0,6$ g/l i liczba płytek krwi – $30 \times 10^3/l$ [16]. Dotyczy to również objętości osocza, jaką należy przetoczyć, aby uzyskać wystarczającą hemostazę. Ponadto należy pamiętać, że ryzyko wystąpienia hiperwolemii po przetoczeniu dużych objętości osocza jest większe niż w innych stanach klinicznych. Jest to skutek podwyższonego stężenia aldosteronu u chorych z niewydolnością wątroby i w związku z tym większą objętością wewnątrznaczyniową [40, 42]. Przeszczepienie wątroby nie jest obligatoryjnym wskazaniem do przetoczenia osocza. Wskazania zależą głównie od techniki chirurgicznej i długości trwania zabiegu. Niektóre ośrodki transplantacyjne nie stosują osocza w zabezpieczeniu transplantacji wątroby u chorych z niewydolnością wątroby, u których planowany jest zabieg chirurgiczny. Zaleca się przetoczenie osocza w celu uzupełnienia czynników krzepnięcia krwi i uzyskanie wartości wskaźnika protrombinowego $> 50\%$ [18, 59]. Zwykle można to osiągnąć jednorazowym przetoczeniem osocza w dawce 20 ml/kg mc. [45, 46, 78].

Z obserwacji klinicznych wynika, że u chorych – z mało zaawansowaną niewydolnością wątroby i ze wskaźnikiem protrombinowym o wartości 35–40% – można wykonać zabiegi chirurgiczne, np. częściową resekcję wątroby, bez przetaczania osocza [46, 66]. W ostrej niewydolności wątroby profilaktyczne przetaczanie osocza nie poprawia rokowania.

Biopsja cienkoigłowa wątroby nie wiąże się z częstymi krwawieniami u chorych z zaawansowaną niewydolnością wątroby i wartością wskaźnika protrombinowego $< 50\%$. Wobec tego nie zaleca się profilaktycznego przetaczania osocza przed biopsją

156

4. Przetaczanie osocza i krioprecypitatu

wątroby. Należy natomiast obserwować chorego w kierunku krwawienia z kanału biopsyjnego.

Wartość wskaźnika protrombinowego wynosząca 30% nie prowadzi do zwiększenia ryzyka krwawienia u chorych poddawanych paracentezie lub nakłuciu klatki piersiowej. U chorych z wartością wskaźnika protrombinowego $< 10\%$ (INR > 5) wkłucie do żył centralnych prowadzi z reguły do częstych krwiaków powierzchniowych, rzadko zdarzają się krwawienia z miejsc wkłucia [4, 56, 75, 79].

Zalecenia dotyczące przetaczania osocza w przypadku uszkodzenia wątroby

Zalecenia	Siła dowodu
Przetaczać osocze u krwawiących chorych z niewydolnością wątroby	1C
Przetaczać osocze u chorych z niewydolnością wątroby w przypadku planowanych zabiegów chirurgicznych, w celu profilaktyki krwawienia	2C
Profilaktyczne przetaczanie osocza nie jest wskazane u chorych z niewydolnością wątroby przed wykonaniem cienkoigłowej biopsji wątroby, paracentezy, punkcji klatki piersiowej i wkłucia do żył centralnych	1C

4.4.2.3. Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC)

Skuteczność przetaczania osocza u chorych z rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym nie została potwierdzona w badaniach z grupą kontrolną. Chorzy z DIC i poważnym krwawieniem na skutek dołączającej się koagulopatii powinni być leczeni przetoczeniami osocza w dawce dobowej do 20 ml/kg mc. Leczenie to powinno utrzymać hemostazę na minimalnym poziomie odpowiadającym wartości wskaźnika protrombinowego ok. 50% [45, 49].

Przetaczanie osocza nie zmienia rokowania u chorych z ostrym zapaleniem trzustki bez towarzyszącego rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego [44].

Zalecenia dotyczące przetaczania osocza w przypadku rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego

Zalecenia	Siła dowodu
Wskazane jest przetaczanie osocza w dawce 20 ml/kg mc. chorym z rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym i koagulopatią (wskaźnik protrombinowy $< 50\%$ i/lub stężenie fibrynogenu < 1 g/l) oraz aktywnym krwawieniem	1C
U chorych z ostrym zapaleniem trzustki bez towarzyszącego DIC i bez koagulopatii wyrażającej się wartością wskaźnika protrombinowego $< 50\%$ nie zaleca się przetaczania osocza	1A

157

4.4. Racjonalne wskazania do przetaczania osocza świeżo mrożonego

4.4.2.4. Plamica zakrzepowa małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy u dorosłych

Plamica zakrzepowa małopłytkowa (TTP) i zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS) określane są wspólną nazwą: hemolityczna niedokrwistość mikroangiopatyczna (MHA) [6].

W leczeniu tych chorób, szczególnie postaci najcięższych, najskuteczniejsza jest lecznicza wymiana osocza. Wymieniając osocze, usuwa się z krążenia przeciwciała przeciwko ADAMTS 13 i uzupełnia niedobory tej proteazy. Z reguły obraz kliniczny choroby jest tak zróżnicowany, że nie sposób podjąć decyzję o leczeniu we właściwym czasie, zatem lecznicza wymiana osocza stosowana jest bez względu na ciężkość przebiegu. Wymiana osocza doprowadza do znaczącego zmniejszenia śmiertelności, wynoszącego obecnie 20–30%, i jest znamienne skuteczniejsza od przetaczania osocza [6, 14].

Przetoczenia osocza są skuteczne zwłaszcza w bardzo rzadkiej wrodzonej postaci TTP, a mniej efektywne w nabytej TTP. Zapobiegają one nawrotom choroby. W tym kontekście przetoczenia osocza przeprowadzane są co 1–3 tygodnie w dawce 10 ml/kg mc. [6].

Zalecenia dotyczące przetaczania osocza u chorych z plamicą zakrzepową małopłytkową i zespołem hemolityczno-mocznicowym

Zalecenia	Siła dowodu
W przypadku leczenia plamicy zakrzepowej małopłytkowej lub zespołu hemolityczno-mocznicowego wymianami osocza – jako płyn uzupełniający należy stosować osocze	1A
U chorych z poważnym wrodzonym niedoborem proteazy ADAMTS 13 i TTP można przetaczać osocze co 1–3 tygodnie w celu utrzymania remisji	2C

4.4.2.5. Wrodzone niedobory niektórych czynników krzepnięcia krwi

Wrodzone niedobory fibrynogenu, protrombiny, czynników V, VII, X, XI i XII objawiają się skazą krwotoczną o różnym nasileniu. Leczenie krwawień opiera się na substytucji brakującego czynnika krzepnięcia krwi. Dostępne są koncentraty poszczególnych czynników, z wyjątkiem czynnika V oraz XI. W przypadku ich niedoboru należy stosować osocze. Osocze powinno się podawać w dawce 15–20 ml/kg mc., aby utrzymać stężenie tych czynników w granicach 15–20%. Częstość przetoczeń należy uzależnić od czasu półtrwania brakujących czynników. W przypadku

158

4. Przetaczanie osocza i krioprecypitatu

czynnika V, którego czas półtrwania wynosi 12–15 godzin, osocze należy przetaczać co 12 godzin.

W niedoborze czynnika XI przetwarzanie osocza w odstępach 24-godzinnych jest zwykle wystarczające, ponieważ czas półtrwania czynnika wynosi 60 godzin. Niekiedy w przypadkach poważnych krwawień i istniejącym ryzyku przecięcia krążenia wskazane jest przeprowadzenie leczniczej wymiany osocza [7, 8, 27, 54].

Zalecenia dotyczące przetwarzania osocza u chorych z niektórymi wrodzonymi niedoborami czynników krzepnięcia w sytuacjach nagłych w oczekiwaniu na komercyjne czynniki krzepnięcia krwi

Zalecenia	Siła dowodu
Chorym z wrodzonym niedoborem czynników krzepnięcia w sytuacjach nagłych, w oczekiwaniu na preparaty komercyjne (np. czynnik IX), należy przetaczać osocze w dawce 15–20 ml/kg mc. przed zabiegami chirurgicznymi, inwazyjnymi zabiegami diagnostycznymi i w przypadkach krwawienia	1C
U chorych z niedoborem czynników V lub XI w sytuacjach nagłych, przed zabiegami chirurgicznymi, inwazyjnymi zabiegami diagnostycznymi i w przypadkach krwawienia należy przetaczać osocze w dawce 15–20 ml/kg mc.	1C

4.4.3. Specjalne wskazania do przetoczenia osocza u dzieci

Wartości czasu krzepnięcia u noworodków są wyższe w porównaniu z wartościami u osób dorosłych. Nie koreluje to w żaden sposób ze zwiększonym ryzykiem krwawienia [51, 77]. Nieprawidłowe wyniki badań układu krzepnięcia krwi bez objawów krwawienia lub jego ryzyka nie są wskazaniem do przetoczeń osocza.

Przetoczenia osocza są wskazane w przypadku krwawień związanych z niedoborem witaminy K, krwawień lub ryzyka krwawienia u dzieci z rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym oraz w leczeniu wrodzonego niedoboru czynników krzepnięcia krwi w przypadku braku dostępności ich koncentratu [10, 51, 77]. Stosowanie osocza u dzieci w leczeniu DIC jest kontrowersyjne, ponieważ może zwiększać się ryzyko zakrzepicy [43].

Z wielu opublikowanych badań wynika, że profilaktyczne przetoczenie 3–20 ml/kg mc. osocza u wcześniaków w 1. i 2. dniu życia nie wpływa na częstość i ciężkość krwotoku mózgowego oraz na odległe wyniki leczenia [34]. Przetoczenia osocza nie mają korzystnego wpływu na kliniczny przebieg zespołu hemolityczno-mocznicowego u dzieci [57].

Transfuzje wymienne u noworodków powinny być wykonywane przy użyciu krwi pełnej rekonstruowanej, składającej się z koncentratu krwinek czerwonych i osocza świeżo mrożonego [57].

159

4.4. Racionalne wskazania do przetwarzania osocza świeżo mrożonego

Zalecenia dotyczące przetaczania osocza u dzieci

Zalecenia	Siła dowodu
Nie powinno się przetaczać osocza wcześniakom (jako zabiegu, który ma zapobiec krwotokom wewnątrzczaszkowym)	1A
Transfuzję wymienną u noworodków powinno się przeprowadzać przy stosowaniu krwi pełnej rekonstruowanej	1C
Osocze nie powinno być przetaczane dzieciom z zespołem hemolityczno-mocznicowym bez stwierdzonej koagulopatii	1B

4.5. Przeciwwskazania do leczniczego stosowania osocza

4.5.1. Przeciwwskazania bezwzględne do stosowania osocza

Przetaczanie osocza jest przeciwwskazane u chorych z nietolerancją osocza i potwierdzonym niedoborem IgA. W dość częstym dziedzicznym niedoborze IgA (częstość występowania 1 : 650) występują przeciwciała przeciw IgA, które są odpowiedzialne za spowodowanie reakcji anafilaktycznej po przetoczeniu osocza [26]. Przeciwwskazaniem do przetoczenia osocza po redukcji czynników patogennych metodą z zastosowaniem amotosalenu u noworodków jest współistnienie leczenia fototerapią.

W przypadku pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G-6-PD) bezwzględnie przeciwwskazane jest przetaczanie osocza po redukcji czynników patogennych metodą z zastosowaniem błękitu metylenowego.

4.5.2. Przeciwwskazania względne do stosowania osocza

Osocza nie powinno się stosować lub jest ono nieskuteczne w przypadkach przedstawionych w tabeli 4.2 [1, 25, 34, 74].

Tabela 4.2. Względne przeciwwskazania do przetaczania osocza

Względne przeciwwskazania do przetaczania osocza	Siła dowodu
Profilaktyczne pooperacyjne przetoczenia osocza chorym po zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych, u których wskaźnik protrombinowy wynosi > 50% i stężenie fibrynogenu > 1 g/l	1A
Profilaktyczne okołoperacyjne przetoczenie osocza chorym poddawany przeszczepieniu wątroby, jeśli wskaźnik protrombinowy wynosi \geq 50%	2C
Profilaktyczne przetoczenie osocza przed biopsją wątroby, paracentezą, nakłuciem klatki piersiowej lub wkłuciem do żyły centralnej u chorych z niewydolnością wątroby	1C

160

4. Przetaczanie osocza i krioprecypitatu

Tabela 4.2. cd.

Względne przeciwwskazania do przetoczenia osocza	Siła dowodu
Profilaktyczne przetoczenie osocza w ostrej niewydolności wątroby, w celu uzupełnienia czynników krzepnięcia, bez objawowego krwawienia	1B
Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe bez koagulopatii i/lub bez krwawienia	2C
Przetoczenia osocza w ostrym zapaleniu trzustki	1A
Profilaktyczne przetoczenie osocza wcześniakom	1A
Zespół hemolityczno-mocznicy	1B
Inne: <ul style="list-style-type: none"> • substytucja objętościowa • żywienie pozajelitowe • hipoproteinemia • korekcja stężenia immunoglobulin • korekcja wrodzonych lub nabytych niedoborów czynników krzepnięcia przy braku objawowego krwawienia 	1C

4.6. Krioprecypitat – charakterystyka i wskazania do jego stosowania

Krioprecypitat otrzymywany jest z osocza świeżo mrożonego. Ma objętość 20–30 ml i zawiera 0,15–0,3 g fibrynogenu, 70–150 jednostek czynnika von Willebranda, 30–90 jednostek czynnika XIII, fibronektynę i mikrocząstki pochodzące z płytek krwi [53]. Krioprecypitat ma wyższe stężenie fibrynogenu, czynnika VIII, czynnika von Willebranda w porównaniu z osoczem świeżo mrożonym. Dlatego przetacza się mniejszą objętość składnika, aby uzyskać tę samą dawkę czynników krzepnięcia krwi. Krioprecypitat nie zawiera jednak czynnika IX [12].

Wskazaniem do przetoczenia krioprecypitatu jest istotne krwawienie u chorych po dużych urazach, u których występuje deficyt funkcjonalny fibrynogenu – mniej niż 0,8–1 g/l (w tromboelastogramie) lub hipofibrynogenemia poniżej 1,5–2 g/l [5, 17, 23, 32, 31, 52, 62, 64, 70]. U kobiet z krwotokiem poporodowym powinno się przetaczać krioprecypitat lub koncentrat fibrynogenu, gdy stężenie fibrynogenu we krwi jest mniejsze niż 1,5 g/l [2, 5, 73]. Leczenie trombolityczne (szczególnie po podaniu streptokinazy) prowadzi do obniżenia stężenia fibrynogenu, a dodatkowo produkty degradacji fibrynogenu działają antykoagulacyjnie. Leki trombolityczne powodują także spadek stężenia czynników V i VIII oraz mają działanie przeciwplatekcyjne. Rekomenduje się podawanie 1–2 jednostki/10 kg mc. krioprecypitatu chorym krwawiącym, u których na skutek leczenia trombolitycznego wystąpiła hipofibrynogenemia [5, 58, 76].

Krioprecypitat może być z powodzeniem stosowany w głębokiej koagulopatii spowodowanej jadem węży.

Chorem z DIC, u których stężenie fibrynogenu jest niższe od 1 g/l, można przetaczać krioprecypitat dopiero wtedy, gdy nie jest możliwe zastosowanie suplementacji osoczem ze względu na przetaczane objętości i ryzyko przeciążenia krążenia [73].

Krioprecypitat jest składnikiem, który można podawać chorem z niedoborem czynnika XIII, czynnika VIII, czynnika von Willebranda, gdy koncentrat tych czynników jest niedostępny lub w sytuacjach nagłych, w oczekiwaniu na komercyjne czynniki krzepnięcia krwi [5, 17, 55].

Rekomendowane jest przetaczanie krioprecypitatu w dawce 1–3 j./10 kg mc. Przetoczenie 2 j./10 kg mc. powinno podwyższyć stężenie fibrynogenu we krwi o 0,5–1 g/l [31, 52, 69]. W celu ustalenia dawki krioprecypitatu można zastosować następujący wzór:

$$\text{Liczba jednostek krioprecypitatu} = \text{dawka fibrynogenu}^* (\text{mg}) / 250 (\text{mg})$$

* Dawka fibrynogenu (mg) = [docelowe stężenie fibrynogenu (mg/dl) – aktualne stężenie fibrynogenu (mg/dl)] × objętość osocza** (ml) / 100 (ml/dl).

** Objętość osocza = masa ciała (kg) × 70 ml/kg × (1 – hematokryt).

Zalecenia dotyczące przetaczania krioprecypitatu

Zalecenia	Siła dowodu
Należy przetaczać krioprecypitat u kobiet z krwotokiem poporodowym lub koncentrat fibrynogenu, gdy stężenie fibrynogenu we krwi jest mniejsze niż 1,5 g/l	1A
Należy przetaczać krioprecypitat w przypadku istotnego krwawienia u chorych po dużych urazach, u których występuje deficyt funkcjonalny lub niedobór fibrynogenu (0,8–1 g/l)	1B
Należy przetaczać krioprecypitat chorem krwawiącym po leczeniu trombolitycznym, gdy stężenie fibrynogenu we krwi jest mniejsze niż 1 d/l	2B
Nie powinno się przetaczać krioprecypitatu po zabiegu operacyjnym pomostowania naczyń wieńcowych, jeśli stężenie fibrynogenu wynosi > 1 g/l	1A
U chorych z niedoborem czynników VIII lub von Willebranda typu 1 i 2A, którzy nie odpowiadają na leczenie desmopresyną lub koncentratem vWF/FVIII w sytuacjach nagłych, przed zabiegami chirurgicznymi, inwazyjnymi zabiegami diagnostycznymi i w przypadkach krwawienia, należy przetaczać krioprecypitat w dawce 1–2 j./10 kg mc. w oczekiwaniu na komercyjne czynniki krzepnięcia krwi	1A

162

4. Przetaczanie osocza i krioprecypitatu

Opis przypadku

Do oddziału ratunkowego został przywieziony mężczyzna – lat 60, masa ciała 88 kg – z urazem wielonarządowym. Szacunkowa utrata krwi została oceniona na 2,5 l. Chory był we wstrząsie i jeszcze przed przyjęciem do SOR otrzymał wlew 1000 ml płynu wieloelektrolitowego. W SOR zamówiono 4 jednostki KKCz, a następnie 2 jednostki osocza. Ze względu na utrzymujące się krwawienie przetoczono kolejne 3 jednostki KKCz i 1 jednostkę osocza. Nie udało się jednak zahamować krwawienia. Parametry układu krzepnięcia krwi w tamtym momencie przedstawiały się następująco: aPTT – 67 s, PT – 34 s, fibrynogen – 1,2 g/l, liczba płytek krwi – $54 \times 10^9/l$. Przetoczono kolejne 3 jednostki KKCz i KKP zlewany (6 jednostek). Chory zmarł w trakcie przetaczania KKP.

Komentarz

U chorego rozwinęła się koagulopatia, do której przyczyniło się także przetoczenie krystaloidów i nieadekwatne masywne przetoczenie składników krwi. Pacjent otrzymał zbyt małą dawkę fibrynogenu (w postaci osocza i/lub krioprecypitatu) oraz zbyt późno rozpoczęto przetaczanie koncentratu płytek krwi. W masywnym przetoczeniu największe szanse na przeżycie daje przetoczenie KKCz i osocza w stosunku 2 : 1. Dawką osocza zalecaną w koagulopatii związanej z masywnym przetoczeniem jest 30 ml/kg mc.

Piśmiennictwo

1. Abdel-Wahab O.J., Healy B., Dzik W.H.: *Effect of fresh frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities*. *Transfusion* 2006; 46: 1279–1285.
2. Ahmed S., Harrity C., Johnson S. i wsp.: *The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage an observational study*. *Tranfus Med* 2012; 22: 344–349.
3. Allen C.J., Shariatmadar S., Meizoso J.P. i wsp.: *Liquid plasma use during „super” massive transfusion protocol*. *J Surg Res* 2015; 199(2): 622–628.
4. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies: *Practice Guidelines for perioperative and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies*. *Anesthesiology* 2006; 105: 198–208.

5. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management: *Practice guidelines for perioperative blood management*. *Anesthesiology* 2015; 122: 241.
6. Allford S.L., Hunt B.J., Rose P. i wsp.: *Guidelines for the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias*. *Br J Haematol* 2003; 120: 556–573.
7. Baron B.W., Mittendorf R., Baron J.M.: *Presurgical plasma exchange for severe factor V deficiency*. *J Clin Apheresis* 2001; 16: 29–30.
8. Bolton-Maggs P.H., Perry D.J., Chalmers E.A. i wsp.: *The rare coagulation disorders-review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization*. *Haemophilia* 2004; 10: 593–628.
9. Borgman M.A., Spinella P.C., Perkins J.G. i wsp.: *The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital*. *J Trauma* 2007; 63: 805.
10. British Committee for Standards in Haematology: *Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant*. *Br J Haematol* 2004; 126: 11–28.
11. Casbard A.C., Williamson L.M., Murphy M.F. i wsp.: *The role of prophylactic fresh frozen plasma in decreasing blood loss and correcting coagulopathy in cardiac surgery. A systematic review*. *Anaesthesia* 2004; 59: 550–558.
12. Caudill M.E., Nichols W.L., Plumhoff E.A. i wsp.: *Comparison of coagulation factor XIII content and concentration in cryoprecipitate and fresh-frozen plasma*. *Transfusion* 2009; 49: 765–770.
13. Cinat M.E., Wallace W.C., Nastanski F. i wsp.: *Improved survival following massive transfusion in patients who have undergone trauma*. *Arch Surg* 1999; 135: 964.
14. *Cross-sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives*. 2009, wydanie 4 poprawione.
15. Doussan A., Perez P., Puntous M. i wsp.: *Fresh-frozen plasma transfusion did not reduce 30-day mortality in patients undergoing cardiopulmonary bypass cardiac surgery with excessive bleeding the PLASMACARD multicenter cohort study*. *Transfusion* 2014; 54: 1114–1124.
16. Drolz A., Horvatits T., Roedl K.: *Coagulation parameters and major bleeding in critical ill patients with cirrhosis*. *Hepatology* 2016; 64: 556–568.
17. Droubatchevskaia N., Wong M. i wsp.: *Guidelines for cryoprecipitate transfusion*. *Transfusion*. Medicine Advisory Group for British Columbia, Canada 2013.
18. Dupont J., Messiant F., Declerk N. i wsp.: *Liver transplantation without the use of fresh frozen plasma*. *Anesth Analg* 1996; 83: 681–686.
19. European Committee (Partial Agreement) on Blood Transfusion (CD-P-TS): *Guide to the preparation use and quality assurance of blood components*. Recommendation No R (95)15. German Medical Association 2009, edycja 15.

20. Faringer P.D., Mullins R.J., Johson R.L. i wsp.: *Blood components supplementation during massive transfusion of AS-1 red cells in trauma patients*. J Trauma 1993; 34: 481–487.
21. Favier R., Aoki N., de Moerloose P.: *Congenital α_2 -plasmin inhibitor deficiencies: a review*. Brit J Haematol 2001; 114: 4–10.
22. Fontana S., Kremer Hovinga J.A., Lämmle B. i wsp.: *Treatment of thrombotic thrombocytopenia purpura*. Vox Sang 2006; 90: 245–254.
23. Franchini M., Lippi G.: *Fibrinogen replacement therapy: a critical review of the literature*. Blood Transfus 2012; 10: 23–27.
24. Furlan M., Robles R., Morselli B. i wsp.: *Recovery and half-life of von Willebrand factor-cleaving protease after plasma therapy in patients with thrombotic thrombocytopenia purpura*. Thromb Haemost 1999; 81: 8–13.
25. Gajic O., Dzik W.H., Toy P.: *Fresh frozen plasma and platelet transfusion for nonbleeding patients in the intensive care unit: benefit or harm?* Crit Care Med 2006; 36(Suppl 5): S170–S173.
26. Gilstad C.W.: *Anaphylactic transfusion reactions*. Curr Opin Hematol 2004; 10: 419–423.
27. González-Boullosa R., Ocampo-Martínez R., Alarcon-Martin M.J. i wsp.: *The use of recombinant coagulation factor VII during haemarthroses and synovectomy in a patient with congenital factor V deficiency*. Haemophilia 2005; 11: 167–170.
28. Hall D.P., Lone N.J., Watson D.M., i wsp.: *Factors associated with prophylactic plasma transfusion before vascular catheterization in non-bleeding critically ill adults with prolonged prothrombin time: a case control study*. Br J Anaesthesia 2012; 109: 919–927.
29. Halmin M., Boström F., Brattström O. i wsp.: *Effect of plasma-to-RBC ratios in trauma patients: a cohort study with time-dependent data*. Crit Care Med 2013; 41(8): 1905–1914.
30. Hiippala S.T., Myllylä G.J., Vahtera E.M.: *Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates*. Anesth Analg 1995; 81: 360–365.
31. Holcomb J.B., del Junco D.J., Fox E.E. i wsp.: *The prospective, observational multicenter major trauma transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks*. JAMA Surg 2013; 148: 127–136.
32. Holcomb J.B., Fox E.E., Zhang X. i wsp.: *Cryoprecipitate use in the PROMMTT study*. J Trauma Acute Care Surg 2013; 75: S31–S39.
33. Holcomb J.B., Tilley B.C., Baraniuk S. i wsp.: *Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial*. JAMA 2015; 313(5): 471–482.
34. Holland L.L., Brooks P.: *Toward rational fresh frozen plasma transfusion*. Am J Clin Pathol 2006; 126: 133–139.



35. Innerhofer P., Fries D., Mittermayr M. i wsp.: *Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, open-label, randomized trial*. *Lancet Haematol* 2017; 4(6): e258–e271.
36. Kelly J.M., Callum J.L., Rizdi SB.: *1:1 – warranted or wasteful? Even where appropriate, high ratio transfusion protocols are costly: early transition to individualized care benefits patients and transfusion services*. *Expert Rev Hematol* 2013; 6(6): 631–633.
37. Khan S., Davenport R., Raza I. i wsp.: *Damage control resuscitation using blood component therapy in standard doses has a limited effect on coagulopathy during trauma hemorrhage*. *Intensive Care Med* 2015; 41(2): 239–247.
38. Klein A.A., Arnold P., Bingham R.M. i wsp.: *AAGB1 guidelines the use of blood components and their alternatives 2016*. *Anaesthesia* 2016; 71: 829–842.
39. Korsak J.: *Ostra utrata krwi i jej leczenie*. W: Korsak J., Łętowska M. (red.): *Transfuzjologia kliniczna*. α -medica press 2009.
40. Kovacs M.: *International normalised ratio and liver impairment*. *The Lancet* 2002; 359: 1695.
41. Kozek-Langenecker S.A., Afshari A., Albaladejo P. i wsp.: *Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology*. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30: 270–382.
42. Kujovich I.L.: *Hemostatic defects in stage liver disease*. *Crit Care Med* 2005; 21: 563–587.
43. Lacroix J., Tucci M., Karam O., Spinella P.C.: *Transfusion Medicine in the Pediatric Intensive Care Unit*. W: Fuhrman B.P., Zimmerman J.J.: *Pediatric Critical Care*. Elsevier 2017, edycja 5; 1295–1311.
44. Leese T., Holliday M., Walkins M. i wsp.: *A multicentre controlled trial of high-volume fresh frozen plasma therapy in prognostically severe acute pancreatitis*. *Ann R Coll Surg Engl* 2001; 73: 207–214.
45. Levi M.: *Current understanding of disseminated intravascular coagulation*. *Br J Haematol* 2004; 124: 567–576.
46. Martin R.C. 2nd, Jarnagin W.R., Fong Y. i wsp.: *The use of fresh frozen plasma after major hepatic resection for colorectal metastasis: is there a standard for transfusion?* *J Am Coll Surg* 2003; 196: 402–409.
47. McQuilten Z.K., Wood E.M., Bailey M. i wsp.: *Fibrinogen is an independent predictor of mortality in major trauma patients: a five-year statewide cohort study*. *Injury* 2017; 48(5): 1074–1081.
48. Matsushita T., Saito H.: *Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No, but they need a careful look*. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2066–2067.
49. Mueller M.M., Bomke B., Seifried E.: *Fresh frozen plasma in patients with disseminated intravascular coagulation or in patients with liver disease*. *Thromb Res* 2002; 107: S9–S17.
50. Müller M.C. i wsp.: *Transfusion of fresh-frozen plasma in critically ill patients with a coagulopathy before invasive procedures: a randomized clinical trial (CME)*. *Transfusion* 2015; 55: 26–30.

166

4. Przetaczanie osocza i krioprecypitatu



51. Murray N.A., Roberts I.A.G.: *Neonatal transfusion practice*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89: F101–107.
52. Nascimento B., Goodnough L.T., Levy J.H.: *Cryoprecipitate therapy*. Br J Anaesth 2014.
53. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 18 marca 2020 r. w sprawie wymagań dobrej praktyki przechowywania i wydawania krwi i jej składników dla banków krwi oraz badań z zakresu immunologii transfuzjologicznej wykonywanych w zakładach leczniczych podmiotów leczniczych innych niż regionalne centra, Wojskowe Centrum lub Centrum MSWiA (Dz. U. MZ z 2020 r. poz. 25).
54. O'Connell N.M.: *Factor XI deficiency*. Semin Hematol 2004; 41: 76–81.
55. Odame J.E., Chan A.K., WU J.K., Breakey V.R.: *Factor XIII deficiency management: a review of the literature*. Blood Coagul Fibrinolysis 2014; 25: 199–205.
56. Ortiz P., Mingo A., Lozano M. i wsp.: *Guide for transfusion of blood components*. Med Clin (Barc) 2005; 125: 389–396.
57. Osborn D.A., Evans N.: *Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants*. Cochrane Database Syst Rev 2004; 2: CD 002005.
58. Owens M.R., Sweeney J.D., Tahhan R.H., Fortkolt P.: *Influence of type of exchange fluid on survival in therapeutic apheresis for thrombotic thrombocytopenic purpura*. J Clin Apheresis 1995; 10: 178–182.
59. Ozier Y., Pessione F., Samain E. i wsp.: *Institution variability in transfusion practice for liver transplantation*. Anesth Analg 2003; 97: 671–679.
60. Perkins J.G., Cap A.P., Weiss B.M. i wsp.: *Massive transfusion and nonsurgical hemostatic agents*. Crit Care Med 2008; 36(Suppl): 325.
61. Ponschab M., Schochl H., Gabriel C.: *Hemostatic profile of reconstituted blood in a proposed 1:1:1 ratio of packed red blood cells, platelet concentrate and four different plasma preparations*. Anaesthesia 2015; 70(5): 528–536.
62. Rahe-Meyer N., Solomon C., Hanke A. i wsp.: *Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized, placebo-controlled trial*. Anesthesiology 2013; 118: 40–50.
63. Rohrer M.J., Natale A.M.: *Effect of hypothermia on the coagulation cascade*. Crit Care Med 1992; 20: 1402–1405.
64. Rourke C., Curry N., Khan S. i wsp.: *Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes*. J Thromb Haemost 2012; 10: 1342–1351.
65. Runkel S., Haubelt H., Hitzler W. i wsp.: *The quality of plasma collected by automated apheresis and of recovered plasma from leukodepleted whole blood*. Transfusion 2005; 45: 427–432.
66. Schiff J., Misra M., Rendon G. i wsp.: *Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients*. Surg Endosc 2005; 19: 1278–1281.

67. Schlimp C.J., Voelckel W., Inaba K. i wsp.: *Estimation of plasma fibrinogen levels based on hemoglobin basa excess and Injury Severity Score upon room admission*. Crit Care 2013; 17(4): R137.
68. Shaw R.E., Johnson C.K., Ferrari G. i wsp.: *Blood transfusion in cardiac surgery does increase the risk of 5-year mortality: results from a contemporary series of 1714 propensity-matched patients*. Transfusion 2014; 54: 1106–1113.
69. Sorensen B., Bevan D.H.: *A critical evaluation of cryoprecipitate for replacement of fibrinogen*. Br J Haematol 2010; 149: 834–843.
70. Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V. i wsp.: *Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline*. Crit Care 2013; 17: R76.
71. Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V. i wsp.: *The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma*. Crit Care 2019, edycja 5; 23: 98.
72. Spahn DR., Rossaint R.: *Coagulopathy and blood component transfusion in trauma*. Br J Anaesth 2005; 95: 130.
73. Stanworth S.J.: *The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy*. Hematology Am Soc Hematol Edu Program 2007; 179–189.
74. Stanworth S.J., Brunskill S.J., Hyde C.J. i wsp.: *Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials*. Br J Haematol 2004; 126: 139–152.
75. Stanworth S.J., Brunskill S.J., Hyde C.J. i wsp.: *Appraisal of the evidence for the clinical use of FFP and plasma fractions*. Best Pract Res Clin Haematol 2006; 19: 67–82.
76. Theodolou A., Berryman J., Nathwani A., Scully M.: *Comparison of cryoprecipitate with fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogenaemia*. Trasfus Apher Sci 2012; 46: 159–162.
77. Tripodi G., Autoncecchi S., Fanetti G. i wsp.: *Recommendation on transfusion therapy in neonatology*. Blood Transfus 2006; 4: 158–180.
78. Youssef W.I., Salazar F., Dasarathy S. i wsp.: *Role of fresh plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study*. Am J Gastroenterol 2003; 98: 1391–1394.
79. Williamson L.M.: *Correcting haemostasis*. Vox Sang 2004; 87(Suppl 1): S51–S57.

5. Przetaczanie koncentratu krwinek białych

5.1. Przetaczanie koncentratu granulocytarnego

5.1.1. Funkcje fizjologiczne granulocytów i cel przetoczenia koncentratu

Granulocyty podzielone stanowią pierwszą linię obrony organizmu przed chorobotwórczymi bakteriami i grzybami. Koncentrat granulocytarny (KG) zawiera przede wszystkim granulocyty obojętnochłonne, które decydują o ich leczniczych właściwościach. Neutrofile powstają w szpiku kostnym z multipotencjalnych komórek macierzystych. Szpik wytwarza ok. 2×10^9 /kg mc. neutrofilów w ciągu doby. W trakcie zakażenia produkcja wzrasta do 10 razy. Neutrofile przebywają w krążeniu 1 dzień. W tkankach żyją 1–2 dni.

Główną fizjologiczną czynnością granulocytów jest zwalczanie drobnoustrojów. Ochronna i zabójcza rola granulocytów w zwalczaniu patogenów wywołujących zakażenia spełnia się poprzez ich trzy główne czynności:

- krążenie we krwi i migrację do ognisk zapalnych;
- chemotaksję;
- zabijanie i eliminację mikroorganizmów.

Granulocyty przebywają we krwi obwodowej około jednego dnia i w tym czasie mogą bezpośrednio fagocytować mikroorganizmy obecne we krwi lub dokonują migracji poza naczynia do tkanek zakażonych bakteriami lub grzybami. Przezśródbłonkowa migracja granulocytów odbywa się dzięki adhezji do śródbłonka. Proces ten jest możliwy dzięki aktywacji komórek śródbłonka zachodzącej pod wpływem wytwarzanych miejscowo takich czynników, jak IL-1, TNF, IFN i bakteryjny LPS. Prowadzi to do ekspresji na komórkach śródbłonka molekuł adhezyjnych (CD62P, CD62-E), które łączą się z cząstkami adhezyjnymi na granulocytach. Sprzyjają temu inne cytokiny, komplement i czynniki pochodzące z bakterii, prowadząc w końcu do nasilenia ekspresji takich cząsteczek adhezyjnych jak LFA-1 i Mac-1 (integryny) na błonie granulocytów i silnego związania tych komórek ze śródbłonkiem [2].

W wyniku oddziaływania czynników chemotaktycznych i innych cząsteczek adhezyjnych dochodzi do przenikania granulocytów (przez komórki śródbłonka albo przerwy między nimi) do przestrzeni pozanaczyniowej, gdzie obecne są drobnoustroje.

169

Wędrowka granulocyty w kierunku drobnoustroju jest możliwa dzięki gradientowi stężeń czynników chemotaktycznych, które są najwyższe w pobliżu patogenów. Kiedy granulocyt znajdzie się poza śródbłonkiem, chemotaksyny wiążą się ze specyficznymi receptorami na jego powierzchni. W mechanizmie aktywacji granulocytów istotną rolę odgrywa proces tworzenia leukotrienu B₄ i wzrost śródkomórkowego stężenia wapnia. Fizyczne przesuwanie się granulocytów do mikroorganizmu w toku chemotaksji zależy od sprawnego cytoszkieletu komórki oraz zaopatrzenia jej w ATP.

Trzeci element czynności granulocytów, czyli zabijanie mikroorganizmów, obejmuje powiązanie opłaszczonych immunoglobulinami i komplemtem bakterii z receptorami na powierzchni granulocyty. Następnie błona komórki granulocyty zagłębia się i otacza patogen aż do całkowitego jej zamknięcia. W ten sposób tworzy się tzw. fagosom – forma wewnątrzkomórkowego pęcherzyka, zawierającego obecny w nim patogen i dołączone ziarnistości lizosomalne (fagolizom).

Mechanizmami mikrobójczymi granulocytów są szlaki tlenowe i beztlenowe. Tlenowe – obejmują tworzenie anionu nadtlenkowego, nadtlenku wodoru, rodników hydroksylowych i kwasu hypochlorowego. Mechanizmy beztlenowe są zapoczątkowywane uwolnieniem zawartości lizozomów (lizozymu, defenzyny, katepsyny, elastazy, kolagenazy, fosfolipazy), które „paraliżują” metabolizm patogenów lub uniemożliwiają ich podział.

Stwierdzono bezpośrednią zależność pomiędzy spadkiem liczby granulocytów we krwi poniżej $1 \times 10^9/l$ i czasem trwania tego spadku a ryzykiem zakażenia [3, 5, 12]. Ryzyko i specyfika neutropenii zostały przedstawione w tabeli 5.1.

Tabela 5.1. Neutropenia – ryzyko i specyfika zakażenia

NEUTROPENIA A RYZYKO ZAKAŻENIA	
Głębokość neutropenii	
Ryzyko	Liczba granulocytów podzielonych $\times 10^9/l$
Początek ryzyka	Od < 1
Duże ryzyko	$< 0,5$
Bardzo duże ryzyko	$< 0,1$
Czas trwania neutropenii	
Ryzyko	Czas trwania neutropenii $< 1 \times 10^9/l$ [dni]
Mate ryzyko	< 7

170

5. Przetaczanie koncentratu krwinek białych

Tabela 5.1. cd.

Duże ryzyko	7–14
Bardzo duże ryzyko	> 14
SPECYFIKA ZAKAŻEŃ W NEUTROPENII	
<ul style="list-style-type: none">• U powyżej 20% chorych zakażonych przy neutropenii poniżej $0,1 \times 10^9/l$ rozwija się posocznica• 80% infekcji neutropenicznych jest wywołanych przez endogenne drobnoustroje• Przyczyną 70% zakażeń są bakterie• Najczęstsze lokalizacje zakażeń neutropenicznych: układ oddechowy, pokarmowy, skóra, cewniki• Objawy kliniczne zakażenia mogą być minimalne• Najczęściej występującym objawem zakażenia u pacjenta z neutropenią jest gorączka• Gorączka – wzrost temperatury mierzonej w jamie ustnej $> 38,3^{\circ}C$ w przypadku jednokrotnego pomiaru lub $> 38^{\circ}C$ utrzymujący się przynajmniej przez jedną godzinę	

Wykazano przy tym w badaniach eksperymentalnych, że przetaczanie KG w połączeniu z antybiotykoterapią może zwiększyć szansę na przeżycie zakażenia o potencjalnie śmiertelnym przebiegu [12]. Wprowadzenie w drugiej połowie XX wieku koncentratu granulocytarnego do leczenia ciężkich zakażeń u chorych z przedłużającą się neutropenią lub zaburzeniami funkcji granulocytów miało zatem istotne podstawy teoretyczne. Mimo licznych badań i obserwacji klinicznych zasadność i wskazania do przetaczania KG pozostają przedmiotem kontrowersji. Możliwości leczenia gorączki neutropenicznej oraz szanse stosowanej antybiotykoterapii przedstawiono w tabelach 5.2 i 5.3.

Tabela 5.2. Leczenie gorączki neutropenicznej

<ul style="list-style-type: none">• Antybiotykoterapia• Leki przeciwgrzybicze• Czynniki wzrostu dla kolonii granulocytarnych [G-CSF]• Preparaty immunoglobulin• Koncentrat granulocytarny

Tabela 5.3. Szanse antybiotykoterapii w leczeniu gorączki neutropenicznej

<ul style="list-style-type: none">• Wzrastają przy wzroście liczby granulocytów, maleją przy bakteriemii• Są mniejsze przy neutropenii u chorego z nowotworem niepoddającym się leczeniu• Są mniejsze przy neutropenii w początkowej fazie leczenia choroby nowotworowej (zwłaszcza układu krwiotwórczego)
--

5.1.2. Charakterystyka składnika i jego kryteria jakościowe

Koncentrat granulocytarny zawiera zawieszony w osoczu granulocyty ($\geq 1,2 \times 10^{10}$), a ponadto różną liczbę pozostałych krwinek białych, w tym limfocytów, krwinek

czerwonych (nawet do 2×10^{10}), oraz $3-7 \times 10^{11}$ krwinek płytkowych. Komórki mononuklearne obecne w koncentracji mogą odgrywać pewną rolę przeciwzapalną, a duża liczba krwinek płytkowych może łagodzić objawy współistniejącej małopłytkowości [14].

Pomijając przypadki stosowania, przede wszystkim u noworodków, granulocytów otrzymanych z kożuszków leukocytnych, podstawową metodą pozyskiwania koncentratu granulocytarnego jest afereza przy użyciu separatorów komórkowych (określana również jako leukaferesa). Afereza polega na rozdzielaniu składników krwi metodą wirowania, wykorzystującą różnice ich gęstości i różne szybkości sedimentacji w polu siłowym wytwarzanym przez wirówkę [1].

Granulocyty pozyskiwane metodą leukocytoferazy mają prawidłową aktywność ochronną, bakteriobójczą i niezaburzony czas przeżycia w krążeniu, czyli ok. 1 dnia [1, 14]. Koncentrat granulocytarny zawieszony w autologicznym osoczu i cytrynianowym antykoagulancie jest przechowywany bez wstrząsania w temperaturze pokojowej [14]. Optymalne pH powinno wynosić 7-7,7 [1].

Obowiązkowe napromieniowanie koncentratu granulocytarnego przed przechowywaniem nie pogarsza jego funkcji [15]. Granulocyty zachowują funkcje przez 24 godziny, dopiero po tym czasie następuje stopniowe ich upośledzenie, rozpoczynając od chemotaksji, a później zdolności bakteriobójczych.

W celu zapewnienia wystarczającej liczby granulocytów w preparacie w czasie aferezy dodatkowo stosuje się: związki wielkocząsteczkowe przyspieszające sedimentację krwinek czerwonych, najczęściej 6% roztwory skrobi hydroksyetylowanej (*Hydroxyethyl Starch*, HES), rzadziej 6% roztwór dekstranu; stymulację dawców glikokortykosteroidami (deksametazon, prednizon) i czynnikiem pobudzającym wzrost kolonii granulocytów (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*, G-CSF). Zawartość granulocytów uzyskanych w koncentracji wynosi nawet ponad 10^{11} komórek. Przy liczbie komórek $> 5 \times 10^{10}$ należy koncentrat przetoczyć jak najszybciej po otrzymaniu [14].

5.1.3. Metody otrzymywania granulocytów do przetoczenia

Optymalną metodą pozyskiwania większej liczby granulocytów w preparacie jest stymulacja dawcy poprzez podanie doustnie 60 mg prednizonu lub 8 mg deksametazonu oraz od 300 do 480 μg G-CSF podskórnym na 12 godzin przed rozpoczęciem leukocytaferazy. Dopuszcza się wahania w czasie wykonania leukocytaferazy między 8 a 16 godzinami od podania czynników stymulujących.

172

5. Przetaczanie koncentratu krwinek białych

Na ogół G-CSF jest dobrze tolerowany; mogą wystąpić przemijające bóle kostno-mięśniowe, uczucie zmęczenia, ból głowy, gorączka. Nie odnotowano dotychczas poważnych odległych działań niepożądanych, jednak dane na temat następstw stosowania G-CSF u zdrowych osób są nieliczne, zaleca się zatem zachowanie ostrożności. Ryzyko powikłań u dawcy związane jest także ze stosowaniem glikokortykosteroidów i związków wielkocząsteczkowych, a także z samą techniką zabiegu aferezy.

Podanie dawcy leków w celu uzyskania koncentratu granulocytarnego wymaga zgody komisji bioetycznej.

Podczas wykonywania zabiegu leukocytoferozy należy używać środka przyspieszającego sedymentację krwinek czerwonych (np. HES) i opracować ok. 10 litrów krwi przy ciągłym przepływie. Stosunek preparatu HES do krwi opracowanej w czasie zabiegu powinien wynosić 1 : 13. Uzyskany koncentrat zawiera zwykle $1,5\text{--}25 \times 10^{10}$ granulocytów po stymulacji samym deksametazonem i $4\text{--}8 \times 10^{10}$ przy wykorzystaniu G-CSF [2]. Przy liczbie komórek $> 5 \times 10^{10}/l$ należy koncentrat przetoczyć jak najszybciej po otrzymaniu.

5.1.4. Zasady przetaczania i dawka składnika

1. Koncentrat granulocytarny należy przetaczać bez zbędnej zwłoki po jego otrzymaniu, najpóźniej 6–8 godzin po zakończeniu zabiegu aferezy. Termin ważności koncentratu wynosi 24 godziny [14].
2. Należy zachować zgodność w układzie ABO i RhD dawcy i biorcy oraz przeprowadzić próbę zgodności serologicznej [14]. Koncentrat, zależnie od rodzaju stosowanego separatora komórkowego, zawiera nie mniej niż $1,2 \times 10^{10}$ granulocytów i jest zawieszony w 200–400 ml osocza, zawiera także 10–30 ml krwinek czerwonych oraz około $1\text{--}6 \times 10^{11}$ płytek krwi.
3. Koncentrat należy przetoczyć choremu przez standardowy filtr $170 \mu\text{m}$ w ciągu 1–2 godzin.
4. Składnik przed podaniem należy napromieniować dawką 25–50 Gy w celu profilaktyki poprzetoczeniowej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (*Transfusion Associated Graft versus Host Disease*, TA-GvHD).
5. Zaleca się podawanie koncentratu granulocytarnego CMV ujemnego dla CMV ujemnych biorców.
6. Koncentrat granulocytarny powinien być podawany co najmniej raz dziennie, aż do uzyskania oczekiwanego efektu klinicznego (co najmniej ustąpienia gorączki

173

lub innych objawów zakażenia) albo uzyskania wzrostu liczby granulocytów wynikającego z własnej produkcji.

7. Dawka terapeutyczna koncentratu granulocytarnego dla dorosłych i dzieci wynosi od $1,5$ do 3×10^8 granulocytów/kg mc., dla noworodków – powyżej 1×10^9 granulocytów/kg mc. Dorosły chory powinien otrzymać $> 1 \times 10^{10}$ granulocytów, a noworodek z posocznicą $> 0,5 \times 10^9$ granulocytów/kg mc. [2, 3, 5, 13, 16].
8. Wzrost liczby granulocytów w 2–4 godziny po przetoczeniu mniejszy niż $500/\mu\text{l}$ należy ocenić jako niesatysfakcjonujący i nierokujący poprawy. Może być spowodowany aloimmunizacją chorego [3, 6, 11]. Skuteczność kliniczna stosowania koncentratu wynosi 35–80%.
9. Kobiety RhD ujemne w wieku rozrodczym powinny otrzymywać koncentrat RhD ujemny oraz bez obecnego antygeny K. W przypadku braku koncentratu RhD ujemnego i konieczności przetoczenia składnika RhD dodatniego należy profilaktycznie podać immunoglobulinę anti-D w dawce nie niższej niż $300 \mu\text{g}$ ($20 \mu\text{g}$ immunoglobuliny anti-D na 1 ml przetoczonych krwinek czerwonych RhD dodatnich).

5.1.5. Wpływ przechowywania na funkcje granulocytów

Koncentrat granulocytarny, ze względu na skłonność granulocytów obojętnochłonnych do lizy, nie powinien być długo przechowywany. Składnik można do 24 godzin przechowywać w temperaturze pokojowej. W ocenie skuteczności poprzetoczeniowej należy uwzględnić pewne zmiany w funkcji komórek:

- przechowywanie w $4\text{--}6^\circ\text{C}$ zwiększa adhezję granulocytów i przyspiesza ich sekwestrację w płucach;
- poszczególne aspekty funkcji hemostatycznych mogą ulegać pogorszeniu w nieco różniącym się stopniu (stężenie ATP, proces glikolizy, glikogenolizy, przemiana pirogronianu, zmiany pH, synteza leukotrienu B_4 [LTB_4]; ekspresja receptorów adhezyjnych, stężenie chemotaksyn) i ostateczny stopień dysfunkcji jest wypadkową wzajemnych powiązań tych czynników;
- granulocyty pozyskiwane przy zastosowaniu G-CSF mają dłuższy czas przeżycia w krążeniu dzięki zahamowaniu apoptozy i dlatego są lepiej tolerowane i efektywniejsze niż otrzymywane po stymulacji glikokortykosteroidami;
- degradacja białek wewnątrzkomórkowych, enzymów glikolitycznych i zmiany białek błonowych mogą powodować wahania stężeń ATP i zwiększoną adhezję;

174

5. Przetaczanie koncentratu krwinek białych

- zmiany w stężeniu jonów wodorowych w koncentracie granulocytarnym o dużym stężeniu komórek upośledzają czynność granulocytów.

5.1.6. Wskazania do przetoczeń koncentratu granulocytarnego

Zasadność i bezpieczeństwo klinicznego stosowania koncentratu granulocytarnego są przedmiotem dyskusji. Sytuację komplikuje brak powszechnie akceptowanych kryteriów oceny skuteczności przetoczeń granulocytów. W przeciwieństwie do krwinek czerwonych czy płytek krwi granulocyty pełnią swoje podstawowe funkcje poza łożyskiem naczyniowym, migrując z niego do ognisk zapalnych. Liczba granulocytów we krwi po przetoczeniu nie musi się zatem bezpośrednio przekładać na ocenę jego skuteczności. Ocena ta ma w wielu przypadkach charakter subiektywny i opiera się na indywidualnej ocenie lekarza. Badania kontrolowane są stosunkowo nie-liczne, a ich wyniki obarczone błędami i trudne do porównania, między innymi ze względu na [4, 5, 7, 10, 12]:

- niejednolite jakościowo i ilościowo metody pobierania granulocytów w poszczególnych ośrodkach;
- niedostateczną liczbę granulocytów w większości przetaczanych koncentratów;
- jednoczesne stosowanie innych leków, niejednokrotnie zmienianych w trakcie trwania badania;
- trudności w doborze grupy kontrolnej;
- małą liczbę pacjentów opisanych w poszczególnych badaniach;
- niemożność łączenia danych ze względu na duże różnice między ośrodkami prowadzącymi badania.

Z powodu braku konsensusu w odniesieniu do wskazań do stosowania koncentratu granulocytarnego nie można sformułować zaleceń z określeniem siły dowodu. Zespół ekspertów uznał, że przedstawi jedynie wnioski z opublikowanych przeglądów systematycznych.

5.1.6.1. Wskazania profilaktyczne do przetoczeń koncentratu granulocytarnego

Profilaktyczne stosowanie KG, potencjalnie korzystne i początkowo budzące duże zainteresowanie, nadal rodzi wiele wątpliwości. W 2009 roku opublikowano przegląd systematyczny Cochrane Collaboration poświęcony profilaktycznemu stosowaniu KG w celu zapobiegania zakażeniom u pacjentów z neutropenią lub dysfunkcją granu-

175

locytów, zawierający metaanalizę 10 kontrolowanych badań randomizowanych [5]. Większość badań pochodziła jednak sprzed 20 i więcej lat, a opisane schematy przetoczeń, metody diagnostyki zakażeń i otrzymywania granulocytów były bardzo zróżnicowane. Liczba przetaczanych granulocytów zaś w większości przypadków była niedostateczna według aktualnych kryteriów. W analizie wykazano, że ryzyko śmierci z powodu zakażenia było nieco niższe u chorych otrzymujących przetoczenia przynajmniej 1×10^{10} granulocytów, nie stwierdzono jednak wpływu przetoczeń na ogólne wskaźniki śmiertelności [5].

Jak uznano, bez dodatkowych, dobrze zaplanowanych kontrolowanych badań klinicznych nie ma obecnie podstaw do sformułowania zaleceń dotyczących rutynowego stosowania profilaktycznych przetoczeń koncentratu granulocytarnego.

5.1.6.2. Wskazania lecznicze do przetoczeń koncentratu granulocytarnego

W praktyce klinicznej KG stosuje się obecnie najczęściej u chorych z agranulocytozą po leczeniu cytostatycznym w przebiegu zakażeń zagrażających życiu, opornych na celowaną antybiotykoterapię, jak również u chorych z udokumentowaną dysfunkcją granulocytów (np. z przewlekłą chorobą ziarniniakową). Przydatności koncentratu granulocytarnego w przypadku zakażeń u chorych z neutropenią lub zaburzeniami funkcji granulocytów poświęcono przegląd systematyczny z 2010 roku, zawierający metaanalizę 8 kontrolowanych badań randomizowanych [4]. Badania te były zróżnicowane pod względem metody otrzymywania granulocytów, doboru dawców, stosowanego schematu przetoczeń, a nawet definicji neutropenii i zakażeń, w których stosowano KG. Analizowane badania nie dostarczyły podstaw do definitywnego sformułowania zaleceń przemawiających za ani przeciw leczniczemu przetoczeniu koncentratu u pacjentów z neutropenią, wliczając w to ich najczęstsze zastosowania u chorych z agranulocytozą, będącą następstwem chemioterapii. W celu ustalenia wiążących wskazań konieczne byłoby przeprowadzenie dobrze zaplanowanych badań prospektywnych, przy czym liczba granulocytów w koncentracie przetaczanym osobom dorosłym powinna wynosić przynajmniej 1×10^{10} . Przetoczenia koncentratu granulocytarnego stosuje się również u noworodków z posocznicą i neutropenią spowodowaną wyczerpaniem rezerwowej puli granulocytów w szpiku [9, 10]. Noworodki, a zwłaszcza wcześniaki, ze względu na niedojrzałość układu granulopoezy, są szczególnie podatne na wystąpienie neutropenii i zwiększenie śmiertelności związanej z posocznicą.

176

5. Przetaczanie koncentratu krwinek białych

Zastosowaniu KG w takich przypadkach poświęcono kolejną metaanalizę, do której zakwalifikowano 4 kontrolowane badania randomizowane [10]. Wszyscy badani pacjenci otrzymywali antybiotyki oraz dodatkowo przetoczenia granulocytów albo (w grupach kontrolnych) placebo lub dożylnie immunoglobuliny. Wyniki analizy uznano za nieprzekonujące i stwierdzono potrzebę dalszych badań dotyczących stosowania granulocytów u noworodków z posocznicą i neutropenią. Jak wynika z przedstawionych rezultatów badań, przetaczanie nie jest postępowaniem standardowym w leczeniu zakażeń towarzyszących neutropenii i zaburzeniom odporności [10].

Decyzję o rozpoczęciu leczniczych przetoczeń koncentratu granulocytarnego należy podejmować indywidualnie [8]:

a. u chorych z:

- neutropenią $< 0,5 \times 10^9/l$
i
- obecnością zakażenia zagrażającego życiu: bakteryjnego lub grzybiczego opornego na dotychczasową terapię
i
- rokujących poprawę i powrót funkcji szpiku kostnego;

b. u noworodków z posocznicą, zwłaszcza mających $< 3 \times 10^9/l$ granulocytów (wysoki wskaźnik śmiertelności w tej grupie);

c. w przypadku nawracających zakażeń u chorych z niektórymi wrodzonymi zaburzeniami czynności granulocytów, takimi jak: przewlekła choroba ziarniniakowa lub niedobór adhezji leukocytów (u tych chorych jest większe ryzyko aloimmunizacji).

5.1.7. Przeciwwskazania do przetoczenia koncentratu granulocytarnego

Przetaczanie koncentratu granulocytarnego jest przeciwwskazane u chorych, którzy nie rokują odnowy granulopoezy w szpiku. Innym przeciwwskazaniem jest jednoczasowe leczenie zakażeń grzybiczych amfoterycyną B [2, 15]. U chorych należy zachować przynajmniej kilkugodzinny odstęp między przetoczeniem koncentratu granulocytarnego a podaniem amfoterycyny B [2]. Względny przeciwwskazaniem jest wystąpienie objawów wskazujących na ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI). Natomiast gorączka nie stanowi przeciwwskazania do przetoczenia koncentratu granulocytarnego [6, 11, 16, 17].

177

5.1.8. Oporność na przetaczanie koncentratu granulocytarnego

Oporność na przetaczanie koncentratu granulocytarnego definiowana jest jako powtarzający się brak wystarczającego wzrostu liczby granulocytów po przetoczeniu koncentratu. Na powstanie oporności może mieć wpływ m.in. wysoka gorączka, posocznica, splenomegalia i stosowane leczenie antybiotykami. U chorych po licznych przetoczeniach składników krwi i wieloródek oporność może wynikać z aloimmunizacji przeciw antygenom z układu HLA klasy I lub przeciw antygenom specyficznym dla granulocytów. Częstość wytworzenia przeciwciał przeciwko antygenom na leukocytach waha się między 20–30% w przypadku neutropenii jatrogennej aż do 80% u chorych z niedokrwistością aplastyczną i przewlekłą chorobą ziarniniakową. U pacjentów, u których przeciwciała zostały zidentyfikowane, należy przetaczać koncentrat granulocytarny zgodny w układzie HLA i/lub z antygenami granulocytowymi.

Opis przypadku

W 2003 roku u pacjenta rozpoznano przewlekłą białaczkę limfocytową. Przez długi czas chory był leczony chlorambucilem – 29 kursów, potem otrzymał 6 kursów chemioterapii: R-FC. Po takim leczeniu osiągnął całkowitą remisję, która utrzymywała się do końca 2009 roku. W styczniu roku 2010 stwierdzono progresję choroby. Podano pierwszy kurs FC, po którym nastąpiła dalsza progresja wielkości węzłów chłonnych.

W obliczu podejrzenia transformacji Richtera wykonano badanie cytometryczne krwi obwodowej oraz bioptatu węzłów chłonnych, ale nie potwierdzono takiego rozpoznania.

Stwierdzono natomiast w badaniu cytogenetycznym niekorzystnie rokujący del(17p).

Chorego zakwalifikowano do kolejnego rzutu leczenia R-CHOP. Po leczeniu kursami R-CHOP pacjent osiągnął częściową remisję.

Biorąc pod uwagę występowanie źle rokującej mutacji i dotychczasowy przebieg choroby (brak ibrutynibu), chory został zakwalifikowany do alotransplantacji od zgodnego w układzie HLA dawcy spokrewnionego (siostry). Źródło krwiotwórczych komórek macierzystych: krew obwodowa; liczba podanych krwiotwórczych komórek macierzystych: $5,47 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+; kondycjonowanie: alemtuzumab + kładrybina + cyklofosamid + melfalan.

178

5. Przetaczanie koncentratu krwinek białych

W 16. dobie po podaniu przeszczepu obserwowano brak cech odnowy układu krwiotwórczego. W badaniu tomografią komputerową klatki piersiowej i jamy brzusznej stwierdzono masywne zagęszczenia mięsiste w segmentach tylnopodstawnych obydwu płuc. Jama osierdzia i jamy opłucnej bez płynu. Uogólniona limfadenopatia. Największe węzły chłonne: oskrzelowo-płucne po stronie prawej o wymiarach 24 × 15 mm, łędźwiowe o wymiarach 16 × 18 mm, trzewne (w rozwidleniu pnia trzewnego średnicy 15 mm, pachowe wszystkich grup średnicy do 20 mm. Uwapniony złóg średnicy 19 mm w szyi pęcherzyka żółciowego. Poza tym narządy jamy brzusznej bez zmian. Bez wolnego płynu w jamie otrzewnej.

Posiewy krwi: tylko raz wyhodowano *Streptococcus viridans* wrażliwy na erytromycynę, klindamycynę, penicylinę. Pozostałe wielokrotne posiewy krwi były jałowe. Wymaz z odbytu na „patogeny alarmowe”: nie wyhodowano. Grzyby: +/- (posiewy, galaktomannan, mannan).

W leczeniu stosowano: flukonazol, acyklowir, biseptol, G-CSF, wankomycynę, metronidazol, cefepim, kolistin, linezolid, gentamycynę, liposomalną postać amfoterycyny B, worikonazol, foskarnet, immunoglobuliny.

Z uwagi na utrzymujące się stany gorączkowe i brak poprawy po leczeniu przeciwzapalnym jak wyżej – do leczenia dołączono koncentrat granulocytarny. Łącznie podano 10 jednostek preparatu.

Uzyskano przyjęcie się przeszczepu, ustąpienie zmian zapalnych w tkance płucnej, w stanie dobrym wypisano pacjenta w +56. dobie po podaniu przeszczepu. Reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem koncentratu granulocytarnego nie obserwowano.

Komentarz

Dopiero zastosowanie koncentratu granulocytarnego (KG) łącznie z innymi lekami przeciwzapalnymi pozwoliło opanować zakażenie u chorego poddanego procedurze przeszczepienia alogenicznych komórek macierzystych krwiotworzenia. Użycie KG umożliwiło przyjęcie się przeszczepu, a następnie opanowanie choroby nowotworowej i wydłużenie życia pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Cancelas J.A., Padmanabhan A., Le T.: *Spectra Optia granulocyte apheresis collections result in higher collection efficiency of viable, functional neutrophils in randomized, crossover, multicenter trial.* Transfusion 2015; 55: 748–755.

2. Klein H.G.: *Granulocyte transfusion therapy*. Semin Hematol 1996; 33: 359–368.
3. Lee S.N., Hu Y., Eom H.S. i wsp.: *Analysis of granulocyte transfusions in patients with infections and neutropenia: a single center experience*. Korean J Blood Transfus 2016; 27: 247–256.
4. Martín A., Soler-Palacin P., Español T. i wsp.: *Spanish Paediatric Infectious Diseases Society consensus document on the treatment of fungal infections based on the immune response*. An Pediatr (Barc) 2010; 73: 362, E1–E8.
5. Massey E., Paulus U., Doree C. i wsp.: *Granulocyte transfusions for preventing infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction*. Cochrane Database Syst Rev 2009; 21: CD005341.
6. McCullough J.: *Alloimmunization and granulocyte transfusion: a new study confirms old lessons*. Transfusion 2011; 51: 1128–1130.
7. Netelenbos T., Massey E., de Wreede L.C. i wsp.: *Therapeutic granulocyte transfusions: neutropenic patients with acute leukemia continue to need them — why are definitive evidence based practice guidelines elusive?* Transfusion 2019; 59: 160–168.
8. Nguyen T.M., Scholl K., Idler I. i wsp.: *Granulocyte transfusions – bridging to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Leukemia & Lymphoma.
9. Nikolajeva O., Mijovic A., Dess D. i wsp.: *Single-donor granulocyte transfusions for improving the outcome of high-risk pediatric patients with known bacterial and fungal infections undergoing stem cell transplantation: a 10-year single-center experience*. Bone Marrow Transplant 2015; 50: 846–849.
10. Pammi M., Brocklehurst P.: *Granulocyte transfusions for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropenia*. Cochrane Database Syst Rev 2011; 5: CD003956.
11. Schönbacher M., Heinzl M.W., Dauber E.M. i wsp.: *Granulocyte-reactive antibodies are associated with red blood cell alloimmunization*. Vox Sang 2014; 107: 200–203.
12. Stanworth S.J., Massey E., Hyde C. i wsp.: *Granulocyte transfusions for treating infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction*. Cochrane Database Syst Rev 2005; 20: CD005339.
13. Strauss R.G.: *Role of granulocyte/neutrophil transfusions for haematology/oncology patients in modern era*. Br J Haematol 2012; 158: 299–306.
14. Uhrynowska M., Rosiek A.: *Zasady przetaczania granulocytów*. W: Robak T., Warzocha K. (red.): *Hematologia*. Via Medica, Gdańsk 2016; 293–299.
15. Uppuluri R., Ramachandrakurup S., Vaidhyanathan L. i wsp.: *Changing Trends in the Use of Granulocyte Transfusions in Neutropenic Children with Sepsis in India*. Indian J Hematol Blood Transfus 2017; 33: 207–210.

16. Weingarten C., Pliez S., Tschiedel E. i wsp.: *Granulocyte transfusions in critically ill children with prolonged neutropenia: side effects and survival rates from a single-center analysis*. *European Journal of Pediatrics* 2016; 175: 1361–1369.
17. West K.A., Gea-Banacloche J., Stroncek D. i Kadri S.S.: *Granulocyte transfusions in the management of invasive fungal infections*. *Brit J Haematol* 2017; 177: 357–374.

5.2. Przetaczanie koncentratu limfocytarnego

Przetaczanie dojrzałych limfocytów T dawcy (*Donor Leukocyte Infusion, DLI*) jest stosowane dla zapobiegania lub leczenia potransplantacyjnej choroby resztkowej lub nawrotu choroby [1, 3, 4]. O ile wczesne podanie (do 3. miesiąca po transplantacji) nawet niewielkiej liczby komórek może spowodować ciężką chorobę GvH, to podanie późniejsze, nawet w dawkach $1-5 \times 10^6/\text{kg}$ mc. może być cennym postępowaniem terapeutycznym z niewielką reakcją GvHD [6]. Limfocyty te mają szerokie spektrum aloreaktywnych komórek, które mogą odegrać rolę w zwalczaniu resztkowych komórek białaczkowych [3, 8].

Wskazaniem do DLI są nowotwory wolno rozwijające się oraz fakt posiadania przez komórki nowotworowe fenotypu komórek zdolnych do prezentowania antygeny (APC). Ma to miejsce w przypadku przewlekłej fazy białaczki szpikowej (*Chronic Myeloid Leukemia, CML*) oraz szpiczaka plazmocytozy (*Multiple Myeloma, MM*) i przewlekłej białaczki limfatycznej (*Chronic Lymphoblastic Leukemia, CLL*). Szczegóły dotyczące liczby przetoczonych komórek w ramach procedury DLI określone są dla ośrodków transplantacyjnych przez regulacje Europejskiego Towarzystwa Transplantacji Szpiku.

5.2.1. Czas, dawkowanie i częstotliwość przetaczania koncentratu limfocytarnego

Wskazaniem do DLI w celu zapobiegania jawnemu nawrotowi hematologicznemu są dwie sytuacje: przetaczanie profilaktyczne i tzw. wyprzedzające przetaczanie koncentratu limfocytarnego. Ponadto DLI mogą być stosowane w kontekście jawnych nawrotów [9, 11].

5.2.1.1. Profilaktyczne przetaczanie koncentratu limfocytarnego

Profilaktyczne DLI jest stosowane u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, ale na etapie, gdy nie ma dowodów na obecność choroby podstawowej. Zazwyczaj profilaktyczne DLI podaje się począwszy od dnia +90. lub +100. po HSCT – pod warunkiem,

181

że pacjent nie otrzymuje leczenia immunosupresyjnego i nie występuje GvHD przez około 1 miesiąc (po odstawieniu ww. terapii). Dawki CD3+ zastosowane w pierwszym wlewie zależą od rodzaju dawcy oraz czasu od podania przeszczepu i wahają się między $1 \times 10^5/\text{kg}$ mc. pacjenta a $1 \times 10^6/\text{kg}$ mc. [10]. W przypadku braku GvHD większość grup badawczych podawała profilaktycznie DLI jako pojedynczą dawkę, ale spotyka się również powtarzające się DLI.

5.2.1.2. Wyprzedzające przetaczanie koncentratu limfocytarnego

DLI podaje się prewencyjnie, tj. w przypadku utrzymującej się minimalnej choroby resztkowej (*Minimal Residual Disease*, MRD) lub gdy obserwuje się pierwsze oznaki nawrotu, takie jak dodatni wynik MRD lub malejący chimeryzm dawcy. W celu redukcji/negatywizacji MRD stosuje się te same początkowe dawki komórkowe co w przypadku profilaktycznego DLI, a następnie powtarzane DLI w odstępach co 4–12 tygodni, zwiększając dawki komórkowe od 5 do 10 razy przy każdym wlewie w stosunku do poprzedniego podania [2, 9, 11]. Alternatywnie w sytuacji prewencyjnej stosuje się 5 do 10 razy wyższe początkowe dawki komórek w porównaniu z postępowaniem profilaktycznym. Można podać w sumie 3 do 4 DLI, a kolejne przetoczenia są najczęściej pobierane z tej samej procedury aferezy co pierwsza, ale zamrażane w uprzednio zaplanowanych dawkach. Wystąpienie GvHD po DLI stanowi przeciwwskazanie do kontynuacji przetoczeń koncentratu limfocytarnego [11].

5.2.1.3. Przetoczenia limfocytów w przypadku nawrotów choroby

W przypadku nawrotów jawnych obowiązkowa jest kombinacja DLI z chemioterapią, a dawki komórkowe stosowane w tej sytuacji są zwykle o jeden rząd wielkości wyższe niż w sytuacji profilaktycznej lub prewencyjnej ($1 \times 10^7/\text{kg}$). W szczególności w ostrej białaczce sam DLI może nie być preferowaną strategią leczenia nawrotów. W tabeli 5.4 przedstawiono wrażliwość chorób nowotworowych na DLI – dane National Cancer Institute [1]. Natomiast w tabeli 5.5 przedstawiono wielkość dawek DLI i czas ich stosowania.

182

Tabela 5.4. Wrażliwość niektórych chorób nowotworowych na DLI

Wrażliwość chorób nowotworowych na DLI
WYSOKA
Przewlekła białaczka szpikowa

5. Przetaczanie koncentratu krwinek białych

Tabela 5.4. cd.

Zwłóknienie szpiku
Chłoniaki nieziarnicze o niskim stopniu złośliwości
POŚREDNIA
Ostra białaczka szpikowa
Zespoły mielodysplastyczne
Szpiczak plazmocytowy
Chłoniak Hodgkina
NISKA
Ostra białaczka limfoblastyczna
Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Tabela 5.5. Informacje na temat czasu i dawki DLI

Czas i dawka DLI w postępowaniu profilaktycznym i wyprzedzającym				
–	Czas od podania przeszczepu	Dawca rodzinny	Dawca niespokrewniony	Dawca haploidentyczny
Leczenie profilaktyczne i wyprzedzające	Po 3 miesiącach	$1-5 \times 10^5/\text{kg}$	$1 \times 10^5/\text{kg}$	–
	Po 6 miesiącach	$1 \times 10^6/\text{kg}$	$1 \times 10^6/\text{kg}$	$1 \times 10^4/\text{kg}$
Nawrót w połączeniu z chemioterapią	Po chemioterapii	$1 \times 10^7/\text{kg}$	$1 \times 10^7/\text{kg}$	–
<ul style="list-style-type: none"> • Poziom zaleceń = C • DLI można powtórzyć w dawce o 1 log wyższej po 6–8 tygodniach od pierwszego DLI, gdy np. choroba resztkowa (MRD) jest nadal obecna i nie obserwuje się choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) • Wystąpienie GvHD jako punkt końcowy powtarzanych kursów DLI w postępowaniu prewencyjnym nie jest w erze monitorowania MRD i nie jest już zalecane 				

5.2.2. Połączenie DLI z innymi lekami

DLI są stosowane w wielu chorobach w połączeniu ze specyficznymi lekami ukierunkowanymi na aberracje molekularne leżące u podstaw nowotworów złośliwych i/lub działające poprzez modulowanie odporności [2, 5, 7]. Kombinacje z interferonem- α i GM-CSF zostały zgłoszone jako udana interwencja w celu wzmocnienia efektu GvL. Innymi badanymi obecnie lekami są azacytydyna, inhibitory deacylazy histonowej oraz inhibitory kinaz tyrozynowych hamujące Flt3, a dawkowanie i czas stosowania złożonych schematów podawania DLI mogą opierać się na doświadczeniach z profilaktycznych i zapobiegawczych DLI, ale wymagają uważnego monitorowania.

183

Opis przypadku

41-letni chory na ostrą białaczkę szpikową z włóknieniem szpiku kostnego (AML M1 według FAB). Rozpoznanie choroby nowotworowej postawiono w lutym 2005 roku. Stan po dwukrotnie wykonanym przeszczepieniu alogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) z powodu nawrotowej choroby nowotworowej (w odstępie 2-letnim). W leczeniu przed pierwszym przeszczepieniem otrzymał 3 kursy chemioterapii [3 + 7; HAM; HD Ara-C]. Przeprowadzono transplantację komórek krwiotwórczych od w pełni zgodnego brata (kondycjonowanie mieloablacyjne: busulfan + cyklofosfamid). Wznowa ostrej białaczki wystąpiła po 18 miesiącach. Chory otrzymał kurs chemioterapii (CLAG), uzyskano całkowitą remisję i wykonano u niego allo-HSCT (od tego samego dawcy, kondycjonowanie: treosulfan z fludarabiną). Po przeszczepieniu wystąpiły objawy ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, wymagające przejściowo stosowania glikokortykosteroidów. Po 3 latach stwierdzono drugi nawrót choroby nowotworowej, zmniejszenie się chimeryzmu potransplantacyjnego do 50% oraz pancytopenię. Chory otrzymał FLAM – chimeryzm 65%. Pacjenta zakwalifikowano do infuzji limfocytów dawcy.

6.08.2010 roku choremu przetoczono 1×10^7 komórek CD3+/kg mc.

II DLI – 20.01.2011 – 4×10^7 /kg mc. CD3+ (wyjściowo chimeryzm 70%)

III DLI – 7.04.2011 – $2,6 \times 10^7$ /kg mc. CD3+ (wyjściowo chimeryzm 80%)

IV DLI – 16.06.2011 – 4×10^7 /kg mc. CD3+ (wyjściowo chimeryzm 85%)

V DLI – 4.08.2011 – 6×10^7 /kg mc. CD3+ (wyjściowo chimeryzm 95%)

Stan obecny (8 lat po ostatnim DLI):

W badaniu podmiotowym i przedmiotowym – bez zmian, 100% PS = Karnofsky 100%.

WBC – 3,2 g/l; PLT – 130 g/l; HGB – 12,2 g; śledziona – 13 cm (wymiary stabilne); brak cech AML w szpiku; chimeryzm 95%; brak objawów choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.

184

Uwaga!

Włóknienie szpiku – ocena aktywności choroby nowotworowej możliwa tylko na pomocą TREPANOBIOPSI.

5. Przetaczanie koncentratu krwinek białych

Komentarz

Zastosowanie przetoczenia limfocytów dawcy pozwoliło na opanowanie nawrotu choroby nowotworowej, który wystąpił po dwukrotnie wykonanym przeszczepieniu alogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych. Dzięki temu postępowaniu uzyskano stabilny 95% chimeryzm pozwalający na efektywne krwiotworzenie i długotrwałą kontrolę ostrej białaczki szpikowej.

Piśmiennictwo

1. Alyea E.P., DeAngelo D.J., Moldrem J. i wsp.: *NCI First International Workshop on the Biology, Prevention and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: report from the committee on prevention of relapse following allogeneic cell transplantation for hematologic malignancies*. Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16: 1037–1069.
2. Bug G., Burchert A., Wagner E.M. i wsp.: *Phase I/II study of the deacetylase inhibitor panobinostat after allogeneic stem cell transplantation in patients with high risk MDS or AML (PANOBEST trial)*. Leukemia 2017; 31: 2523–2525.
3. Deol A., Lum L.G.: *Role of donor lymphocyte infusion in relapsed hematological malignancies after stem cell transplantation revisited*. Cancer Treat Rev 2010; 36: 528–538.
4. Jedlickova Z., Schmid C., Koenecke C. i wsp.: *Long-term results of adjuvant donor lymphocyte transfusion in AML after allogeneic stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant 2016; 51: 663–667.
5. Kneppers E., van der Holt B., Kersten M.J. i wsp.: *Lenalidomide maintenance after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma is not feasible: results of the HOVON 76 trial*. Blood 2011; 118: 2413–2419.
6. Kolb H.J., Schmid C., Barrett A.J., Schendel D.J.: *Graft-versus-leukemia reactions in allogeneic chimeras*. Blood 2004; 103: 767–776.
7. Mathew N.R., Baumgartner F., Braun L. i wsp.: *Sorafenib promotes graft-versus-leukemia activity in mice and humans through IL-15 production in FLT3-ITD- mutant leukemia cells*. Nat Med 2018; 24: 282–291.
8. Roddie C., Peggs K.S.: *Donor lymphocyte infusion following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Expert Opin Biol Ther 2011; 11: 473–487.
9. Schmid C., Labopin M., Nagler A. i wsp.: *Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation*. Blood 2012; 119: 1599–1606.
10. Tomblyn M., Lazarus H.M.: *Donor lymphocyte infusions: the long and winding road: how should it be traveled?* Bone Marrow Transplant 2008; 42: 569–579.

11. Tsirigotis P., Byrne M., Schmid C. i wsp.: *Relapse of AML after hematopoietic stem cell transplantation: methods of monitoring and preventive strategies. A review from the ALWP of the EBMT.* Bone Marrow Transplant 2016; 51: 1431–1438.

186

5. Przetaczanie koncentratu krwinek białych

6. Przetaczanie składników krwi biorcom hematopoetycznych komórek krwiotwórczych i narządów

Przetaczanie składników krwi po alogenicznych przeszczepieniach hematopoetycznych komórek krwiotwórczych (*Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, HSCT) jest szczególnie trudnym wyzwaniem dla klinicystów i serologów [1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 14, 15, 17, 23, 24]. Konieczne jest rozważenie:

- a. okresu, w jakim znajduje się biorca HSCT, czyli:
 - przed przeszczepieniem,
 - w okresie okołoprzeszczepowym,
 - w kolejnych okresach po przeszczepieniu z różnym stanem chimeryzmu, aż do uzyskania kompletnej odnowy szpiku;
- b. potencjalnych problemów związanych z:
 - niezgodnością w antygenach grupowych ABO biorcy i dawcy HSCT,
 - obecnością aloprzeciwciał z układu ABO lub z innych układów grupowych u biorcy i dawcy,
 - aktywnością „pasażerskich limfocytów” dawcy w organizmie biorcy.

W różnych ośrodkach transplantacyjnych od 25 do 50% par dawca–biorca HSCT jest niezgodnych serologicznie i zalicza się je do dużej, małej lub jednocześnie dużej i małej niezgodności. Najczęściej niezgodność dotyczy układu ABO (obecne aloprzeciwciała naturalne regularne). W tabeli 6.1 przedstawiono typy zgodności

Tabela 6.1. Typy zgodności i niezgodności w układzie ABO biorcy i dawcy HSC [5]

Status ABO biorcy	Status ABO dawcy			
	O	A	B	AB
O	Identyczna	Duża	Duża	Duża
A	Mała	Identyczna	Duża/mała	Duża
B	Mała	Duża/mała	Identyczna	Duża
AB	Mała	Mała	Mała	Identyczna

187

i niezgodności w układzie ABO między dawcą i biorcą hematopoetycznych komórek krwiotwórczych (*Hematopoietic Stem Cell, HSC*).

Niezgodność może być również związana z innymi rzadko występującymi aloprzeciwciałami odpornościowymi np.: anty-D, anty-c, anty-E, anty-K itp. u dawcy lub biorcy, co przykładowo pokazano w tabeli 6.2 [3, 5].

Tabela 6.2. Typy zgodności i niezgodności w antygenie D biorcy i dawcy HSC [3]

Status RhD dawcy	Status RhD biorcy		
	D ujemny z anty-D	D ujemny bez anty-D	D dodatni
D ujemny z anty-D	Identyczna	Identyczna	Mała niezgodność
D ujemny bez anty-D*	Identyczna	Identyczna	Potencjalna niezgodność*
D dodatni	Duża niezgodność	Duża niezgodność	Identyczna

* Może się okazać np. w przypadku kobiety dawczyni, że była uczulona antygenem D i jej limfocyty pamięci jako tzw. pasażerskie limfocyty zaczną wytwarzać anty-D, mimo że nie wykryto w osoczu przeciwciał anty-D.

W przypadku transplantacji narządów obowiązuje zasada, że biorca i dawca muszą być **identyczni** w układzie ABO lub dawca może być **zgodny**, czyli mieć grupę O, gdy biorca ma grupę A, B lub AB. Typy zgodności przedstawiono w tabeli 6.3. Narządy posiadają antygeny układu ABO i są odrzucane w sytuacji odpowiadającej dużej niezgodności HSCT. Dopuszczalna możliwość, gdy dawca narządu ma grupę krwi O, odpowiada małej niezgodności HSCT [9, 17, 18, 22]. Może ujawnić się „zespół pasażerskich limfocytów” przeniesionych z narządem, podobnie jak przeniesionych z HSCT, a w konsekwencji niszczenie krwinek czerwonych grupy A, B lub AB biorcy przez przeciwciała anty-A lub/i anty-B wytwarzane przez limfocyty/plazmocyty

Tabela 6.3. Typy zgodności w układzie ABO biorcy i dawcy narządów

Status ABO biorcy	Status ABO dawcy	
	Identyczny	Zgodny
O	O	O
A	A	O
B	B	O
AB	AB	O

188

6. Przetaczanie składników krwi biorcom hematopoetycznych komórek krwiotwórczych i narządów

dawcy. Podobna sytuacja może dotyczyć aloprzeciwciał odpornościowych, gdy dawca narządu był uodporniony [4, 10, 16, 17, 19, 20].

Nie ma jednego idealnego schematu przetaczania składników krwi po HSCT. Każda z poniższych tabel może być pomocna w wyborze odpowiedniego składnika dla konkretnego biorcy. Składniki krwi w każdej sytuacji należy dobrać tak, by nie mogło dochodzić do reakcji antygen–przeciwciało, czyli na krwinkach nie może być obecny antygen, do którego biorca ma skierowane przeciwciała, a w osoczu, w którym są zawieszane, nie powinny być obecne przeciwciała reagujące z krwinkami biorcy. W tabeli 6.4 zawarto model doboru składników krwi dla chorych w okresie poprzyszczepowym w przypadku niezgodności w układzie ABO.

Tabela 6.4. Najbezpieczniejszy model doboru składników krwi w okresie poprzyszczepowym w niezgodności w układzie ABO dla chorych po HSC [11]

Biorca	Dawca	KKCz	KKP	Osocze
O	O	O	O	O
A	A	A	A	A
B	B	B	B	B
AB	AB	AB	AB	AB
A, B, AB	O	Przemywane* O	Przemywane* O	AB
O, B	A	Przemywane O	Przemywane O	AB
AB	A	Przemywane A	Przemywane A	AB
O, A	B	Przemywane O	Przemywane O	AB
AB	B	Przemywane B	Przemywane B	AB
O	AB	Przemywane O	Przemywane O	AB
A	AB	Przemywane A	Przemywane A	AB
B	AB	Przemywane B	Przemywane B	AB

* Przemywane krwinki czerwone i płytkowe mogą być zawieszane w osoczu AB lub w 5% roztworze albuminy, 0,9% roztworze NaCl lub w płynie konserwującym.

W przypadku nasilonej hemolizy po przeszczepieniu HSC obcogrupowym w układzie ABO, by uniknąć pomyłki, najlepiej w każdej niezgodności zastosować zasadę przedstawioną w tabeli 6.5.

Tabela 6.5. Przetaczanie składników krwi podczas hemolizy po przeszczepieniu HSC obcogrupowym w układzie ABO

Niezgodność	Przeciwiata	Krwinki czerwone*	Krwinki płytkowe*	Osocze
Duża	Anty-dawca	O w osoczu AB	O w osoczu AB	AB
Mała	Anty-biorca	O w osoczu AB	O w osoczu AB	AB
Duża/mała	Oba rodzaje	O w osoczu AB	O w osoczu AB	AB

* Zamiast osocza AB można stosować roztwory osoczozastępcze, np. 5% roztwory albuminy, płyn konserwujący lub 0,9% roztwór NaCl.

Ze względu na ograniczenia dostępności krwinek czerwonych grupy O i osocza AB nie zawsze możliwy jest taki dobór, jaki pokazano w tabeli 6.5. Inne doборы są także bezpieczne, choć każdorazowo wymagają rozważenia statusu serologicznego dawcy i biorcy, stanu klinicznego biorcy po HSCT i okresu przeszczepienia. W tabeli 6.6 przedstawiono serologiczne zasady dobierania składników krwi po obcogrupowym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

Tabela 6.6. Serologiczne zasady przetaczania składników krwi po obcogrupowym HSCT

Niezgodność	Przeciwiata	Krwinki czerwone	Krwinki płytkowe	Osocze
Duża	Anty-dawca	Jednoimienne z biorcą	Jednoimienne z dawcą	Jednoimienne z dawcą lub AB
Mała	Anty-biorca	Jednoimienne z dawcą	Jednoimienne z biorcą do czasu niewykrywania na krwinkach czerwonych u biorcy antygenów ABO	Jednoimienne z biorcą lub AB do czasu niewykrywania na krwinkach czerwonych u biorcy antygenów ABO
Duża/mała	Oba rodzaje	Grupy O	Grupy AB do czasu niewykrywania na krwinkach czerwonych antygenów biorcy	Grupy AB do czasu niewykrywania na krwinkach czerwonych antygenów biorcy

190

W dużej niezgodności ABO są dwa punkty krytyczne związane z możliwym niszczeniem krwinek czerwonych: pierwszy – hemoliza wewnątrznaczyniowa krwinek grupy A, B lub AB, które razem z HSC przetoczono biorcy, drugi – obecność przeciwciał

6. Przetaczanie składników krwi biorcom hematopoetycznych komórek krwiotwórczych i narządów

anty-A lub/i anty-B biorcy. Średnio przeciwciała są obecne przez 3–4 miesiące. Niszczą powstające krwinki czerwone i erytroblasty, co może prowadzić do wybiórczej aplazji układu czerwonekrwinkowego. Czas trwania reakcji antygen–przeciwciało jest zależny od początkowego stężenia przeciwciał biorcy i od czasu trwania chimerizmu, a co za tym idzie – okresu wytwarzania przeciwciał. W tabeli 6.7 przedstawiono serologiczne zasady przetaczania składników krwi w dużej niezgodności ABO.

Tabela 6.7. Serologiczne zasady przetaczania składników krwi w dużej niezgodności w układzie ABO [5]

Okres transplantacji	Wybór grupy w układzie ABO		
	Krwinki czerwone	Krwinki płytkowe	Osocze
Przygotowanie do przeszczepu	biorcy	dawcy	dawcy
Przeszczepienie	biorcy	dawcy	dawcy
Obecne aloprzeciwciała u biorcy	biorcy	dawcy	dawcy
Aloprzeciwciała przestały być wykrywalne	dawcy	dawcy	dawcy

W małej niezgodności ABO również są dwa punkty krytyczne: pierwszy – związany z przygotowaniem przeszczepu, w którym HSC zawieszono w osoczu zawierającym przeciwciała dawcy, drugi – związany z możliwym wytworzeniem przeciwciał anty-A lub anty-B przez „pasażerskie limfocyty” towarzyszące HSCT.

Pierwsza sytuacja jest mniejszym problemem, gdyż można maksymalnie usunąć osocze, a dodatkowo reakcja jest ograniczona przez rozcieńczenie przeciwciał w całej objętości krwi biorcy. Sytuacja druga wiąże się z większym niebezpieczeństwem. Objawy hemolizy uwiadcniają się między 5. a 16. dniem po HSCT, mogą mieć różny stopień nasilenia włącznie z hemolizą zagrażającą życiu i różny czas trwania. Serologiczne zasady przetaczania składników krwi w małej niezgodności przedstawia tabela 6.8.

Tabela 6.8. Serologiczne zasady przetaczania składników krwi w małej niezgodności w układzie ABO [5]

Okres transplantacji	Wybór grupy w ABO		
	Krwinki czerwone	Krwinki płytkowe	Osocze
Przygotowanie do przeszczepu	dawcy	biorcy	biorcy
Przeszczepienie	dawcy	biorcy	biorcy
Obecne aloprzeciwciała u biorcy	dawcy	biorcy	biorcy
Aloprzeciwciała przestały być wykrywalne	dawcy	dawcy	dawcy

W przypadku przeszczepiania narządów zgodnych, ale nie identycznych, możliwość wystąpienia hemolizy zależy od liczby komórek limfoidalnych w narządzie, czyli płuco i serce > wątroba > nerka, jednak rodzaj narządu i jego perfuzja nie znoszą całkowicie ryzyka. Zarówno w przypadku HSCT, jak i transplantacji narządów, objawy mogą utrzymywać się przez różny okres, ale po HSCT ustępują, gdy pierwotne krwinki biorcy zostaną zastąpione krwinkami dawcy, w przypadku przeszczepu narządu wyłącznie, gdy „pasażerskie limfocyty” przestaną proliferować, a tego czasu nie da się przewidzieć.

W małej niezgodności wyjątkowo może dojść do hemolizy nie tylko pierwotnych krwinek biorcy o grupie A, B lub AB, lecz także przetoczonych krwinek czerwonych o grupie dawcy, czyli O. Jest to sytuacja zagrażająca życiu chorego. Krwinki O w organizmie biorcy mogą nabywać jego antygeny i wówczas są niszczone. Biorca poza układem hematopoetycznym ma nadal antygeny A, B lub AB na komórkach narządów, a gdy należy do 80% wydzielaczy – także w płynach ustrojowych. Przetaczane krwinki O mogą adsorbować rozpuszczalne antygeny biorcy z osocza, natomiast jego transferazy z układu ABO mogą dobudowywać ostatni cukier do łańcucha glikolipidowego i glikoproteinowego krwinek czerwonych grupy O, zmieniając ją w A, B lub AB. W takiej sytuacji każde przetoczenie KKCz będzie nieskuteczne [13]. Można podawać leki hamujące hemolizę: glikokortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny oraz ekulizumab – przeciwciało anti-C5 blokujące hemolizę wewnątrzcząnniową. W tabeli 6.9 przedstawiono serologiczne zasady przetaczania składników krwi w jednoczesnej dużej i małej niezgodności.

Tabela 6.9. Serologiczne zasady przetaczania składników krwi w jednoczesnej dużej i małej niezgodności w układzie ABO [5]

Okres transplantacji	Wybór grupy w ABO		
	Krwinki czerwone	Krwinki płytkowe	Osocze
Przygotowanie do przeszczepu	O	AB	AB
Przeszczepienie	O	AB	AB
Obecne aloprzeciwciała u biorcy	O	AB	AB
Aloprzeciwciała przestały być wykrywalne	dawcy	dawcy	dawcy

U pacjentów po HSCT, częściej niż w pozostałej populacji, dochodzi do wytwarzania autoprzeciwciał i rozwoju niedokrwistości autoimmunohemolitycznej (NAIH).

6. Przetaczanie składników krwi biorcom hematopoetycznych komórek krwiotwórczych i narządów

Powikłanie to związane jest z odnową układu odpornościowego i związanym z nią zaburzeniem kontroli limfocytów B przez limfocyty T, leczeniem zapobiegającym GvHD, częstymi zakażeniami. Ważne jest różnicowanie NAIH z hemolizą spowodowaną omawianymi wcześniej niezgodnościami [17, 23].

Ogólne problemy związane z aloimmunizacją i niezgodnością w układzie ABO są podsumowane w tabeli 6.10, a tabela 6.11 przedstawia jeszcze jedną propozycję ułatwiającą dobór składników krwi w niezgodności w układzie ABO w trzech okresach procesu transplantacyjnego: przed przeszczepieniem, okołoprzeszczepowym, poprzyszczepowym. W tej propozycji są kolejne możliwości doboru KKCz i KKP, choć zawsze, gdy istnieje możliwość przygotowania składnika komórkowego zawieszono w obojętnym immunologicznie medium, lepiej zastosować taką metodę.

Tabela 6.10. Skutki niezgodności w układzie ABO po HSCT, leczenie i zapobieganie [21]

Biorca	Dawca	Skutki kliniczne	Mechanizm	Leczenie	Zapobieganie
Duża niezgodność					
O A B	A, B, AB AB AB	Ostra hemoliza	Przetoczenie niezgodnych KKCz	Konieczny dobór odpowiedniego KKCz. Postępowanie kliniczne jak w każdym przypadku nasilonej hemolizy	Redukcja krwinek czerwonych w materiale przeszczepowym, jeżeli ich objętość wynosi > 30 ml i/lub gdy miano przeciwciał biorcy wynosi ≥ 16 . Wymiana osocza biorcy (stosowana opcjonalnie)
		Opóźnione przyjęcie przeszczepu	Przeciwciała biorcy antydawca; potencjalna utrata HSC w wyniku usuwania krwinek czerwonych z przeszczepu		
		Wybiórcza aplazja czerwono-krwinkowa	Przetrwale przeciwciała biorcy	Konieczny dobór odpowiedniego KKCz. W opornych przypadkach: glikokortykosteroidy, EPO, rytuksymab itp.	
Mała niezgodność					
A B AB	O O O, A, B	Ostra hemoliza	Przetoczenie osocza z przeciwciałami anty-biorca	Konieczny dobór odpowiedniego KKCz. Postępowanie kliniczne jak w każdym przypadku nasilonej hemolizy	Redukcja osocza w materiale przeszczepowym. Wymiana krwinek czerwonych biorcy (rzadko stosowana)

Tabela 6.10. cd.

Biorca	Dawca	Skutki kliniczne	Mechanizm	Leczenie	Zapobieganie
A B AB	O O O, A, B	Opóźniona hemoliza	„Pasażerskie limfocyty” wytwarzają przeciwciała anty-biorca	Konieczny dobór odpowiedniego KKCz. Postępowanie kliniczne jak w każdym przypadku nasilonej hemolizy	Redukcja osocza w materiale przeszczepowym. Wymiana krwinek czerwonych biorcy (rzadko stosowana)
Duża i mała niezgodność					
A B	B A	Możliwe łączne konsekwencje i mechanizmy opisane wyżej		Łączne postępowania opisane wyżej	

Tabela 6.11. Serologiczne zasady doboru składników krwi choremu po HSCT [2, 21]

Biorca	Dawca	Okres 1 – przed przeszczepieniem	Okres 2 – okotoprzeszczepowy			Okres 3 – poprzyszczepowy
		Wszystkie składniki	KKCz	KKP	Osocze	Wszystkie składniki
O	A	Zgodne z biorcą	O	A; AB; B; O	A, AB	Zgodne z dawcą
O	B	Zgodne z biorcą	O	B; AB; A; O	B, AB	Zgodne z dawcą
O	AB	Zgodne z biorcą	O	AB; A; B; O	AB	Zgodne z dawcą
A	O	Zgodne z biorcą	O	A; AB; B; O	A, AB	Zgodne z dawcą
A	B	Zgodne z biorcą	O	AB; A; B; O	AB	Zgodne z dawcą
A	AB	Zgodne z biorcą	A	AB; A; B; O	AB	Zgodne z dawcą
B	O	Zgodne z biorcą	O	B; AB; A; O	B, AB	Zgodne z dawcą
B	A	Zgodne z biorcą	O	AB; B; A; O	AB	Zgodne z dawcą
B	AB	Zgodne z biorcą	B	AB; B; A; O	AB	Zgodne z dawcą
AB	O	Zgodne z biorcą	O	AB; A; B; O	AB	Zgodne z dawcą
AB	A	Zgodne z biorcą	A	AB; A; B; O	AB	Zgodne z dawcą
AB	B	Zgodne z biorcą	B	AB; B; A; O	AB	Zgodne z dawcą

Opis przypadków

194

Przypadek 1.

Pacjentce w 5. dniu po HSCT (zgodnie z zaleceniami terminu badania w małej niezgodności w układzie ABO) wykonano kontrolne badania serologiczne. BTA był dodatni i z krwinek eluowano przeciwciała IgG anty-A. Stwierdzono, że stężenie HGB

6. Przetaczanie składników krwi biorcom hematopoetycznych komórek krwiotwórczych i narządów

wynosiło 10 g/dl, a o hemolizie świadczyło obniżone stężenie Hp do 0,28 g/l. Po 3 dniach stężenie HGB obniżyło się do 7 g/dl, a Hp do 0. Fenotyp pacjentki: A RhD ujemny dcee kk MNSs Jk(a+b-) Fy(a+b-). Fenotyp dawcy (brata): O RhD dodatni DC-cee kk MNSs Jk(a+b-) Fy(a+b-); miano przeciwciał anti-A 1/128. Przetoczono 2 jednostki KKCz O RhD ujemnego, zawieszonego w osoczu AB, i uzyskano poprawę stanu klinicznego. Kolejne przetoczenie KKCz odbyło się 7 dni później. Następnie cechy hemolizy zanikały, a stężenie hemoglobiny wzrastało do osiągnięcia wartości prawidłowych.

Komentarz

Jest to przykład hemolizy spowodowanej małą niezgodnością w układzie ABO i niszczeniem krwinek czerwonych biorcy grupy A przez przeciwciała wytwarzane przez limfocyty dawcy. KKCz została dobrana tak, by nie dochodziło do reakcji antygen–przeciwciała. Zgodność w pozostałych układach ułatwiała interpretację wyniku. Ważne, że badanie wykonano odpowiednio wcześniej i był czas na diagnostykę oraz przygotowanie do przetoczenia odpowiedniego składnika.

Przypadek 2.

U pacjenta z grupą krwi O RhD ujemny, któremu przeszczepiono HSC od dawcy grupy A RhD dodatniego, przetaczano KKCz i KKP grupy O RhD ujemny. Po 6 tygodniach stwierdzono wybiórczą aplazję układu czerwonerwinkowego. Zaczęto przetaczać KKCz grupy O RhD ujemny zawieszony w osoczu AB i KKP grupy A. Nastąpiła poprawa stanu klinicznego, a w próbie krwi pacjenta pojawiły się krwinki o fenotypie dawcy, czyli A RhD dodatni. Wówczas rozpoczęto przetaczanie KKCz grupy A.

Komentarz

Przyczyną wybiórczej aplazji układu czerwonerwinkowego było początkowo niszczenie erytroblastów przez przeciwciała anti-A biorcy, a następnie – po ich zaniku – przez przeciwciała obecne w jednostkach KKP przygotowanych od dawców grupy O. Jest to ostatni z możliwych wyborów KKP, podczas gdy pierwszym wyborem powinien być KKP grupy A, a jeśli O, to przemyte i zawieszony w osoczu AB lub A albo w płynie osoczozastępczym (np. roztworze albuminy). Kiedy zastosowano odpowiedni dobór KKP, nastąpiła skuteczna odnowa układu czerwonerwinkowego.

195

6. Przetaczanie składników krwi biorcom hematopoetycznych komórek krwiotwórczych i narządów

Przypadek 3.

Do pracowni konsultacyjnej tej samej nocy dostarczono dwa zapotrzebowania na KKCz AB RhD dodatni dla dwojga pacjentów z niedokrwistością [16]. Podczas próby zgodności w obu próbkach wykryto przeciwciała anty-D zarówno w surowicy, jak i na krwinkach czerwonych, co sugerowało obecność autoprzeciwciał o swoistości anty-D jako przyczynę niedokrwistości autoimmunohemolitycznej. Ponieważ sytuacja była niezwykle wyjątkowa (rzadkość grupy AB i jeszcze większa rzadkość autoprzeciwciał anty-D), żeby wykluczyć pomyłkowe dwukrotne przysłanie tej samej próbki, przeprowadzono rozmowę z lekarzem dyżurnym. Okazało się, że 3 dni wcześniej u pacjentów dokonano przeszczepu nerki. Narządy pochodziły od tej samej dawczyni z grupą AB RhD ujemny. Dobrano krwinki od dawcy AB RhD ujemnego.

Komentarz

Po przeszczepieniu nerek rzadko występuje zespół „pasażerskich limfocytów”, który obserwowano u obojga biorców narządu. Limfocyty dawczyni, które zostały przeniesione z przeszczepionymi nerkami, stymulowane antygenem RhD biorców zaczęły wytwarzać aloprzeciwciała anty-D reagujące z krwinkami i powodujące ostrą hemolizę. Dawczyni prawdopodobnie była uczulona przebytą ciążą i miała odpowiednie limfocyty pamięci. Najważniejsze było uzyskanie z kliniki informacji o przeszczepieniu, której zabrakło przy zamawianiu KKCz. Natychmiast ułatwiła ona interpretację wyników i szybki dobór odpowiednich jednostek KKCz.

Piśmiennictwo

1. Booth G.S., Gehrie E.A., Savani B.N.: *Minor RBC Ab and allo-SCT*. Bone Marrow Transplant 2014; 49: 456–457.
2. Carreras E., Dufour C., Mohty M., Kröger N. (red.): *Hematopoietic stem cell transplantation. Transfusion support*. Springer 2019; 163–169.
3. Cid J., Lozano M., Klein H.G. i wsp.: *Matching for the D antigen in haematopoietic progenitor cell transplantation: definition and clinical outcomes*. Blood Transfus 2014; 12: 301–306.
4. Chua C.C., Lim H., Testro A. i wsp.: *Passenger lymphocyte syndrome due to anti-B and anti-Jk^a following combined intestinal and renal transplantation*. ISBT Science Series 2019; 14: 183–186.
5. Cushing M.M., Hendrickson J.E.: *Transfusion support for hematopoietic stem cell transplant recipients*. W: Fung M.K., Eder A.F., Spitalnik S.L., Westhoff C.M. (red.): *Technical Manual*. AABB Press, Bethesda 2017, edycja 19; 683–694.

196

6. Przetaczanie składników krwi biorcom hematopoetycznych komórek krwiotwórczych i narządów

6. Dahl D., Hahn A., Koenecke Ch. i wsp.: *Prolonged isolated red blood cell transfusion requirement after allogeneic blood stem cell transplantation: identification of patients at risk*. *Transfusion* 2010; 50: 649–655.
7. De Santis G.C., Malta R.O., Garcia-Silva A.C. i wsp.: *Impact of ABO-mismatch on outcome in bone marrow transplantation*. *ISBT Science Series* 2018; 13: 158–164.
8. Fabijańska-Mitek J.: *Niedokrwistości immunohemolityczne po transplantacjach*. W: *Immunohematologia. Grupy krwi i niedokrwistości*. Fundacja Pro Pharmacia Futura, Warszawa 2018; 190–196.
9. Fabijańska-Mitek J., Bochenek-Jantczak D., Grajewska A., Wieczorek K. (red.): *Problemy serologiczne związane z transplantacjami komórek krwiotwórczych i narządów*. W: *Badania immunohematologiczne i organizacja krwiolecznictwa – kompendium*. Fundacja Pro Pharmacia Futura, Warszawa 2017; 90–95.
10. Ferrandiz I., Congy-Jolivet N., Del Bello A. i wsp.: *Impact of early blood transfusion after kidney transplantation on the incidence of donor-specific anti-HLA antibodies*. *Am J Transplant* 2016; 16: 2661–2669.
11. Heal J.M., Liesveld J.L., Phillips G.L. i wsp.: *What would Karl Landsteiner do? The ABO blood group and stem cell transplantation*. *Bone Marrow Transplant* 2005.
12. Holbro A., Stern M., Infanti L. i wsp.: *Impact of recipient ABH secretor status on outcome in minor ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation*. *Transfusion* 2015; 55: 64–69.
13. Hult A.K., Dykes J.H., Stiorry J.R. i wsp.: *A and B antigen levels acquired by group O donor-derived erythrocytes following ABO-non-identical transfusion or minor ABO-incompatible haematopoietic stem cell transplantation*. *Transfus Med* 2017; 27: 181–191.
14. Josephson C.D., Castillejo M.I., Grima K. i wsp.: *ABO-mismatched platelet transfusion: Strategies to mitigate patient exposure to naturally occurring hemolytic antibodies*. *Transfusion Apher Sci* 2010; 42: 83–88.
15. Le Viellez A., P'Ng S., Buffery S. i wsp.: *Red cell and platelet transfusion burden following myeloablative allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*. *Int Med J* 2015; 45: 1286–1292.
16. Lipińska A., Walaszczyk A., Gmerek K. i wsp.: *Obecność przeciwciał anti-D po przeszczepieniu nerki i wątroby w parach dawca-biorca identycznych pod względem ABO*. *Postępy Nauk Medycznych* 2016; 29: 100–102.
17. Nowak J., Fabijańska-Mitek J. (red.): *Podstawy immunogenetyki transplantacyjnej*. Fundacja Pro Pharmacia Futura, Warszawa 2012; 145–174.
18. Opelz G., Morath Ch., Süsal C. i wsp.: *Three-year outcomes following 1420 ABO-incompatible living-donor kidney transplants performed after ABO antibody reduction: results from 101 centers*. *Transplantation* 2015; 99: 400–404.

19. Ramsey G., Mintz P.D.: *Transfusion practice in solid organ transplantation*. W: Mintz P.D. (red.): *Transfusion Therapy. Clinical Principles and Practice*, AABB Press, Bethesda 2011, edycja 3; 339–353.
20. Reddy M.S., Varghese J., Venkataraman J. i wsp.: *Matching donor to recipient in liver transplantation: relevance in clinical practice*. *World J Hepatol* 2013; 11: 603–611.
21. Staley E.M., Schwartz J., Pham H.P.: *An update on ABO incompatible hematopoietic progenitor cell transplantation*. *Transfusion Apheresis Sci* 2016; 54: 337–344.
22. Urschel S., Larsen I.M., Kirk R. i wsp.: *ABO-incompatible heart transplantation in early childhood: an international multicenter study of clinical experiences and limits*. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 285–292.
23. Watz E., Remberger M., Ringden O. i wsp.: *Analysis of donor and recipient ABO incompatibility and antibody-associated complications after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning*. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20: 264–271.
24. Wymagania dobrej praktyki pobierania krwi i jej składników, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania i transportu dla jednostek organizacyjnych publicznej służby krwi: Badania immunohematologiczne związane z przeszczepianiem krwiotwórczych komórek macierzystych (KKM). Ministerstwo Zdrowia 2018; 396–401.

7. Niepożądane reakcje i zdarzenia po przetoczeniu składników krwi

Niepożądana reakcja poprzetoczeniowa – oznacza niezamierzoną reakcję u chorego podczas przetoczenia krwi lub jej składników, prowadzącą do zgonu, zagrożenia życia, utraty sprawności, choroby i hospitalizacji lub przedłużenia pobytu w szpitalu.

Niepożądane zdarzenie poprzetoczeniowe – oznacza każdy przypadek związany z przetoczeniem krwi i jej składników, który mógłby doprowadzić do śmierci, stanowić zagrożenie dla życia, spowodować uszkodzenie ciała lub rozstrój zdrowia chorego, następstwem czego byłaby hospitalizacja.

Ryzyko leczenia składnikami krwi jest trudne do ustalenia, ponieważ zależy od bardzo wielu czynników, takich jak: rodzaj przetaczanego składnika krwi, objętość i szybkość przetaczania, metoda przetwarzania, stan zdrowia dawcy oraz stan kliniczny biorcy, pora dnia dokonywanego przetoczenia i organizacja pracy. Często można je ocenić dopiero po wielu latach. Ryzyko to nie jest doceniane przez wielu klinicystów, często nie można go przewidzieć. Z tych względów podstawową zasadą leczenia składnikami krwi jest ich stosowanie jedynie w sytuacjach koniecznych i uzasadnionych. Częstość występowania niektórych reakcji niepożądanych przedstawia tabela 7.1.

Tabela 7.1. Częstość występowania niektórych poprzetoczeniowych reakcji niepożądanych

Reakcje niepożądane	Ryzyko wystąpienia
Reakcje immunizacyjne	
Poprzetoczeniowa choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (TA-GvHD)	Nieokreślone
Reakcje alergiczne w postaci pokrzywki	1 : 50–100
Aloimmunizacja	1 : 100
Niehemolityczna reakcja gorączkowa	1 : 300
Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI)	1 : 5000
Ostra reakcja hemolityczna	1 : 6000–20 000
Anafilaksja	1 : 20 000–50 000

199

Tabela 7.1. cd.

Reakcje niepożądane	Ryzyko wystąpienia
Reakcje nieimmunizacyjne – przeniesienie biologicznych czynników chorobotwórczych	
Bakterie	1 : 500 000
HTLV-1 i HTLV-2	1 : 641 000
HBV	1 : 100 000–200 000
HCV	1 : 1 000 000–2 000 000
HIV-1 i HIV-2	1 : 2 000 000–3 000 000

Podstawą podziału reakcji niepożądanych po przetoczeniu składników krwi są reakcje o charakterze immunizacyjnym i nieimmunizacyjnym; ryzyko wystąpienia hemolizy, hemolityczne i niehemolityczne, oraz czas, w jakim występują objawy u biorcy, wczesne lub późne. Klasyfikację reakcji niepożądanych przedstawia tabela 7.2.

Tabela 7.2. Klasyfikacja reakcji niepożądanych po przetoczeniu składników krwi

Reakcje niepożądane wczesne		Reakcje niepożądane późne	
immunizacyjne	nieimmunizacyjne	immunizacyjne	nieimmunizacyjne
<ul style="list-style-type: none"> ostra reakcja hemolityczna niehemolityczna reakcja gorączkowa ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie ptuc (TRALI) reakcja alergiczna anafilaksja 	<ul style="list-style-type: none"> posocznica poprzetoczeniowa poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia (TACO) poprzetoczeniowa reakcja hipotensyjna ból w czasie przetoczenia zator powietrzny hemoliza nieimmunizacyjna hipotermia hiperkaliemia hipokalcemia 	<ul style="list-style-type: none"> opóźniona reakcja hemolityczna aloimmunizacja poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa poprzetoczeniowa choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (TA-GvHD) immunomodulacja (TRIM) chimeryzm poprzetoczeniowy 	<ul style="list-style-type: none"> przeciążenie żelazem przeniesienie biologicznych czynników chorobotwórczych

Dodatkową klasyfikację stanowi podział w zależności od nasilenia reakcji. Wyróżniamy ciężkie i lekkie reakcje poprzetoczeniowe. Do ciężkich reakcji poprzetoczeniowych zalicza się: ostrą reakcję hemolityczną, posocznicę, TRALI, anafilaksję, TA-GvHD, przeniesienie biologicznych czynników chorobotwórczych, przeciążenie krążenia. Natomiast lekkimi reakcjami poprzetoczeniowymi są niehemolityczne reakcje gorączkowe i alergiczne, reakcje hipotensyjne i ból w czasie przetoczenia.

200

7. Niepożądane reakcje i zdarzenia po przetoczeniu składników krwi

Wczesne reakcje niepożądane po przetoczeniu składników krwi występują w czasie, tuż po lub do 24 godzin po przetoczeniu. Późne reakcje niepożądane mają miejsce zwykle po 24 godzinach od zakończenia przetoczenia.

Uważa się, że wszystkie objawy pojawiające się w czasie lub po przetoczeniu składników krwi powinny zostać przeanalizowane pod kątem poprzetoczeniowych reakcji niepożądanych, jeżeli nie ma dowodów na inne ich pochodzenie.

7.1. Niepożądane immunizacyjne reakcje i zdarzenia po przetoczeniu składników krwi

7.1.1. Wczesne reakcje immunizacyjne

Każde przetoczenie składników krwi zawierających co najmniej jeden antygen, który nie występuje u biorcy, jest teoretycznie przetoczeniem niezgodnym. Niezgodność ta może dotyczyć zarówno antygenów składników komórkowych krwi, jak i antygenów białek osocza. Proces uodpornienia biorcy przy wprowadzeniu obcego dla niego antygeny można określić jako wstęp, gotowość do wystąpienia powikłań podczas kolejnych przetoczeń. Uodpornienie może również wystąpić u kobiet, szczególnie wieloródek, w wyniku ciąży niezgodnych serologicznie.

Przetaczanie składników krwi chorym uodpornionym stwarza niebezpieczeństwo reakcji immunizacyjnych, utrudnia, a czasami uniemożliwia dalsze leczenie.

7.1.1.1. Ciężka poprzetoczeniowa reakcja hemolityczna wczesna

Hemolityczna reakcja poprzetoczeniowa (*Hemolytic Transfusion Reaction, HTR*) jest skutkiem przyspieszonego niszczenia krwinek czerwonych, wywołanego najczęściej immunologiczną niezgodnością między dawcą i biorcą składników krwi [19].

Większość wczesnych, ciężkich reakcji poprzetoczeniowych jest związana z przetoczeniem krwinek niezgodnych w układzie ABO, które niszczone są wewnątrznaczyniowo. Niszczenie to przebiega z udziałem dopełniacza, jest reakcją szybką, zwykle w ciągu minut lub godzin. Rozpadłe śródnaczyniowo krwinki uwalniają znaczne ilości wolnej hemoglobiny [4, 43]. Objawami towarzyszącymi ostrym reakcjom hemolitycznym są: gorączka z dreszczami, ból w miejscu wkłucia, w klatce piersiowej, ból brzucha lub w okolicy lędźwiowej [19]. Przyczyna bólu w przypadku reakcji hemolitycznej poprzetoczeniowej nie jest jasna, ale najprawdopodobniej jest wynikiem bezpośredniej stymulacji neuronów odbierających bodźce

201

bólów w tkankach przez bradykininę syntetyzowaną w wyniku aktywacji układu dopełniacza [31].

Innymi obserwowanymi objawami są zmiany ciśnienia tętniczego, na ogół nagły spadek lub wzrost zaburzenia oddychania, z dusznością, przyspieszeniem oddechu, objawami obkurczenia drzewa oskrzelowego i hipokseją, nudności i wymioty, ciemny kolor moczu, który może być pierwszym widocznym objawem ostrej reakcji hemolitycznej u chorych w znieczuleniu ogólnym, oraz krwawienia lub objawy skazy krwotocznej. Wczesnym objawem hemolizy jest wzrost stężenia wolnej hemoglobiny i obniżenie stężenia haptoglobin w surowicy chorego, ale zależą one od stopnia hemolizy oraz czynności wątroby [17].

7.1.1.1.1. Przyczyny wczesnych hemolitycznych reakcji poprzetoczeniowych

Wczesne hemolityczne reakcje poprzetoczeniowe są zwykle spowodowane błędem administracyjnym w podaniu niezgodnego składnika krwi lub niewykryciem niezgodności serologicznej między dawcą i biorcą.

Najsilniejszymi przeciwciałami wywołującymi hemolizę krwinek czerwonych są przeciwciała anty-A i anty-B, a więc w przypadku niezgodności w układzie ABO, szczególnie wtedy, gdy krwinki czerwone grupy A zostaną przetoczone choremu z grupą O. Około 61% wszystkich śmiertelnych reakcji hemolitycznych poprzetoczeniowych jest związanych z niezgodnością w układzie ABO [40]. Podobne reakcje mogą mieć również miejsce wówczas, kiedy u chorego występują aloprzeciwciała odpornościowe z innych układów grupowych, których nie wykryto w rutynowych testach przed przetoczeniem.

Ciężkie reakcje hemolityczne mogą być spowodowane przez przetoczenie osocza, koncentratu krwinek płytkowych lub granulocytów, pochodzących od dawców niezgodnych w układzie ABO [19, 33]. Ciężkość powikłania zależy od miana przeciwciał anty-A i/lub anty-B w przetoczonym osoczu lub w składniku krwi zawierającym osocze, od ilości przetoczonych przeciwciał korespondujących z antygenami na krwinkach biorcy oraz od zdolności hemolitycznej przeciwciał [28, 36, 43]. Przetoczenie niezgodnego osocza jest szczególnie niebezpieczne w przypadku noworodków i niemowląt.

Nie wszystkie wykrywane aloprzeciwciała, które reagują z krwinkami czerwonymi, mogą spowodować odczyn hemolityczny. Istotność kliniczna przeciwciał i ich swoistość została przedstawiona w tabeli 7.3.

202

Tabela 7.3. Istotność kliniczna przeciwciał i ich swoistość wobec antygenów z układów grupowych

Istotność kliniczna przeciwciał	Antygeny układów grupowych, do których wytwarzane są przeciwciała
Istotne klinicznie	A i B; antygeny układu Rh; Kell; Kidd; Duffy; S; s i U
Czasami klinicznie istotne	LW; Scianna; Colton
Istotne klinicznie, jeżeli reagują w temp. 37°C	A ₁ ; H; Le ^a ; Lutheran; M i N; P ₁
Nieistotne klinicznie	Le ^b

Chorym, u których stwierdzono przeciwciała uznane za nieistotne klinicznie, teoretycznie można przetaczać krew od dawcy z obecnym antygenem, do którego są one skierowane. W praktyce jednak takie przeciwciała mogą niekiedy niszczyć krwinki dawcy, dlatego też – jeżeli jest to możliwe – należy dobierać krew bez tego antygeny [43].

Niekiedy hemoliza krwinek czerwonych może zachodzić bez obecności aloprzeciwciał, ale niejako przy okazji niszczenia immunologicznego innych komórek. Zjawisko to, zwane cytolizą „przypadkowego świadka”, odnosi się do sytuacji, w której krwinki czerwone niszczone są przez przeciwciała skierowane do antygenów obecnych na leukocytach, płytkach krwi przy udziale dopełniacza [33, 43].

7.1.1.2. Różnicowanie

Reakcje hemolityczne ciężkie należy różnicować ze wstrząsem septycznym na skutek kontaminacji bakteryjnej składnika krwi, anafilaksją oraz krwawieniem. Ponadto należy rozważyć wystąpienie hemolizy immunologicznej na skutek nocnej napadowej hemoglobinurii lub niedokrwistości autoimmunizacyjnej. Przyczyną ostrej reakcji hemolitycznej mogą być także wrodzone niedokrwistości hemolityczne, np. niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu lub niedokrwistości hemolityczne mikroangiopatyczne (TTP, HUS, HELLP). W diagnostyce różnicowej należy zwrócić uwagę także na przyczyny nieimmunizacyjne hemolizy związane z niewłaściwym przechowywaniem krwi, małą średnicą igły itp. [20].

7.1.1.3. Badania laboratoryjne

Badania laboratoryjne – głównie serologiczne – są kluczowe dla rozpoznania ciężkiej reakcji hemolitycznej.

Podstawowym badaniem serologicznym jest wykonanie bezpośredniego testu antyglobulinowego (BTA, Coombs); oznaczenie ponowne grupy krwi i RhD u dawcy

i biorcy, powtórzenie próby zgodności serologicznej. Należy wykonać badanie w kierunku obecności przeciwciał u biorcy przed przetoczeniem i po nim. BTA dodatni świadczy o hemolizie krwinek czerwonych pochodzenia immunizacyjnego. Ujemny wynik BTA nie wyklucza hemolizy, może on oznaczać, że przetoczone krwinki zostały zniszczone przez aloprzeciwciała.

Z badań laboratoryjnych, które pomagają w różnicowaniu rodzaju hemolizy, wskazane są: oznaczenie wolnej hemoglobiny w krwi i moczu, stężenie haptoglobin i stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz stężenie bilirubiny.

7.1.1.1.4. Leczenie

Należy natychmiast przerwać przetaczanie składnika krwi i wdrożyć postępowanie przeciwwstrząsowe ze szczególnym uwzględnieniem hemodynamiki krążenia, wydolności oddechowej i funkcji nerek.

W niektórych przypadkach należy rozpatrzyć przeprowadzenie transfuzji wymiennej.

Inną metodą leczenia ostrej reakcji hemolitycznej poprzetoczeniowej jest podanie dużych dawek dożylnych immunoglobulin w dawce 0,4 g/kg mc. w ciągu 24 godzin po przetoczeniu składnika krwi.

7.1.1.2. Niehemolityczna poprzetoczeniowa reakcja gorączkowa

Niehemolityczna poprzetoczeniowa reakcja gorączkowa (*Febrile Nonhaemolytic Transfusion Reaction*, FNHTR) jest zdefiniowana jako wzrost temperatury o 1°C lub więcej w czasie przetoczenia lub w ciągu dwóch godzin od jego zakończenia. Gorączce mogą towarzyszyć dreszcze, uczucie zimna i sztywnienie mięśni. Dreszcze bez wzrostu temperatury ciała mogą być również zakwalifikowane jako reakcja gorączkowa, jeżeli wykluczone zostaną inne przyczyny, a ich wystąpienie koreluje z czasem przetoczenia. Niektóre reakcje mogą rozpoczynać się dreszczami, a wzrost temperatury obserwowany jest po upływie 30 minut. Do wtórnych objawów reakcji gorączkowej zalicza się bóle głowy, nudności i wymioty, ale pojawienie się tych objawów bez wzrostu temperatury ciała nie stanowi poprzetoczeniowej reakcji gorączkowej. Szczególnym rodzajem chorych, u których mogą występować objawy nietypowe, są noworodki i osoby z uszkodzeniem podwzgórza [20].

Generalnie niehemolityczne poprzetoczeniowe reakcje gorączkowe nie stanowią zagrożenia życia, jednak u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego,

płuc lub u krytycznie chorych wymagających mechanicznej wentylacji mogą wystąpić dodatkowe powikłania, związane ze zwiększonym metabolizmem i dodatkowym zużyciem tlenu.

W przypadku reakcji gorączkowej temperatura powraca do normy w ciągu 8 do 12 godzin po rozpoczęciu przetoczenia. Jeżeli czas trwania gorączki wynosi 8–24 godziny lub więcej, należy przypuszczać, że nie ma ona związku z przetoczeniem [25].

FNHTR najczęściej występuje po przetoczeniu komórkowych składników krwi, takich jak krwinki czerwone, krwinki płytkowe i granulocyty. Dużo rzadziej reakcja jest obserwowana po przetoczeniu osocza lub krioprecypitatu, a częściej pojawia się po przetoczeniu koncentratu krwinek płytkowych. Ponadto ryzyko reakcji gorączkowych zależy od metody preparatyki składników krwi (redukcja leukocytów, czas przechowywania) oraz od charakterystyki dawców i biorców [25].

7.1.1.2.1. Przyczyny niehemolitycznych poprzetoczeniowych reakcji gorączkowych

Wśród przyczyn niehemolitycznych poprzetoczeniowych reakcji gorączkowych jest obecność leukocytów w składnikach krwi i przeciwciał antyleukocytarnych wykrywanych u chorych [29]. Na skutek reakcji antygen–przeciwciało dochodzi do aktywacji układu dopełniacza. Składnik C5a stymuluje uwalnianie cytokin stanu zapalnego z monocytów biorcy. Stymulują one syntezę prostaglandyn w podwzgórze, co z kolei powoduje wzrost temperatury ciała.

Maksymalna liczba pozostałych leukocytów w składniku krwi, która pozwala zapobiec reakcjom gorączkowym, wynosi 5×10^6 leukocytów w jednostce [20].

Kolejną przyczyną występowania reakcji gorączkowych są pirogenne cytokiny, takie jak IL-1, IL-6 i TNF, nagromadzone w składnikach krwi w czasie przechowywania, a produkowane przede wszystkim przez leukocyty [29].

7.1.1.2.2. Różnicowanie

W diagnostyce różnicowej niehemolitycznych poprzetoczeniowych reakcji gorączkowych należy uwzględnić: ostre reakcje hemolityczne, zanieczyszczenie bakteryjne, ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc oraz gorączkę związaną z chorobą lub stosowanym leczeniem. U niektórych chorych, np. po zabiegach chirurgicznych, u pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego, trudno jest zróżnicować poprzetoczeniową reakcję gorączkową od gorączki wynikającej z choroby. W każdym przypadku wystąpienia gorączki w czasie przetoczenia lub bezpośrednio po jego

zakończeniu należy wykluczyć reakcję poprzetoczeniową. W sytuacji bardzo wysokiego wzrostu gorączki lub zmiany parametrów życiowych (np. obserwowany spadek ciśnienia tętniczego) należy myśleć o możliwości wystąpienia ostrej poprzetoczeniowej reakcji hemolitycznej [29].

7.1.1.2.3. Leczenie

W przypadku pojawienia się objawów niehemolitycznej reakcji gorączkowej należy natychmiast przerwać przetaczanie. Można podać leki przeciwgorączkowe. Leczenie farmakologiczne nie jest konieczne – dlatego, że podwyższenie temperatury ciała w niehemolitycznej poprzetoczeniowej reakcji gorączkowej jest procesem samoograniczającym się i zwykle ustępuje po 2–3 godzinach.

Szczególne uzasadnienie leczenia stanowią dreszcze, nie tylko z powodu dyskomfortu, ale też dlatego, że są wynikiem zwiększonego metabolizmu, niezbyt dobrze tolerowanego przez chorych z chorobami serca i układu oddechowego. Podaje się leki przeciwgorączkowe.

7.1.1.2.4. Zapobieganie

Profilaktyka niehemolitycznej poprzetoczeniowej reakcji gorączkowej polega na stosowaniu dwóch postępowań:

- a. premedykacji – w celu hamowania objawów reakcji;
- b. przetoczenia odpowiednio przygotowanych składników krwi.

Premedykacja polegająca na podaniu leków przeciwgorączkowych jest często stosowana. Jest ona wskazana u chorych, u których wystąpiły tego rodzaju reakcje podczas wcześniejszych przetoczeń.

Odpowiednio przygotowanymi składnikami krwi są składniki ubogoleukocytarne, w których liczbę leukocytów zmniejsza się, stosując filtry. Często praktykowane jest zmniejszenie liczby leukocytów po przechowywaniu składników. Rozważając jednak przyczyny powstawania reakcji gorączkowej, wydaje się logiczniejsze usuwanie leukocytów przed przechowywaniem. Usunięcie kożuszka leukocyтарno-płytkowego w czasie wytwarzania koncentratu krwinek czerwonych obniża stężenie cytokin zapalnych i częstość niepożądanych reakcji. Stężenie cytokin może także zostać obniżone przez zmniejszenie objętości osocza lub przemywanie komórkowych składników krwi.

206

7. Niepożądane reakcje i zdarzenia po przetoczeniu składników krwi

7.1.1.3. Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc

Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (*Transfusion Related Acute Lung Injury*, TRALI) jest formą ostrego uszkodzenia płuc (*Acute Lung Injury*, ALI), często zagrażającą życiu, związaną z przetoczeniem składników krwi. Charakteryzuje się niekardiogenym obrzękiem płuc, niedotlenieniem, dusznością oraz niewydolnością oddechową, często wymagającą mechanicznej wentylacji. Można wyróżnić postać wczesną, w której objawy występują po 2–6 godzinach, w większości przypadków po przetoczeniu jednej jednostki koncentratu krwinek czerwonych. Występuje z częstością 1 na 5000 przetoczeń. Objawy zazwyczaj ustępują po 48–96 godzinach. Śmiertelność wynosi 5–10%. Za przyczynę tej postaci zespołu uważa się występowanie przeciwciał antyleukocytarnych [66].

Późny zespół TRALI pojawia się po 6–72 godzinach, przeważnie u chorych z posocznicą, po urazach i oparzeniach, po przetoczeniu kilku jednostek koncentratu krwinek czerwonych. Występuje u 5–35% chorych przebywających na oddziałach intensywnej terapii oraz u 40–47% chorych po masywnych przetoczeniach. Zależy od aktywacji prozapalnych cytokin [15, 66].

Objawy wskazujące na poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc to: duszność pojawiająca się nagle, objawy niedotlenienia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mm Hg i saturacja $\text{O}_2 \leq 90\%$), przyspieszenie czynności serca, gorączka i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Gorączka i hipotensja mają zwykle umiarkowane nasilenie i szybko reagują na przetoczenie płynów i podanie leków przeciwgorączkowych. Cechą charakterystyczną jest brak patologicznych szmerów oddechowych. Badanie radiologiczne klatki piersiowej wskazuje na obrzęk płuc przy braku objawów przeciążenia lewej komory.

Stopień nasilenia ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc bywa różny, a łagodnie przebiegające TRALI może nie zostać prawidłowo rozpoznane [15, 34].

7.1.1.3.1. Przyczyny ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc

TRALI może wystąpić po przetoczeniu właściwie każdego składnika krwi, szczególnie tego zawierającego osocze. Ważną rolę wśród przyczyn uszkodzenia płuc odgrywają przeciwciała anti-HLA klasy I i II oraz przeciwciała przeciwko granulocytom obojętnochłonnym, głównie anti-HNA-3a występujące u dawcy i biernie przetoczone choremu [15, 16, 59, 65]. Przeciwciała reagują z granulocytami biorcy, powodując ich aglutynację oraz aktywację komplementu. Proces ten prowadzi do gromadzenia się leukocytów w naczyniach płuc i uszkodzenia śródbłonna naczyń krwionośnych [61].

207

Przeciwciała w prawie $\frac{1}{3}$ przypadków TRALI nie są wykrywane. Badania na modelach doświadczalnych dowiodły, że ważną rolę w etiologii reakcji odgrywiają lipidy bioaktywne znajdujące się w przechowywanych składnikach krwi [61]. W kontrolowanych badaniach przeprowadzonych u chorych poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym wykazano, że szczególnym czynnikiem ryzyka jest lizofosfatydylocholina, powodująca aktywację granulocytów obojętnochłonnych. Uwalniana jest ona z uszkodzonych błon komórkowych komórek krwi podczas ich przechowywania [68]. Stwierdzono również, że lipidy znajdujące się w osoczu przechowywanych ubogoleukocytarnych koncentratów krwinek czerwonych mogą *in vitro* aktywować granulocyty obojętnochłonne [64].

7.1.1.3.2. Diagnostyka różnicowa

Diagnostyka różnicowa TRALI obejmuje przeciążenie krążenia, zanieczyszczenie bakteryjne, poprzetoczeniową reakcję anafilaktyczną oraz ostry zespół niewydolności oddechowej. Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc rozpoznaje się poprzez wyłączenie innych przyczyn ostrej niewydolności płuc. Należy przede wszystkim wykluczyć niewydolność krążenia. Charakterystyczną cechą jest ustępowanie TRALI w ciągu 48–96 godzin od momentu pojawienia się pierwszych objawów. Zmiany radiologiczne mogą utrzymywać się powyżej 7 dni [20].

7.1.1.3.3. Leczenie

Leczenie TRALI jest leczeniem objawowym. W lekko przebiegającym zespole wystarcza zwykle tlenoterapia według schematów opracowanych dla leczenia ALI. W ciężkich przypadkach stosowana jest wentylacja mechaniczna. W przypadkach przebiegających ze znacznym obniżeniem ciśnienia może być konieczne podawanie amin presyjnych. Badania kliniczne wskazują, że w leczeniu nieskuteczne są glikokortykosteroidy. Nie jest również wskazane wymuszanie diurezy, ponieważ objawy obrzęku płuc nie są wynikiem przeciążenia krążenia.

7.1.1.3.4. Zapobieganie

208

Nie istnieją obecnie praktyczne badania przeglądowe, wykrywające w składnikach krwi przeciwciała antyleukocytarne lub czynniki bioaktywne. Występowanie przeciwciał HLA/HNA do odpowiednich antygenów u dawców i w konsekwencji występowanie TRALI wymaga szczególnej kombinacji dawcy i biorcy. Jest zatem mało

7. Niepożądane reakcje i zdarzenia po przetoczeniu składników krwi

prawdopodobne, aby reakcja ta wystąpiła ponownie. Chorym z TRALI w wywiadzie należy przetaczać składniki krwi zubożone w leukocyty [54].

7.1.1.4. Poprzetoczeniowe reakcje alergiczne i anafilaksja

Poprzetoczeniowe reakcje alergiczne są najczęściej występującymi reakcjami związanymi z przetoczeniem składników krwi. Reakcje alergiczne mogą wystąpić po przetoczeniu każdego składnika krwi, a ich nasilenie zależy od objętości osocza znajdującego się w składniku [22]. Podstawowymi objawami reakcji alergicznych są: świąd, pokrzywka, rumień i zaczerwienienie skóry. W przypadku ciężkiego przebiegu reakcji może wystąpić hipotensja oraz obrzęk naczyniowy twarzy i krtani. Natomiast anafilaksja, oprócz objawów typowych dla reakcji alergicznych o łagodniejszym przebiegu, manifestuje się niestabilnością sercowo-naczyniową, hipotensją, tachykardią, utratą przytomności, zaburzeniami rytmu serca i zaburzeniem krążenia.

7.1.1.4.1. Przyczyny reakcji alergicznych i anafilaksji

Przyczyną reakcji alergicznych i anafilaksji jest reakcja z zewnętrznym alergenem, białkiem w składniku krwi i przeciwciałami anti-IgE biorcy. Oprócz przypadków chorych, u których występują niedobór IgA i przeciwciała anti-IgA, zwykle nie udaje się zidentyfikować antygenu, na który pacjent jest uczulony. W jednym z mechanizmów poprzetoczeniowych reakcji alergicznych i anafilaksji biorą udział przeciwciała do antygenów leukocytarnych oraz substancji wazoaktywnych C3a i C5a, histaminy i leukotrieny. Wiele badań wskazuje, że histamina gromadzona jest w osoczu znajdującym się w koncentracie krwinek czerwonych i krwinek płytkowych w stężeniach zależnych od czasu przechowywania. Nie jest ona przy tym syntetyzowana *de novo*, a raczej pochodzi z rozpadających się komórek krwi [47, 48]. Anafilaksję najczęściej obserwuje się u chorych z przeciwciałami anti-IgA związanymi z dopełniaczem [53]. Powikłanie to obserwowano u biorców, którzy wytworzyli aloprzeciwciała do całej klasy IgA lub którejś z podklas IgA. Brak lub niedobór IgA występuje z częstością od 1 : 300 do 1 : 3000 [26, 62]. Anafilaksja bywa także wywoływana obecnością przeciwciał przeciw białkom osocza dawcy, takim jak C4 lub haptoglobina.

7.1.1.4.2. Diagnostyka różnicowa

Diagnostyka różnicowa alergicznej reakcji poprzetoczeniowej i anafilaksji obejmuje: nadwrażliwość na leki, uczulenie na plastyfikatory, podstawowe choroby alergiczne

oraz zatorowość płucną. W przypadku pojawienia się duszności należy rozważyć wystąpienie TRALI, przeciążenia krążenia lub posocznicy.

7.1.1.4.3. Leczenie

Pojawienie się objawów poprzetoczeniowej reakcji alergicznej wymaga przerwania przetaczania i zachowania dostępu do żyły. W przypadku obrzęku krtani może być konieczna intubacja, jeżeli pojawi się duszność, należy zastosować tlenoterapię. Łagodne reakcje alergiczne zwykle ustępują po podaniu leków antyhistaminowych. U chorych, u których wystąpiły reakcje alergiczne łagodne, ograniczone do skóry, po zastosowaniu farmakoterapii można kontynuować przerwane przetoczenie, bez ryzyka nawrotu lub pogorszenia objawów, pod warunkiem, że składnik nie został odłączony od pacjenta. W reakcjach przebiegających z dusznością, objawami zajęcia dolnych dróg oddechowych nie zaleca się kontynuowania przetaczania. Reakcje anafilaktyczne o ciężkim przebiegu wymagają postępowania jak we wstrząsie (adrenali-na, płyny). Glikokortykosteroidy w ostrym okresie reakcji najprawdopodobniej nie są skuteczne, jednak w przypadku utrzymywania się objawów można podjąć decyzję o ich podaniu, ponieważ zmniejszają późną odpowiedź zapalną [53].

7.1.1.4.4. Zapobieganie

Poprzetoczeniowej reakcji alergicznej może zapobiec premedykacja, polegająca na podaniu leków antyhistaminowych [39, 70]. Czasem, szczególnie u chorych z reakcjami alergicznymi w wywiadzie, można stosować glikokortykosteroidy. Należy je jednak podawać ostrożnie, aby nie doprowadzić do zablokowania nadnerczy u chorych wymagających licznych przetoczeń [20].

Reakcjom alergicznym można zapobiegać, przetaczając chorym składniki krwi pozbawione osocza [11]. Skuteczność premedykacji lekami antyhistaminowymi i glikokortykosteroidami w anafilaksji jest podobna jak w reakcjach alergicznych. Jednak u chorych z wywiadem poprzetoczeniowej anafilaksji przetoczeń składników krwi powinno dokonywać się w warunkach pełnego zabezpieczenia reanimacyjnego.

7.1.2. Opóźnione poprzetoczeniowe reakcje immunizacyjne

7.1.2.1. Opóźniona poprzetoczeniowa reakcja hemolityczna

Opóźniona poprzetoczeniowa reakcja hemolityczna (*Delayed Hemolytic Transfusion Reaction, DHTR*) pojawia się zwykle między 5. a 14. dniem po przetoczeniu składnika

210

7. Niepożądane reakcje i zdarzenia po przetoczeniu składników krwi

krwi. Klinicznie opóźnioną reakcję hemolityczną można rozpoznać nawet po 6 tygodniach od przetoczenia [20, 43]. Typowo DHTR przebiega z hemolizą pozanaczyniową, niszczenie krwinek czerwonych przebiega najczęściej w układzie siateczkowo-śródbłonkowym śledziony lub wątroby. Hemoliza jest na ogół łagodna, zatem można jej nie zauważyć. U niektórych chorych obserwuje się tylko niespodziewane pojawienie się niedokrwistości. Klinicznymi objawami opóźnionej reakcji hemolitycznej są gorączka lub dreszcze, żółtaczka, ból i duszność [20].

7.1.2.1.1. Przyczyny opóźnionych poprzetoczeniowych reakcji hemolitycznych

Przyczyną opóźnionej poprzetoczeniowej reakcji hemolitycznej jest wtórna odpowiedź immunologiczna, w której przetoczenie stymuluje wytwarzanie aloprzeciwciał do przetaczanego antygeny. Rzadko obserwuje się DHTR w wyniku pierwotnej odpowiedzi immunologicznej. Przeciwciała wywołujące DHTR są cząsteczkami IgG, które mogą wiązać składniki dopełniacza. Przeciwciała są najczęściej skierowane do antygenów układu Rh i Kidd, rzadziej Kell, Duffy oraz MNS. Czasem hemoliza w DHTR spowodowana jest wytwarzaniem przez chorego autoprzeciwciał [43].

7.1.2.1.2. Różnicowanie

Diagnostyka różnicowa opóźnionych poprzetoczeniowych reakcji hemolitycznych obejmuje utajone źródła zakażenia, niedokrwistość autoimmunohemolityczną, chorobę zimnych aglutynin, nocną napadową hemoglobinurię, krwawienie, mechaniczne niszczenie krwinek czerwonych, spowodowane np. sztucznymi zastawkami serca, oraz TTP.

Należy zauważyć, że podwyższenie temperatury ciała i liczby krwinek białych, typowych objawów DHTR, może być interpretowane jako objaw zakażenia. W niektórych grupach chorych rozpoznanie opóźnionej poprzetoczeniowej reakcji hemolitycznej może być trudne. Szczególny problem stanowią chorzy z niewydolnością wątroby. W surowicy tych chorych z powodu żółtaczki nie rozpoznaje się hemoglobinemii, często bezpośredni odczyn antyglobulinowy (BTA) jest dodatni oraz stwierdza się podwyższone stężenie bilirubiny i LDH [20, 63].

Inną grupą są chorzy z wchłaniającymi się krwiakami. Mogą one przebiegać podobnie do opóźnionej reakcji hemolitycznej. Obserwuje się podwyższone stężenie bilirubiny niezwiązanej, LDH oraz obniżone stężenie haptoglobiny. Jako objaw DIC może być interpretowana obecność produktów degradacji fibrynogenu

z wchłaniającego się krwiaka. U tych chorych DHTR można rozpoznać, wykazując obecność antygeny na przetoczonych krwinkach czerwonych, do którego mogą być skierowane przeciwciała [20, 63].

7.1.2.1.3. Badania laboratoryjne

W przypadku DHTR w badaniach laboratoryjnych stwierdza się niedokrwistość, podwyższone stężenie LDH i bilirubiny, obniżone stężenie haptoglobiny oraz wyższą liczbę krwinek białych. Stężenie bilirubiny jest uzależnione od stopnia nasilenia hemolizy i czynności wątroby.

W badaniach serologicznych stwierdza się dodatni BTA oraz obecność w osoczu aloprzeciwciał przeciwko krwinkom czerwonym, niewykrytych przed przetoczeniem. Oznacza to, że po przetoczeniu krwinek czerwonych dochodzi do produkcji aloprzeciwciał skierowanych do antygeny występującego na przetoczonych krwinkach.

7.1.2.1.4. Leczenie

Większość chorych dość dobrze toleruje opóźnioną reakcję hemolityczną. Zazwyczaj nie jest konieczne dodatkowe podawanie płynów i leków moczopędnych. Stosownie do nasilenia niedokrwistości należy unikać przetaczania składnika krwi do czasu zidentyfikowania przeciwciał odpowiedzialnych za reakcję i odpowiedniego dobrania krwinek. Ostatnio podjęto próby stosowania dużych dawek immunoglobulin dożylnych w celu zapobiegania reakcjom hemolitycznym u chorych immunizowanych, dla których nie udało się dobrać zgodnych krwinek czerwonych [71].

Zasadniczym postępowaniem przy kolejnych przetoczeniach jest dobór krwinek czerwonych niezawierających antygeny, do którego wykryto obecność aloprzeciwciał.

7.1.2.2. Aloimmunizacja poprzetoczeniowa

Leczenie składnikami krwi prowadzi u wielu chorych do wytworzenia przeciwciał przeciwko obcym antygenom zawartym w przetoczonych składnikach. Częstość tej immunizacji wzrasta wraz z liczbą przetoczeń, a u kobiet również z liczbą ciąż. Większość antygenów, do których wytwarzane są przeciwciała, ze względu na słabe właściwości immunogenne nie ma znaczenia klinicznego. Jednak niektóre z nich mogą być przyczyną groźnych reakcji hemolitycznych [33].

212

7. Niepożądane reakcje i zdarzenia po przetoczeniu składników krwi

Aloimmunizacja antygenami HLA klasy I stanowi główną przyczynę oporności na przetoczenia krwinek płytkowych. Płytki krwi przejawiają ekspresję jedynie antygenów klasy I i słabo stymulują pierwotną immunizację. Wydaje się, że kontakt z antygenami HLA klasy II, które znajdują się na leukocytach w następstwie przetoczenia lub ciąży, jest niezbędny dla wytworzenia przeciwciał wobec antygenów klasy I na tej samej komórce. Dla wytworzenia przeciwciał anti-HLA konieczna jest obecność antygenów klasy I i II na tej samej komórce [20, 33].

Występowania aloimmunizacji do antygenów leukocytarnych można uniknąć przez stosowanie składników krwi pozbawionych leukocytów i odpowiedni ich dobór do przetoczenia.

7.1.2.3. Poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa

Poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa (*Post-Transfusion Purpura*, PTP) jest reakcją poprzetoczeniową podobną do opóźnionych poprzetoczeniowych reakcji hemolitycznych. Jest to nagle pojawiająca się małopłytkowość z objawami skazy krwotocznej, związana z przetoczeniem składników krwi u osoby z prawidłową liczbą płytek krwi [42, 63].

Reakcja ta pojawia się zwykle między 5. a 10. dniem po przetoczeniu składnika krwi. Występuje z reguły u kobiet z ciążą w wywiadzie, które wytworzyły przeciwciała, rzadko u mężczyzn immunizowanych przez liczne przetoczenia. Nagłe wystąpienie poprzetoczeniowej skazy małopłytkowej przebiega klinicznie pod postacią skazy, krwawień z błon śluzowych, przewodu pokarmowego, dróg moczowych oraz miejsc wkłuć. U chorych leczonych chirurgicznie może dochodzić do masywnego krwawienia z rany pooperacyjnej. We krwi obwodowej stwierdza się małopłytkowość z liczbą krwinek płytkowych poniżej $10 \times 10^9/l$ [8, 42].

7.1.2.3.1. Przyczyny poprzetoczeniowej skazy małopłytkowej

Przyczyną tej reakcji poprzetoczeniowej jest aloimmunizacja chorego pod wpływem swoistego dla płytek krwi antygeny HPA-1a [42]. Bardzo rzadko przyczyną są przeciwciała anti-HPA-3a, HPA-3b, HPA-5b, HPA-5a [5]. Rzadziej jako przyczynę poprzetoczeniowej skazy małopłytkowej wskazuje się przeciwciała anti-HLA lub przeciwciała reagujące z krwinkami czerwonymi. Przeciwciała te z reguły nie są wykrywane przed przetoczeniem [20, 33]. Wytworzone przez biorcę przeciwciała anti-HPA-1a prowadzą do gwałtownego zniszczenia przetoczonych krwinek

213

płytkowych zawierających obcy antygen. Pomimo że przeciwciała anti-HPA-1a nie wykazują aktywności w stosunku do autologicznych płytek krwi, również i te są niszczone. Zachodzi to prawdopodobnie wskutek udziału kompleksów immunologicznych, które wiążą autologiczne płytki krwi, przejściowej produkcji autoprzeciwciał oraz adsorpcji rozpuszczalnych antygenów płytkowych z osocza dawcy [20].

7.1.2.3.2. Różnicowanie

Poprzetoczeniową szkę małopłytkową należy różnicować z małopłytkowością o podłożu immunizacyjnym, małopłytkowością w przebiegu posocznicy, DIC oraz małopłytkowością wywołaną przez heparynę (*Heparin-Induced Thrombocytopenia, HIT*) [8]. Identyfikacja aloprzeciwciał przeciwko krwinkom płytkowym i brak antygeny, przeciwko któremu przeciwciała zostały wytworzone, pozwalają na postawienie rozpoznania. Rozpoznanie PTP może być trudne u chorych, którzy są leczeni z powodu małopłytkowości. Pomocne mogą okazać się badania wykrywające przeciwciała anti-HPA-1a.

7.1.2.3.3. Leczenie

PTP jest reakcją samoograniczającą się, objawy ustępują w ciągu 7 do 48 dni. Ze względu na ciężki przebieg szkiy leczeniem z wyboru są wysokie dawki immunoglobulin dożylnych. Zalecana dawka: 2 g/kg mc. podana w ciągu 2 dni [44]. Skuteczne mogą być również glikokortykosteroidy w dużych dawkach.

Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych jest nieskuteczne.

7.1.2.3.4. Zapobieganie

Nie istnieją metody, które skutecznie zapobiegałyby wystąpieniu poprzetoczeniowej szkiy małopłytkowej po raz pierwszy. Wydaje się, że w rzadkich przypadkach szkiy wywołanej przeciwciałami anti-HLA efektywne może być zubożenie składników krwi w leukocyty. U chorych z PTP w wywiadzie należy przetaczać składniki krwi zgodne w antygenie HPA.

7.1.2.4. Poprzetoczeniowa choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi

Poprzetoczeniowa choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (TA-GvHD) może wystąpić po przetoczeniu komórkowych składników krwi zawierających limfocyty dawcy. Występuje u biorców o upośledzonej odporności, pacjentów

214

7. Niepożądane reakcje i zdarzenia po przetoczeniu składników krwi

po przeszczepieniu szpiku, z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego, z nowotworami, z niedoborami odporności, a także u płodów, u których wykonywano przetoczenia wewnątrzmaciczne [58]. Słumienie odpowiedzi immunologicznej biorcy prowadzi do proliferacji przetoczonych limfocytów i niszczenia komórek własnych chorego, mających odmienne antygeny HLA. TA-GvHD może wystąpić także u osób bez zaburzeń odporności, jeżeli otrzymają składnik od dawcy będącego homozygotą pod względem jednego z haplotypów układu HLA klasy I biorcy [37, 38]. Zatem rozwój TA-GvHD zależy od rozpoznania niezgodności immunologicznej przez komórki T dawcy, a nasilenie choroby jest wynikiem zaburzeń syntezy cytokin.

Objawy poprzetoczeniowej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi występują około 10 dni po przetoczeniu i dotyczą głównie narządów bogatych w antygeny HLA. Klinicznie występuje rumień skóry, osutka plamisto-grudkowa, nudności, wymioty, biegunka oraz objawy niewydolności wątroby. Obrazowi towarzyszy gorączka i pancytopenia. Choroba postępuje szybko, prowadząc do zgonu chorego w ciągu 3 do 4 tygodni [2, 58].

Rozpoznanie potwierdza badanie histopatologiczne biopsji skóry, które wykazuje agresywny naciek limfocytów [58].

7.1.2.4.1. Leczenie

Leczenie poprzetoczeniowej choroby przeszczep przeciwko biorcy jest mało skuteczne i niespecyficzne. Podaje się leki immunosupresyjne oraz duże dawki glikokortykosteroidów. Podejmowane są próby leczenia dożylnymi immunoglobulinami i przeciwciałami monoklonalnymi [49].

Śmiertelność w przebiegu TA-GvHD wynosi powyżej 90%. Chorzy zwykle umierają z powodu ciężkich zakażeń będących skutkiem uszkodzenia hemopoety.

7.1.2.4.2. Zapobieganie

W profilaktyce TA-GvHD zaleca się identyfikację chorych z ryzykiem wystąpienia choroby. Powinni oni otrzymywać napromieniowane komórkowe składniki krwi. Nie zaleca się napromieniowania osocza [2, 38]. Ubogoleukocytarne składniki krwi nie zapobiegają wystąpieniu poprzetoczeniowej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Ostatnio pojawiły się doniesienia wskazujące na skuteczność fotochemicznej inaktywacji patogenów w zapobieganiu TA-GvHD [27].

215

7.1.2.5. Immunomodulacja i mikrochimeryzm zależne od przetoczenia

Immunomodulacja zależna od przetoczenia (*Transfusion Related Immunomodulation*, TRIM) jest efektem oddziaływania przetoczeń alogenicznych składników krwi na układ immunologiczny biorcy [12]. Działanie to, obserwowane w następstwie przetoczeń składników krwi, wiąże się prawdopodobnie ze zmniejszeniem odporności komórkowej przy jednoczesnym wzroście odporności humoralnej [35]. Obserwowane skutki przetoczeń obejmują przesunięcie uczestniczących w odpowiedzi immunologicznej subpopulacji limfocytów z Th₁ na Th₂, zmniejszenie aktywności naturalnych komórek cytotoksycznych zależnej od przeciwciał (ADCC), zmianę stosunku CD₄/CD₈ i obniżenie blastogenezy limfocytów. Pojawiają się możliwe do wykazania przeciwciała antyidiotypowe, zaburzone jest także wytwarzanie interleukin. U podłoża poprzetoczeniowych zmian immunologicznych leżą dwa podstawowe zjawiska: aloimmunizacja i immunosupresja. Kluczem do wywołania immunizacji są komórki prezentujące antygen (APC), mające na swojej powierzchni kompleks MHC – peptyd. Jeśli antygeny MHC na przetoczonych komórkach APC są identyczne z antygenami na komórkach biorcy, to dochodzi do supresji odpowiedzi immunologicznej [10, 35].

Klinicznie TRIM może odpowiadać za większą liczbę zakażeń po zabiegach operacyjnych, zwiększone ryzyko wznowy i rozsiewu nowotworów u chorych onkologicznych, uaktywnienie utajionych wirusów oraz pogorszenie rokowania [10, 67].

Uważa się, że zasadniczą rolę w mechanizmach immunomodulacji zależnej od przetoczenia odgrywają leukocyty znajdujące się w przetaczanych składnikach krwi.

Eliminacja leukocytów stwarza możliwość zapobiegania immunomodulacji. Jednak do tej pory nie udało się ostatecznie udowodnić korzyści z takiego postępowania, a ostatnie wyniki badań sugerują, że większe znaczenie w zapobieganiu TRIM może stanowić zmniejszenie objętości osocza w składnikach krwi, a nie tylko liczby leukocytów [35].

Istotny wpływ na immunomodulację ma także mikrochimeryzm, czyli przeżycie komórek dawcy u biorcy krwi. Mikrochimeryzm poprzetoczeniowy (*Transfusion Associated Microchimerism*, TA-MC) jest powszechnie spotykaną, ale rozpoznaną niedawno reakcją poprzetoczeniową [56]. TA-MC jest obecny u około połowy chorych, którym przetoczono krew z powodu masywnego krwawienia po urazach. U około 10% tych chorych chimeryzm związany był zwykle z jednym dawcą. Utrzymuje się kilka tygodni lub lat, powoli narastając, i może stanowić 2–5% krążących leukocytów [56].

216

7. Niepożądane reakcje i zdarzenia po przetoczeniu składników krwi

Warto zauważyć, że mikrochimeryzm poprzetoczeniowy wykrywano również po przetoczeniu ubogoleukocytarnych składników krwi [21].

7.2. Niepożądane nieimmunizacyjne reakcje po przetoczeniu składników krwi

7.2.1. Wczesne reakcje nieimmunizacyjne

7.2.1.1. Posocznica poprzetoczeniowa

Posocznicę poprzetoczeniową (*Transfusion Associated Sepsis*, TAS) powoduje obecność bakterii w składniku krwi. Zakażenie bakteryjne składników następuje najczęściej w czasie pobierania krwi od dawcy, rzadziej w przypadku bezobjawowej bakteriemii lub błędów w procedurach preparatyki [14].

Objawy kliniczne posocznicy poprzetoczeniowej pojawiają się bardzo szybko, w większości przypadków w czasie przetaczania lub krótko po jego zakończeniu. Typowymi objawami są gorączka, dreszcze, hipotonia, nudności i wymioty. Mogą również pojawić się duszność i biegunka. Powikłania kliniczne spowodowane bakteryjnym zanieczyszczeniem składnika krwi są poważne, często prowadzą do wystąpienia wstrząsu septycznego, niewydolności nerek i zgonu chorego. Śmiertelność jest wysoka i zależy od rodzaju patogenu, jego ilości i stanu chorego [30].

7.2.1.1.1. Przyczyny posocznicy poprzetoczeniowej

Zanieczyszczeniu bakteryjnemu ulega najczęściej koncentrat krwinek czerwonych i krwinek płytkowych. Opisywano również przypadki zakażenia bakteryjnego osocza lub krioprecypitatu wynikające z błędów popełnianych przy rozmrażaniu. Rodzaj bakterii odpowiedzialnych za zanieczyszczenie zależy od składnika krwi i sposobu jego przechowywania. W zakażonym koncentracie krwinek czerwonych mogą znajdować się *Yersinia enterocolitica*, *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp., *Enterobacter* spp. i *Campylobacter* spp.

Mają one zdolność do namnażania się w niskich temperaturach i w środowisku dużego stężenia żelaza [50]. Potencjalnie mogą wywołać wstrząs endotoksyczny u biorcy. Koncentraty krwinek płytkowych przechowywane są w temperaturze pokojowej i stanowią doskonałe medium dla wzrostu bakterii, zarówno Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych. Większość bakterii izolowanych z koncentratu krwinek płytkowych jest częścią prawidłowej flory bakteryjnej skóry, które namnożone mogą wywołać reakcję poprzetoczeniową. Większość ciężkich przypadków posocznicy

poprzetoczeniowej wywołanych jest przez bakterie Gram-ujemne z rodzajów *Salmonella*, *Escherichia* i *Serratia*. Najczęściej w koncentracie krwinek płytkowych wykrywane są ziarniaki Gram-dodatnie, *Staphylococcus* i *Streptococcus* [30, 50].

Badania wskazują, że poważna, związana z wysoką śmiertelnością posocznica spowodowana jest głównie przetoczeniem zakażonego koncentratu krwinek czerwonych [69].

7.2.1.1.2. Różnicowanie

Diagnostyka różnicowa posocznicy poprzetoczeniowej obejmuje: reakcje hemolityczne, niehemolityczne reakcje gorączkowe, TRALI oraz posocznicę niezwiązaną z przetoczeniem składników krwi. Rozpoznanie ustala się na podstawie posiewu krwi chorego z przetaczanego składnika.

Dodatni wynik posiewu krwi chorego bez potwierdzenia w postaci izolowania tej samej bakterii z przetaczanego składnika krwi nie wystarcza do zdiagnozowania posocznicy poprzetoczeniowej [20].

7.2.1.1.3. Leczenie

W przypadku pojawienia się gwałtownie narastającej gorączki należy przerwać przetaczanie, zabezpieczyć pojemnik wraz z towarzyszącymi drenami oraz pobrać próbki krwi od chorego w celu wykonania badań mikrobiologicznych. Próbką krwi do wykonania posiewu powinna zostać pobrana z innej żyły niż ta, do której był przetaczany składnik krwi. Należy podać antybiotyk, początkowo o szerokim spektrum działania, a następnie stosować antybiotykoterapię celowaną. W przypadku wstrząsu septycznego powinno się wdrożyć postępowanie przeciwwstrząsowe ze szczególnym uwzględnieniem hemodynamiki krążenia, wydolności oddechowej i czynności nerek.

7.2.1.1.4. Zapobieganie

Nie ma pewnych metod pozwalających na skuteczne wykrywanie zanieczyszczeń bakteryjnych składników krwi przed przetoczeniem. Stosowane obecnie metody polegają na posiewach, ocenie wzrokowej składnika, precyzyjniejszym badaniu dawcy, wprowadzeniu dokładniejszych procedur dezynfekcji miejsca wkłucia oraz odrzuceniu pierwszych 10–15 ml pobieranej krwi [30]. Obiecującymi metodami zapobiegającymi zakażeniom bakteryjnym mogą być techniki inaktywacji biologicznych czynników chorobotwórczych [50].

218

7. Niepożądane reakcje i zdarzenia po przetoczeniu składników krwi

7.2.1.2. Poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia

Poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia (*Transfusion Associated Circulatory Overload*, TACO) jest trzecią co do częstości przyczyną zgonu po przetoczeniu, a jednocześnie możliwą do uniknięcia reakcją poprzetoczeniową. Do grupy ryzyka przeciążenia krążenia należą chorzy z istniejącą chorobą serca, nerek, chorzy po 60. roku życia i małe dzieci, szczególnie niemowlęta [24].

TACO może objawiać się ciężką niewydolnością krążenia w czasie przetaczania lub w krótkim czasie po jego zakończeniu. Chorzy skarżą się na duszność i możliwość oddychania tylko w pozycji pionowej. Innymi objawami jest sinica, tachykardia, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, przepełnienie żył szyjnych oraz obrzęk płuc [16].

7.2.1.2.1. Diagnostyka różnicowa

Poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia należy różnicować z niewydolnością krążenia niezwiązaną z przetoczeniem, TRALI i anafilaksją. Cechami różnicującymi z TRALI jest przede wszystkim wzrost ciśnienia tętniczego krwi, przepełnienie żył szyjnych oraz prawidłowe lub niskie ciśnienie płucne. Anafilaksję z kolei różnicuje brak obrzęku płuc w badaniu przedmiotowym i radiologicznym oraz występowanie rumienia skóry lub osutki.

7.2.1.2.2. Leczenie

Jeżeli objawy sugerują poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia, należy przerwać przetaczanie, podać do oddychania tlen i leki diuretyczne. Chorego trzeba ułożyć w pozycji siedzącej, a w przypadku braku poprawy wdrożyć wentylację mechaniczną.

7.2.1.2.3. Zapobieganie

U chorych z grup ryzyka składniki krwi powinny być przetaczane wolno. Szybkie przetoczenie składnika krwi choremu, który nie krwawi, nie ma uzasadnienia, może natomiast spowodować powikłania. Jako ogólną zasadę przyjmuje się, że tempo przetaczania powinno wynosić od 2 do 4 ml/kg mc./godz., rzadziej ok. 1 ml/kg mc./godz. u chorych, u których istnieje ryzyko przeciążenia krążenia [53]. Można przetaczać małe objętości składników. Można również poprosić Bank Krwi o przygotowanie składnika o zmniejszonej objętości osocza. Ponadto ważnym postępowaniem klinicznym jest ocena i weryfikacja bilansu płynów przed przetoczeniem składnika krwi.

7.2.1.3. Poprzetoczeniowa reakcja hipotensyjna

Poprzetoczeniowa reakcja hipotensyjna jest definiowana jako obniżenie ciśnienia krwi pojawiające się w czasie przetoczenia, bez objawów towarzyszących innym reakcjom poprzetoczeniowym. Cechami charakterystycznymi reakcji hipotensyjnej są:

- a. obniżenie tętniczego ciśnienia skurczowego i/lub rozkurczowego o 30 mm Hg w porównaniu z wartością przed przetoczeniem;
- b. hipotensja występująca w ciągu kilku minut po rozpoczęciu przetaczania;
- c. spadek ciśnienia tętniczego ustępujący po zatrzymaniu przetoczenia.

Reakcja hipotensyjna ulega nasileniu u chorych przyjmujących inhibitory ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) oraz u chorych, którzy poddawani są zabiegom leczniczej aferezy lub którym przetaczane są składniki krwi poddane filtrowaniu [9, 20].

7.2.1.3.1. Przyczyny poprzetoczeniowej reakcji hipotensyjnej

Poprzetoczeniowa reakcja hipotensyjna związana jest z uwalnianiem bradykininy i des-Arg⁹-BK, dwu wazoaktywnych kinin, poprzez aktywację czynników kontaktu wewnątrzpochodnej drogi krzepnięcia. Główne działanie tych kinin polega na rozszerzaniu naczyń krwionośnych. Reakcje hipotensyjne spotykano przy przetaczaniu koncentratu krwinek czerwonych i płytkowych [9].

7.2.1.3.2. Różnicowanie

Diagnostyka różnicowa poprzetoczeniowej reakcji hipotensyjnej obejmuje: reakcje hemolityczne, posocznicę poprzetoczeniową, TRALI, reakcje alergiczne, zawał mięśnia sercowego, krwawienia utajone oraz reakcje wazowagalne. Rozpoznanie ostateczne ustala się na podstawie obrazu klinicznego, stopnia obniżenia ciśnienia tętniczego i czasu jego trwania oraz braku innych przyczyn prowadzących do hipotensji.

7.2.1.3.3. Leczenie

220

Poprzetoczeniowe reakcje hipotensyjne są trudne do przewidzenia, dlatego też nie ma specyficznego postępowania leczniczego. W przypadku pojawienia się reakcji hipotensyjnej należy przerwać przetaczanie, pozostawiając dostęp do żyły, zmienić pozycję chorego i ułożyć go płasko z uniesieniem nóg do góry lub w pozycji

7. Niepożądane reakcje i zdarzenia po przetoczeniu składników krwi

Trendelenburga. W przypadku ciężkiej hipotensji należy przetaczać płyny lub płyny z dodatkiem środków obkurczających naczynia.

7.2.1.3.4. Zapobieganie

Chorzy, którym przetaczane są składniki krwi, wymagają obserwacji w czasie przetaczania. Wystąpienie poprzetoczeniowej reakcji warunkuje wystąpienie reakcji w czasie kolejnych przetoczeń. Zatem następne przetoczenia powinny odbywać się w wolnym tempie, a chory powinien być ściśle monitorowany.

7.2.1.4. Ból w czasie przetaczania

Ból w czasie przetaczania, ostra bólowa reakcja poprzetoczeniowa (*Acute Pain Transfusion Reactions*, APTRs), definiowany jest jako ból klatki piersiowej, brzucha lub pleców pojawiający się w czasie przetaczania – zwykle 30 minut po jego rozpoczęciu – i trwający przez ok. 30 minut po zakończeniu. Takiemu bólowi mogą towarzyszyć duszność, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, dreszcze, rumień oraz ból głowy. Reakcja ta była obserwowana u chorych z białaczką, nowotworami, przewlekłą niedokrwistością po zabiegach chirurgicznych i u pacjentów z marskością wątroby. Występowanie tej reakcji może być związane z aktualnie stosowanymi lekami, np. lekami antyhistaminowymi, beta-blokerami [18].

Mechanizm powstawania ostrego bólu w czasie przetaczania nie jest znany. Prawdopodobnie zależy od stosowania filtrów – używanych do usuwania leukocytów ze składników krwi – mogących modyfikować te składniki lub uwalniających substancje będące przyczyną bólu [3].

7.2.1.4.1. Diagnostyka różnicowa

Ból może być objawem ostrej reakcji hemolitycznej lub jest skutkiem działania leków stosowanych w leczeniu chorych. Towarzysząca bólowi duszność może wskazywać na TRALI lub poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia. Pojawiający się rumień skóry należy z kolei różnicować z reakcją alergiczną.

7.2.1.4.2. Leczenie i zapobieganie

Nie ma specyficznego postępowania leczniczego i zapobiegającego, ponieważ nieznanym jest mechanizm powstawania bólu w czasie przetaczania.

221

7.2.1.5. Hipotermia, hiperkaliemia, hipokalcemia, hemoliza nieimmunizacyjna, zator powietrzny

Te nieimmunizacyjne, wczesne reakcje niepożądane występują rzadko i najczęściej towarzyszą masywnym przetoczeniom. Stanowią problem kliniczny w przypadku współistniejącego wstrząsu i niewydolności narządowej, które zwykle nasilają przebieg tych reakcji.

7.2.1.5.1. Hipotermia

Hipotermia jest wywoływana szybkim przetoczeniem dużych objętości głównie koncentratu krwinek czerwonych. Przetoczenie krwinek czerwonych, przechowywanych w temperaturze 4–6°C, o objętości jednej jednostki może spowodować obniżenie ciepłoty ciała o 0,25°C [55].

Hipotermię dodatkowo może nasilać niedostateczna perfuzja tkankowa, wstrząs, utrata ciepła przez otwarte powierzchnie ciała. Z kolei obniżenie ciepłoty ciała może zaburzać hemostazę, zwalniać metabolizm cytrynianu i osłabiać pracę mięśnia sercowego [23].

Hipotermia objawia się obniżoną ciepłotą wewnętrzną ciała, kwasicyą metaboliczną, koagulopatią, zaburzeniem funkcji płytek krwi oraz zaburzeniami rytmu serca. Spadek ciepłoty ciała do 32°C lub niżej po masywnych przetoczeniach powoduje znaczne ryzyko zaburzeń układu krążenia i zgonu [20, 53].

Niezależnie od przyczyny obniżenia ciepłoty ciała leczenie hipotermii polega na podwyższeniu temperatury wewnętrznej ciała poprzez użycie podgrzewanych składników krwi i ogrzewanie chorego. Należy zaznaczyć, że składniki krwi mogą być podgrzewane tylko w urządzeniach specjalnie do tego skonstruowanych i odpowiednio kontrolowanych. W przypadku rutynowych przetoczeń nie zaleca się podgrzewania składników krwi. Wskazaniem do podgrzewania są szybkie przetoczenia, z szybkością większą niż 50 ml/kg mc. u dorosłych i większą niż 15 ml/kg mc. u dzieci oraz w transfuzji wymiennej u noworodków [53].

7.2.1.5.2. Hiperkaliemia

222

Podczas przechowywania koncentratu krwinek czerwonych jony potasu przechodzą z krwinek czerwonych do osocza. Ich stężenie może dochodzić do 7,5 mmol/jednostkę [46]. Jednak tak wysokie stężenie potasu rzadko prowadzi do zaburzeń o znaczeniu klinicznym, ponieważ ulega on rozcieńczeniu w osoczu chorego. U niektórych

7. Niepożądane reakcje i zdarzenia po przetoczeniu składników krwi

chorych, szczególnie z niewydolnością nerek i u dzieci, może powodować zagrożenie hiperkaliemią. Głównym objawem nadmiaru jonów potasu są zaburzenia rytmu serca [52]. Diagnostyka różnicowa tej postaci hiperkaliemii powinna obejmować inne przyczyny, takie jak: kwasica metaboliczna, niewydolność nerek, rabdomioliza.

7.2.1.5.3. Hipokalcemia

Hipokalcemia może być skutkiem szybkiego przetaczania składników krwi zawierających cytrynian sodu. Cytrynian wiąże jony wapnia, doprowadzając w rzadkich przypadkach do jego niedoboru.

Hipokalcemia może objawiać się osłabieniem siły skurczu komór serca, nadmierną pobudliwością nerwowo-mięśniową i niemiarowością pracy serca, do migotania komór włącznie [1]. W obrazie EKG hipokalcemia powoduje wydłużenie odcinka QT.

W czasie masywnych przetoczeń należy okresowo kontrolować stężenie wapnia. Obniżenie o 50% prawidłowych wartości jest wskazaniem do podania chlorku wapnia [1].

7.2.1.5.4. Hemoliza nieimmunizacyjna

Hemoliza krwinek czerwonych może być spowodowana niewłaściwym przechowywaniem składnika, manipulowaniem krwinkami, dodaniem leków do koncentratu krwinek czerwonych lub przetaczaniem przez wkłucia o zbyt małej średnicy. Objawem klinicznym hemolizy nieimmunizacyjnej jest hemoglobinemia i hemoglobinuria. U chorych z niewydolnością nerek można obserwować hiperkaliemię. Głównym powikłaniem tego rodzaju uszkodzenia krwinek czerwonych jest niewydolność nerek oraz zaburzenia rytmu serca związane z hiperkaliemią [20].

Diagnostyka różnicowa wymaga rozważenia poprzetoczeniowej reakcji hemolitycznej, poprzetoczeniowej posocznicy, nocnej napadowej hemoglobinurii. Czerwone zabarwienie moczu może również wskazywać na krwiomocz [20].

W diagnostyce pomocne jest dokładne zbadanie wszystkich okoliczności przetoczenia, powtórne wykonanie bezpośredniego testu antyglobulinowego oraz oznaczenie stężenia bilirubiny wolnej i związanej.

Leczenie hemolizy nieimmunizacyjnej jest leczeniem objawowym. Zapobiegać jej można poprzez stworzenie odpowiednich warunków podczas przetaczania koncentratu krwinek czerwonych. Nie wolno do koncentratu dodawać żadnych leków i płynów. Należy unikać przetaczania krwi pod zbyt dużym ciśnieniem przez igły o małej średnicy.

7.2.1.5.5. Zator powietrzny

Zator powietrzny związany z przetoczeniem jest spowodowany obecnością powietrza w zestawie przetoczeniowym. Jest niezwykle rzadką reakcją niepożądaną przetoczenia składników krwi. Najczęściej opisywano go w przypadku nagłych masywnych przetoczeń i związany był z błędami w technice przetaczania [41].

Wystąpienie zatoru powietrznego sugeruje wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej. Objawem są tachykardia i zaburzenia rytmu serca, chociaż może pojawiać się też bradykardia [45].

Postępowanie polega na szybkim zdiagnozowaniu zatoru powietrznego, tlenoterapii i uzupełnianiu objętości wewnątrznaczyniowej oraz ułożeniu chorego na lewym boku, ewentualnie w pozycji Trendelenburga.

Zapobieganie wystąpieniu zatoru powietrznego zależy od starannego zabezpieczenia linii żyłnej, szczególnie gdy dotyczy to żył centralnych, oraz właściwego odpowietrzania aparatu do przetaczania.

7.2.2. Późne reakcje nieimmunizacyjne

7.2.2.1. Przeciążenie żelazem

Każdy mililitr przetoczonych krwinek czerwonych zawiera ok. 1 mg żelaza. Zatem przetoczenie jednej jednostki koncentratu krwinek czerwonych powoduje dostarczenie ok. 250 mg tego pierwiastka. Gromadzenie żelaza jest logicznym skutkiem długotrwałego leczenia krwinkami czerwonymi, ponieważ ustrój człowieka nie ma mechanizmów wydalających jego nadmiar [57]. Objawy zatrucia mogą pojawić się, gdy całkowite obciążenie organizmu żelazem osiąga 400–1000 mg/kg mc. Na skutek odkładania się nadmiaru żelaza dochodzi do uszkodzenia głównie wątroby, mięśnia sercowego i trzustki [7, 13]. Często obserwuje się również zaburzenia endokrynologiczne [6]. Wystąpieniu tej reakcji niepożądaną zapobiega stosowanie leków chelatujących, wiążących żelazo. Związki te mają wysokie powinowactwo do żelaza i eliminowane są z moczem w postaci związanego kompleksu. Większość specjalistów zaleca stosowanie leczenia po przetoczeniu 10 jednostek koncentratu krwinek czerwonych, gdy stężenie ferrytyny w osoczu wynosi 1000 µg/l oraz u dzieci w wieku 3–5 lat [57].

224

7.2.2.2. Przeniesienie biologicznych czynników chorobotwórczych przez przetoczenie

Przypadki przeniesienia biologicznych czynników chorobotwórczych przez przetoczenie składników krwi są bardzo nieliczne, jest to skutkiem wprowadzenia czułych

7. Niepożądane reakcje i zdarzenia po przetoczeniu składników krwi

metod badań dawców, ich kwalifikacji oraz wprowadzenia dodatkowych procedur zapobiegających przenoszeniu czynników zakaźnych, takich jak usuwanie leukocytów lub inaktywacja. Do najgroźniejszych wirusów, ze względu na ich rozpowszechnienie w świecie, należą HCV, HBV i HIV. Inne wirusy, których przenoszenie przez składniki krwi udowodniono, to: CMV, EBV, HTLV $\frac{1}{2}$, WNV i B19V, a ostatnio podnosi się również ryzyko przenoszenia wirusa Dengue [50]. Ryzyko przeniesienia przez przetoczenie niosą również niektóre pierwotniaki (powodujące malarię, chorobę Chagasa, toksoplazmozę, babeszjozę), nicienie powodujące filariozę, bakterie i priony. Diagnostyka czynników zakaźnych przenoszonych przez przetoczenie polega na badaniach serologicznych w kierunku obecności przeciwciał, materiału genetycznego patogenu oraz badań mikroskopowych w rozmazach krwi. Objawy zakażeń poszczególnymi patogenami oraz metody leczenia znajdują się w specjalistycznych monografiach.

7.3. Postępowanie w przypadku niepożądanych reakcji i zdarzeń po przetoczeniu składników krwi

W przypadku podejrzenia wystąpienia wczesnej reakcji niepożądaney należy:

- a. niezwłocznie przerwać przetaczanie;
- b. zmierzyć choremu ciepłotę ciała, tętno i ciśnienie tętnicze krwi;
- c. powiadomić lekarza odpowiedzialnego za przetoczenie.

Gdy potwierdzi się podejrzenie, że objawy wskazują na poważną reakcję niepożądaną, należy:

- a. odłączyć pojemnik ze składnikiem krwi wraz z zestawem do przetaczania i odpowiednio zabezpieczyć do wykonania badań bakteriologicznych;
- b. utrzymać wkłucie do żyły;
- c. wolno przetaczać przez nowy, sterylny zestaw 0,9% roztwór NaCl do czasu wdrożenia odpowiedniego leczenia;
- d. zabezpieczyć odłączony składnik krwi do ewentualnych dalszych badań;
- e. w przypadku duszności lub podejrzenia TRALI należy zlecić badanie gazometrii krwi tętniczej i badanie radiologiczne płuc;
- f. sprawdzić dane na wszystkich pojemnikach przetaczanych składników, wyniki próby zgodności serologicznej lub dane na druku wydania KKP, osocza lub krioprecypitatu i grupy krwi chorego oraz dane identyfikujące biorcę;

225

- g. pobrać następujące próbki krwi od chorego z miejsca wkłucia innego niż miejsce, w którym dokonywano przetoczenia:
 - 5 ml krwi do probówek z EDTA,
 - ok. 10 ml na skrzep do suchej probówki w celu ponownego wykonania badań immunohematologicznych;
- h. pobrać próbki krwi do badań bakteriologicznych – rodzaj podłoża i objętość próbki stosownie do wymagań miejscowej placówki bakteriologicznej;
- i. powiadomić pracownię immunologii transfuzjologicznej, która wykonywała badania przed przetoczeniem, oraz właściwe centrum, pod którego nadzór specjalistyczny podlega terytorialnie dany podmiot leczniczy;
- j. przesłać do pracowni serologii transfuzjologicznej próbki krwi chorego, pobrane do badań immunohematologicznych po wystąpieniu niepożądanych reakcji – razem z formularzem zgłoszenia reakcji poprzetoczeniowej;
- k. przesłać do pracowni bakteriologicznej odpowiednio pobrane próbki krwi chorego i pojemnik z pozostałą objętością składnika krwi, po którym wystąpiła reakcja;
- l. w książce transfuzyjnej i historii choroby chorego wpisać wystąpienie niepożądanego reakcji; ponadto historia choroby powinna zawierać dokumentację dotyczącą analizy reakcji poprzetoczeniowej przekazaną przez pracownię serologii transfuzjologicznej.

Opis przypadków

Przypadek 1.

Mężczyzna, lat 48, został przyjęty do szpitala z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Po zaopatrzeniu chirurgicznym przebywał na sali pooperacyjnej oddziału chirurgicznego. W trakcie leczenia, z powodu niskich parametrów morfologicznych: HGB – 6,5 g/dl, HCT – 21%, lekarz zlecił przetoczenie 2 jednostek koncentratu krwinek czerwonych. Grupa krwi chorego: O RhD dodatni. W godzinach popołudniowych przygotowana krew została dostarczona na oddział i od razu podłączona choremu. Po kilku minutach pacjent zgłosił bóle brzucha, okolicy lędźwiowej i klatki piersiowej, wystąpiły dreszcze i duszność. Pielęgniarka, nie łącząc objawów z przetaczaną krwią, zgłosiła lekarzowi dyżurnemu złe samopoczucie chorego. Po kolejnych kilku minutach lekarz – konsultując pacjenta – zauważył,

226

7. Niepożądane reakcje i zdarzenia po przetoczeniu składników krwi

że przetaczany koncentrat krwinek czerwonych jest grupy A RhD dodatni, i dopiero wtedy zatrzymał przetaczanie. Choremu przetoczono ok. 150 ml niezgodnego grupowo koncentratu krwinek czerwonych. Stan pacjenta systematycznie się pogarszał, po 2 godzinach wymagał on zaintubowania i oddechu wspomagającego. Wobec narastających objawów niewydolności wielonarządowej i uogólnionej skazy krwotocznej chorego przeniesiono do OIT. Pacjent był nieprzytomny, krwawiący z przewodu pokarmowego, z miejsc wkłucia, pojawiły się też krwimocz i niewydolność nerek. Pomimo intensywnego leczenia chory w 2. dobie zmarł wśród objawów wstrząsu i nasilonego DIC.

Komentarz

U chorego rozpoznano ostrą reakcję hemolityczną na skutek przetoczenia niezgodnego grupowo koncentratu krwinek czerwonych, do którego doszło w wyniku nieprzeprowadzenia przez pielęgniarkę identyfikacji chorego oraz nieobecności lekarza przy rozpoczęciu przetaczania. Lekarz przebywający na oddziale w czasie dyżuru, pomimo że nie był lekarzem zlecającym, był odpowiedzialny za przetoczenie i powinien dokonać ponownej identyfikacji chorego oraz sprawdzić zgodność podłączanego pojemnika ze składnikiem krwi z informacjami zawartymi na wyniku próby zgodności serologicznej. Brak odpowiedniego przeszkolenia pielęgniarki spowodował nierozpoznanie powiązania pojawiających się objawów u chorego z przetaczaną krwią.

Przypadek nr 2

Chory, lat 25, z licznymi urazami, został przyjęty do centrum urazowego po wypadku komunikacyjnym. Pacjent nie miał żadnych dokumentów. Zlecono pilną transfuzję i telefonicznie zamówiono 4 jednostki koncentratu krwinek czerwonych grupy O RhD ujemny oraz 4 jednostki osocza grupy O. Przygotowane składniki krwi zostały przetoczone w czasie resuscytacji chorego. W otrzymanym później wyniku badania serologicznego grupę krwi oznaczono jako A RhD dodatni.

Komentarz

U chorego doszło do przetoczenia obcogrupowego osocza nieskutkującego poważną reakcją poprzetoczeniową. Zdarzenie niepożądane było skutkiem niezajomości zasad przetaczania składników w trybie pilnej transfuzji – lekarz nieprawidłowo uznał

227

7.3. Postępowanie w przypadku niepożądanych reakcji i zdarzeń po przetoczeniu składników krwi

osocze grupy O jako uniwersalne i takie zamówił oraz przetoczył. Niekompetencją wykazał się również pracownik Banku Krwi, który nie zweryfikował zamówienia lekarza, wiedząc, że wydaje składniki krwi do pilnej transfuzji.

Piśmiennictwo

1. Agus Z.S.: *Clinical manifestations of hypocalcemia*. W: Rose B.D. (red.): *Up To Date*. Waltham 2007.
2. Alyea EP., Anderson KC.: *Transfusion – Associated Graft vs Host Disease*. W: Popovsky M.A. (red.): *Transfusion Reactions*. AABB Press, Bethesda 2007.
3. Alvarado-Ramy F., Kuehnert M.J., Alonso-Echanove J. i wsp.: *A multistate cluster of red blood cell transfusion reactions associated with use of a leucocyte reduction filter*. *Trans Med* 2006; 16: 41.
4. Ambruso D.R.: *Acute hemolytic transfusion reactions*. W: Hillyer C.D., Silberstein L.E., Ness P.M., Anderson K.C.: *Blood Banking and Transfusion Medicine-Basic Principles and Practice*. Churchill Livingstone, Philadelphia 2003.
5. Anolik J.G., Blumberg N., Snider J., Francis C.W.: *Posttransfusion purpura secondary to an alloantibody reactive with HPA-5a (Br (b))*. *Transfusion* 2001; 41: 633.
6. Andrews N.C.: *Disorders of iron metabolism*. *NEJM* 1999; 34: 1986.
7. Angelucci E., Brittenham G.M., Mc Laren C.E. i wsp.: *Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major*. *NEJM* 2000; 343: 327.
8. Araújo F., Sá J.J., Araújo V. i wsp.: *Post-transfusion purpura vs. heparin-induced thrombocytopenia: differential diagnosis in clinical practice*. *Transf Med* 2000; 10: 321.
9. Arnold D.M., Hume H.A.: *Hypotensive Transfusion Reactions*. W: Popovsky M.A. (red.): *Transfusion Reactions*. AABB Press, Bethesda 2007.
10. Bilgin Y.M., Brand A.: *Transfusion – related immunomodulation: a second hit in an inflammatory cascade?* *Vox Sang* 2008; 95: 261.
11. Blumberg N., Heal J.M., Rowe J.M.: *A randomized trial of washed red blood cell and platelet transfusions in adult acute leukemia*. *BMC Blood Disord* 2004; 4: 6.
12. Blumberg N., Heal J.M.: *Transfusion Related Immunomodulation*. W: Hillyer C.D., Silberstein L.E., Ness P.M., Anderson K.C.: *Blood Banking and Transfusion Medicine: Basic Principles and Practice*. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia 2007.
13. Borgna-Pignatti C., Cappellini M.D., De Stefano P. i wsp.: *Cardiac mortality and mortality in deferoxamine or deferiprone – treated patients with thalassemia major*. *Blood* 2006; 107: 3733.
14. Brecher M.E., Hay S.N.: *Bacterial contamination of blood components*. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 195.
15. Bux J., Sachs U.J.: *The pathogenesis of transfusion related acute lung injury (TRALI)*. *Br J Haematol* 2007; 136: 788.

228

7. Niepożądane reakcje i zdarzenia po przetoczeniu składników krwi

16. Bux J., Sachs U.J.: *Pulmonary transfusion reactions*. Transfus Med Hemother 2008; 35: 337–345.
17. Cummins D., Ferrier A., Murphy F.: *Bilirubina, conjugated hyperbilirubinaemia and delta bilirubinaemia following acute haemolysis*. Ann Clin Biochem 1997; 34: 109–110.
18. Davenport R.D.: *Acute Pain Transfusion Reactions*. W: Popovsky M.A. (red.): *Transfusion Reactions*. AABB Press, Bethesda 2007.
19. Davenport R.D.: *Hemolytic Transfusion Reactions*. W: Popovsky M.A. (red.): *Transfusion Reactions*. AABB Press, Bethesda 2007.
20. Davenport R.D.: *Management of Transfusion Reactions*. W: Mintz P.D. (red.): *Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice*. AABB Press, Bethesda 2005.
21. Dawidowska M., Wachowiak J.: *Rozwój badań molekularnych w hematologii – monitorowanie minimalnej choroby resztkowej w ostrej białaczce limfoblastycznej i potransplantacyjnego chimeryzmu hematopoetycznego*. Nowiny Lek 2007; 73: 282–291.
22. Domen R.E., Hoeltge G.A.: *Allergic transfusion reactions. An evaluation of 273 consecutive reactions*. Arch Pathol Lab Med 2003; 127: 316.
23. Eddy V.A., Morris J.A. Jr., Cullinane D.C.: *Hypothermia, coagulopathy, and acidosis*. Surg Clin North Am 2000; 80: 845.
24. Fiebig E.W., Wu A.H., Krombach J. i wsp.: *Transfusion-related acute lung injury and transfusion – associated circulatory overload: Mutually exclusive or coexisting entities?* Transfusion 2007; 47: 171.
25. Geiger T.L., Howard S.C.: *Acetaminophen and diphenhydramine premedication for allergic and febrile nonhemolytic transfusion reactions: Good prophylaxis or bad practice?* Transfus Med Rev 2007; 21: 1–12.
26. Gilstad C.W.: *Anaphylactic transfusion reactions*. Curr Opin Hematol 2003; 10: 419–423.
27. Grass J.A., Wafa T., Reames A. i wsp.: *Prevention of transfusion associated graft-versus-host disease by photochemical treatment*. Blood 1999; 93: 3140.
28. Harris S.B., Josephson C.D., Kost C.B. i wsp.: *Nonfatal intravascular hemolysis in a pediatric patient after transfusion of a platelet unit with high titer anti-A*. Transfusion 2007; 47: 1412–1417.
29. Heddle N.M.: *Pathophysiology of febrile nonhemolytic transfusion reactions*. Curr Opin Hematol 1999; 6: 420–426.
30. Hillyer C.D., Josephson C.D., Blajchman M.A. i wsp.: *Bacterial contamination of blood components; risks, strategies, and regulation*. Hematology 2003; 1: 575.
31. Kindgen-Milles D., Klement W., Arndt J.D.: *The nociceptive system of skin, paravascular tissue and hand veins of human and their sensitivity to bradykinin*. Neurosci Lett 1994; 181: 39–42.
32. King K.E., Shirey R.S., Thoman S.K. i wsp.: *Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs*. Transfusion 2004; 44: 25–29.

33. Klein H.G., Anstec D.J.: *Mollison's Blood Transfusions in Clinical Medicine*. Blackwell Publishing, Oxford 2005.
34. Kleinman S., Caulfield T., Chan P. i wsp.: *Towards an understanding of transfusion-related acute lung injury statement of a consensus panel*. *Transfusion* 2004; 44: 1774.
35. Kłos M., Korsak J.: *Immunomodulacyjny wpływ przetoczeń preparatów krwiopochodnych*. *Pol Merk Lek* 2002; 77: 413.
36. Larsson L.G., Welsh V.J., Ladd D.J.: *Acute intravascular hemolysis secondary to out-of-group platelet transfusion*. *Transfusion* 2000; 40: 902.
37. Lee T.H., Wen L., Montalvo L. i wsp.: *Minimum conditions of major histocompatibility complex compatibility and recipient immune compromise required to establish donor white blood cell persistence in a murine transfusion model*. *Transfusion* 2005; 45: 301.
38. Levine J.E., Ferrara J.L.M.: *Transfusion-Associated Graft-vs-Host Disease*. W: Simon T.L., Snyder E.L., Sdheim B.G. i wsp. (red.): *Rossi's Principles of Transfusion Medicine*. AABB Press, Blackwell Publishing 2009.
39. Lin R.Y., Curry A., Pesola G.R. i wsp.: *Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H₁ and H₂ antagonists*. *Ann Emerg Med* 2000; 36: 462.
40. Linden J.V.: *Errors in transfusion medicine. Scope of the problem*. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 563–565.
41. Linden J.V., Kaplan H.S., Murphy M.T.: *Fatal air embolism due to perioperative blood recovery*. *Anesth Analg* 1997; 84: 422.
42. McFarland J.G.: *Posttransfusion Purpura*. W: Popovsky M.A. (red.): *Transfusion Reactions*. AABB Press, Bethesda 2007.
43. Michalewska B.: *Hemolityczne powikłania poprzetoczeniowe*. W: Fabijańska-Mitek J. (red.): *Immunologia krwinek czerwonych. Niedokrwistości immunohemolityczne*. OINPHARMA, Warszawa 2008; 65.
44. Murphy M.F.: *Posttransfusion purpura*. W: Murphy M.F., Pamphilon D.H. (red.): *Practical Transfusion Medicine*. Blackwell Science 2001.
45. Muth C.M., Shank E.S.: *Gas embolism*. *N Engl J Med* 2000; 342: 476.
46. Murthy B.V.: *Hyperkalaemia and rapid blood transfusion*. *Anesthesia* 2000; 55: 398.
47. Muylle L., Beert J.F., Mertens G., Bult H.: *Histamine synthesis by white cells during storage of platelet concentrates*. *Vox Sang* 1998; 74: 193.
48. Nielsen H.J., Edvardsen L., Vangsgaard K. i wsp.: *Time-dependent histamine release from stored human blood products*. *Br J Surg* 1996; 83: 259.
49. Orlandi C., Frassetto A., Gnucchi E. i wsp.: *Treatment of acute post-transfusion – graft-versus-host disease (GvHD) with intravenous human immunoglobulins: A case report*. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2006; 20: 760.

50. Park Y.A., Brecher M.E.: *Bacterial contamination of blood components*. W: Simon T.L., Snyder E.L., Solheim B.G. i wsp. (red.): *Rossi's Principles of Transfusion Medicine*. AABB Press, Blackwell Publishing 2009.
51. Patersen L.R., Busch M.P.: *Transfusion-transmitted arboviruses*. *Vox Sang* 2010; 98: 495.
52. Perkins R.M., Aboudara M.C., Abbott K.C., Holcomb J.B.: *Resuscitate hyperkalemia in non crush trauma: a prospective, observational study*. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 313.
53. Pomper G.J.: *Febrile, Allergic and Nonimmune Transfusion Reactions*. W: Simon T.L., Syndler E.L., Solheim B.G. i wsp. (red.): *Rossi's Principles of Transfusion Medicine*. AABB Press, Blackwell Publishing 2009: 826.
54. Popovsky M.A., Chaplin H.C. Jr., Moore S.B.: *Transfusion-related acute lung injury: a neglected, serious complication of hemotherapy*. *Transfusion* 1992; 32: 589.
55. Rajek A., Greif R., Sessler D.I. i wsp.: *Core coding by central venous infusion of ice-cold (4 degrees C and 20 degrees C) fluid: Isolation of core and peripheral thermal compartments*. *Anesthesiology* 2000; 93: 629.
56. Reed W., Lee T.H., Norris P.J. i wsp.: *Transfusion-Associated Microchimerism: A New Complication of Blood Transfusion in severely Injured Patients*. *Semin Hematol* 2007; 44: 24–31.
57. Roberts D.J., Rees D., Howard J. i wsp.: *Desferrioxamine mesylate for managing transfusional iron overload in people with transfusion – dependent thalassaemia*. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD004450.
58. Rühl H., Bein G., Sachs U.J.: *Transfusion – associated graft-versus-host disease*. *Transfus Med Rev* 2009; 23: 62.
59. Sachs U.J.: *Side-effects of blood products*. *Vox Sang* 2010; 5: 267.
60. Sage D., Stanworth S., Turner D., Navarrete C.: *Diagnostic of transfusion – associated graft-vs-host disease: The importance of short tandem repeat analysis*. *Transfus Med* 2005; 15: 481.
61. Sayah D.M., Looney M.R., Toy P.: *Transfusion Reactions Newer Concepts on the Pathophysiology, Incidence, Treatment, and Prevention of Transfusion – Related Acute Lung Injury*. *Crit Care Clin* 2012; 28: 363–372.
62. Shimode N., Yasuoka H., Kinoshita M. i wsp.: *Severe anaphylaxis after albumin infusion in a patient with ahaptoglobinemia*. *Anesthesiology* 2006; 105: 425.
63. Shirey R.S., King K.E., Ness P.M.: *Delay hemolytic transfusion reactions*. W: Hillyer C.D., Silberstein L.E., Ness P.M., Anderson K.C.: *Blood Banking and Transfusion Medicine*. Churchill Livingstone, Philadelphia 2003; 395.
64. Silliman C.C., Moore E.E., Kelher M.R. i wsp.: *Identification of lipids that accumulate during the routine storage of prestorage leukoreduced red blood cells and cause acute lung injury*. *Transfusion* 2011; 51: 2549–2554.

65. Strait R.T., Hicks W., Barasa N. i wsp.: *MHC class I-specific antibody binding to nonhematopoietic cells drives complement activation to induce transfusion – related acute lung injury in mice*. J Exp Med 2011; 208: 2525–2544.
66. Toy P., Gajic O., Bacchetti P. i wsp.: *Transfusion related acute lung injury: incidence and risk factors*. Blood 2012; 119: 1757–1767.
67. Vamvakas E.C., Bordin J.O., Blajchman M.A.: *Immunomodulatory and Proinflammatory Effects of Allergic Blood Transfusion*. W: Simon T.L., Snyder E.L., Solheim B.G. i wsp. (red.): *Rossi's Principles of Transfusion Medicine*. AABB Press, Blackwell Publishing 2009.
68. Vlaar A.P., Hofstra J.J., Determann R.M. i wsp.: *The incidence risk factors, and outcome of transfusion-related acute lung injury in a cohort of cardiac surgery patients: a prospective nested case – control study*. Blood 2011; 117: 4218–4225.
69. Walther-Wenke G.: *Incidence of bacterial transfusion and transfusion reactions by blood components*. Clin Chem Lab Med 2008; 46: 919.
70. Wang S.E., Lara P.N., Lee-Ow A. i wsp.: *Acetaminophen and diphenhydramine as premedication for platelet transfusions: A prospective randomized double-blind placebo-controlled trial*. Am J Hematol 2002; 70: 191.
71. Win N., Yeghen T., Needs M. i wsp.: *Use of intravenous immunoglobulin and intravenous methylprednisolone in hyperhaemolysis syndrome in sickle cell disease*. Hematology 2004; 9: 433.

8. Leczenie roztworami albuminy

8.1. Charakterystyka produktu

Roztwory albuminy do leczenia chorych uzyskuje się z osocza poprzez frakcjonowanie białek osocza metodą Cohna. Frakcjonowanie białek metodą Cohna polega na zastosowaniu etanolu, który obniża polarność roztworu w czasie produkcji [27, 32]. Obniżenie polarności osocza i zastosowanie odpowiednio niskiej temperatury pozwala na otrzymanie roztworów albuminy zawierających co najmniej 95% tego białka.

Roztwory albuminy zawierają ok. 45 ± 15 $\mu\text{mol/l}$ sodu. Stężenie sodu w roztworach albuminy może nie być stałe, dlatego przy przetaczaniu dużych objętości białek należy kontrolować stężenie elektrolitów. W czasie produkcji stosowane są stabilizatory, zatem każdy roztwór albuminy zawiera nie więcej niż 3,2 g/l kaprylanu sodu i ok. 4,29 g/l acetylotryptofanu. Wszystkie dostępne preparaty albumin zawierają ok. 200 $\mu\text{g/l}$ aluminium. Roztwory albuminy pozbawione są izoaglutynin i substancji grupowych, mogą więc być przetaczane niezależnie od grupy krwi chorego. Nie zawierają także czynników krzepnięcia krwi i nie mają zdolności przenoszenia tlenu. Według norm jakościowych producentów zawierają maksymalnie do 10% polimerów i agregatów. Ponadto zwalidowane i ściśle przestrzegane procedury redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych powodują, że są bezpieczne w klinicznym stosowaniu [27].

Przetoczenia roztworów albuminy stwarzają minimalne ryzyko zakażenia chorobami przenoszonymi przez krew, ponieważ chronią przed tym bardzo szczegółowa kwalifikacja dawców osocza, badania w kierunku chorób przenoszonych przez krew i inaktywacja patogenów, która jest częścią procesu produkcyjnego.

Roztwory albuminy dostępne w Polsce występują w dwóch postaciach: roztworu izoonkotycznego (4% i 5%) oraz roztworu hiperonkotycznego (20% i 25%). Składnikiem czynnym jest albumina o ciężarze cząsteczkowym 66 kD, która zawiera 584 aminokwasy o znanej sekwencji.

Preparaty albuminy można przechowywać w temperaturze pokojowej, ale zdanem producentów temperatura ta nie powinna przekraczać $+25^\circ\text{C}$. Należy chronić roztwory przed światłem.

233

Roztwory albuminy są dobrze tolerowane przez chorych i można je przetaczać przez wkłucia do żył obwodowych lub centralnych.

8.2. Funkcje fizjologiczne albuminy

Albumina jest najpowszechniej występującym białkiem osocza i stanowi 55–65% wszystkich białek krwi. Produkowana jest w wątrobie zarówno w hepatocytach, jak i komórkach Kupffera. Albumina należy do najmniejszych białek obecnych w osoczu (66–69 kD), zbudowanym z 585 aminokwasów. Ze względu na bardzo złożoną strukturę kształt cząsteczki albuminy jest uwarunkowany przez sekwencję tworzących ją aminokwasów. Badania dyfrakcji rentgenowskiej wykazały, że cząsteczka ta składa się z trzech domen tworzących III-rzędową strukturę – I, II oraz III, z których każda podzielona jest na subdomeny A oraz B [12]. W warunkach fizjologicznych wydaje się, że jedynie 20–30% hepatocytów uczestniczy w produkcji albuminy. Natomiast w obecności czynników stymulujących, takich jak zmiana ciśnienia onkotycznego i osmolalności w przestrzeniach zewnątrzkomórkowych komórek wątroby, jak również pod wpływem wzrostu stężenia insuliny, hormonów tarczycy i kortyzolu, produkcja może wzrosnąć dwu-, trzykrotnie. Dzienna produkcja albuminy wynosi około 12–14 g, czyli 130–200 mg/kg mc. Prawidłowe stężenie w surowicy oscyluje u dorosłych w granicach 3,5–5 g/dl. W tabeli 8.1 przedstawiono stężenie albuminy w osoczu w zależności od wieku.

Tabela 8.1. Stężenie albuminy w surowicy krwi w zależności od wieku

Grupa wiekowa	Wiek	Stężenie albuminy (g/dl)
Dorośli	14.–60. rż.	3,5–5
	> 60. rż.	3,4–4,8
Dzieci	14.–18. rż.	3,2–4,5
	4. dzień–14. rż.	3,8–5,4
Noworodki	< 4 dni	2,8–4,4

rż. – rok życia

234

Albumina pełni kluczową rolę w utrzymaniu ciśnienia onkotycznego niezbędnego do zachowania prawidłowych proporcji między ilością wody zawartą we krwi a ilością wody w płynach tkankowych.

Białko odpowiedzialne jest za utrzymywanie 80% ciśnienia onkotycznego. 50% obniżenie stężenia albuminy koreluje z 30% obniżeniem tego ciśnienia. 4–5 g albuminy/kg mc. znajduje się w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, z tego 30–40% wewnątrznaczyniowo, pozostała część w tkance śródmiąższowej. W stanach stresu, urazu, wstrząsu pod wpływem IL-6 produkcja albuminy zmniejsza się kosztem wytwarzania białek ostrej fazy. Po części jest to łagodzone przez przemieszczanie albuminy z przestrzeni śródmiąższowej do naczyniowej. Jeśli żywienie utrzymywane jest na właściwym poziomie, to synteza albuminy u chorych w stanie krytycznym szybko ulega normalizacji.

Albumina ma oryginalną właściwość wiązania wielu substancji egzo- i endogennych, takich jak: wolne kwasy tłuszczowe, niektóre hormony steroidowe, glutation, bilirubina, tryptofan, jony wapnia, miedzi, niektóre leki (np. antybiotyki, antykoagulanty, digoksyna, niesteroidowe leki przeciwzapalne). Poza tym przejawia właściwości antyoksydacyjne, modulacyjne w stosunku do apoptozy, wpływa korzystnie na przepływ przez mikrokrążenie poprzez zmniejszenie rolingu i przylegania do śródbłonna granulocytów oraz ma zdolność łączenia endotoksyny LPS.

Odgrywa nie tylko rolę transportową w stosunku do związanych z nią substancji, lecz także ułatwia ich pobieranie przez komórki różnych tkanek [4].

U osób w prawidłowym stanie zdrowia około 4–5% albuminy na godzinę przechodzi z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do śródmiąższowej (*Transcapillary Escape Rate*, TER), co odpowiada 16 godzinom jako okresowi półtrwania pozostawiania albuminy w osoczu. Powrót do krążenia z przestrzeni śródmiąższowej płynu, którego 80% stanowi białko, następuje drogą układu limfatycznego z szybkością 120 ml/godz. TER dramatycznie wzrasta we wstrząsie, urazach, posocznicy i u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową, a w mniejszym nasileniu w cukrzycy, hipoksemii, kwasicy metabolicznej, pod wpływem noradrenaliny i dopaminy [25].

U chorych z ciężką posocznicą w porównaniu z osobami zdrowymi już po 15 minutach następuje gwałtowny spadek stężenia podanej dożylnie albuminy o ponad 30%.

Wzrost stężenia albuminy może być rezultatem nadmiernego podania lub odwodnienia, natomiast spadek następuje w wyniku nadmiernego przetoczenia płynów, wzrostu TER z jednoczesnym utrudnionym powrotem przez układ limfatyczny czy fizjologicznego rozcieńczenia krwi, jakie ma miejsce w ciąży.

8.3. Wskazania do klinicznego stosowania roztworów albuminy

Kliniczne wskazania do stosowania albuminy wynikają z jej funkcji fizjologicznych.

Najczęstszymi wskazaniami do przetoczenia roztworu albuminy są:

- hipowolemia;
- hipoalbuminemia;
- leczenie ciężkich oparzeń;
- wspomaganie procesu terapeutycznego opartego na fizjologicznych właściwościach albuminy (np. funkcje transportowe, antyoksydacyjne, modulacyjne);
- lecznicza wymiana osocza.

W ciągu ostatniego dziesięciolecia daje się zauważyć coraz większą liczbę prac krytycznie oceniających wartość albuminy w leczeniu chorych w ciężkim stanie ogólnym wynikającym z różnych przyczyn.

Zakwestionowano „naturalny” charakter albuminy, ponieważ w trakcie procesów technologicznych dochodzi do fragmentacji cząsteczek albuminy i powstawania fragmentów o charakterze polipeptydów, które wykazują niekorzystny wpływ na organizm poprzez aktywację procesów zapalnych, interakcje z układem krzepnięcia, hamowanie wytwarzania endogennej albuminy, ale również globulin, co niekorzystnie wpływa na układ odpornościowy [3].

8.3.1. Leczenie hipoalbuminemii u krytycznie chorych

Hipoalbuminemia okazała się złym prognostykiem w przewidywaniu śmiertelności, jeśli rozważana jest jako izolowany czynnik [24, 25].

Wiele prac dotyczących przydatności albuminy w leczeniu ciężko chorych zawiera informacje o badaniach na małych grupach pacjentów, co może podważać wiarygodność wyników.

W Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers opublikowano prace na ten temat, m.in. opracowanie obejmujące 1204 chorych z pooperacyjną hipowolemią, oparzonych i z hipoalbuminemią [4]. Wynika z niego, że śmiertelność w grupie otrzymujących albuminę była znamiennej wyższa niż w grupie otrzymujących krystaloidy [11, 37].

Autorzy łączą to z aktywnością antykoagulacyjną nasilającą krwawienie oraz indukowanie obrzęku narządów w wyniku przesiąkania albuminy przez uszkodzony śródbłonek.

236

Metaanaliza dokonana przez Wilkesa i Navickisa obejmująca 2958 pacjentów, wśród których byli chorzy z hipoalbuminemią, po operacjach i urazach, oparzeniach, noworodki i chorzy z martwicą wątroby z płynem obrzękowym w jamie brzusznej, nie wykazała zmniejszenia śmiertelności w grupie badanych otrzymujących albuminę [50].

Podobne opinie wynikają z bardzo dużej pracy SAFE (*Saline versus Albumin Fluid Evaluation*) obejmującej 6997 pacjentów z Australii i Nowej Zelandii, u których przetaczaniem płynów leczono hipowolemię występującą z różnych przyczyn. Połowa badanych otrzymywała 4% albuminę, a druga połowa 0,9% NaCl [19].

Z analizy podgrup wynika, że śmiertelność po urazach w grupie leczonej albuminą wyniosła 13,6%, a w grupie, która otrzymała sól fizjologiczną – 10%, w posocznicy odpowiednio 30,7% i 35,3%, w zespole ARDS 39,3% i 42,4%. Długość pobytu chorych w oddziałach intensywnej terapii szpitali oraz czas wentylacji mechanicznej nie różniły się pomiędzy grupami.

W wielu pracach dotyczących tej tematyki wykazano, że u chorych w ciężkim stanie po operacjach korelacja stężenia albuminy niższego od 3 g/dl, a nawet 2,5 g/dl, nie miała wpływu na chorobowość i śmiertelność [7, 20, 22].

W jednym z badań, do którego włączono 3147 pacjentów w ciężkim stanie wynikającym z różnych przyczyn, stwierdzono, iż w grupie otrzymujących albuminę 30-dniowa śmiertelność była wyższa w stosunku do grupy, która jej nie otrzymała [47].

Z kolei w kilku pracach udało się wykazać, że niskie stężenie albumin wiązało się ze złym rokowaniem [46, 51].

Do innego badania włączono 100 pacjentów oddziałów intensywnej terapii, u których stężenie albuminy wynosiło minimum 3 g/dl lub mniej. Połowie chorych przetoczono albuminę 20% – 300 ml pierwszego dnia i 200 ml w następnych dniach, aż do uzyskania stężenia albuminy minimum 3,1 g/dl. Celem obserwacji była dysfunkcja narządów oceniana za pomocą skali SOFA w 7., 14. oraz w 21. i 28. dniu. Poprawa funkcji narządów następowała w obu grupach, ale była większa, szczególnie w odniesieniu do układu oddechowego, krążenia i OUN, u chorych otrzymujących albuminę. W tej grupie objętość płynów, jaką otrzymali chorzy, była trzykrotnie mniejsza i obserwowano lepszą tolerancję żywienia enteralnego [29].

Poprawę funkcji narządów można wiązać ze zmniejszeniem obrzęku pod wpływem wzrostu ciśnienia onkotycznego. Skuteczność kliniczną roztworów albuminy, a przynajmniej brak ich szkodliwego działania, wykazano także w 73% opublikowanych opisów 79 badań kontrolowanych i randomizowanych, obejmujących

4755 chorych [29, 45]. W metaanalizie przedstawionej przez Delaney i wsp. wykazano lepsze wyniki leczenia chorych z ciężką posocznicą [14, 18].

Zalecenie dotyczące przetoczenia roztworów albuminy w hipoalbuminemii

Zalecenie	Siła dowodu
Nie zaleca się przetaczania roztworów albuminy w celu zrównoważenia hipoalbuminemii u chorych w stanie krytycznym	2C

Jednak – pomimo dość silnego zalecenia, aby roztworów albuminy nie stosować u krytycznie chorych – nie można całkowicie wykluczyć pozytywnego efektu działania [16, 44, 52]. Dlatego w indywidualnych przypadkach należy rozważyć odrębny sposób postępowania. Stosowanie roztworów albuminy u chorych kardiochirurgicznych związane jest z większą przeżywalnością okołoperacyjną [40]. Albuminy mogą być stosowane w połączeniu z lekami diuretycznymi u chorych z ostrą niewydolnością oddechową [26].

8.3.2. Przetaczanie roztworów albuminy u chorych poparzonych

Uraz spowodowany oparzeniem uważany jest za potencjalne wskazanie do przetoczenia roztworów albuminy [17].

Zalecenie dotyczące przetaczania roztworów albuminy u chorych poparzonych

Zalecenie	Siła dowodu
Zaleca się przetaczanie roztworów albuminy w celu zwiększenia stabilności hemodynamicznej u chorych oparzonych w pierwszej dobie, o ile w ciągu 12 godz. od rozpoczęcia agresywnego leczenia krystaloidami przekroczono limit objętości. Jeśli go nie przekroczono, roztwory albuminy przetacza się w drugiej dobie od oparzenia	2B

W schemacie leczenia oparzeń stosowanym przez Joint Theater Trauma System, obowiązującym w armii amerykańskiej walczącej w Iraku i Afganistanie, po 12 godzinach od rozpoczęcia leczenia i po maksymalnym przetoczeniu krystaloidów w dawce 6 ml/kg mc./% powierzchni oparzenia należy przetoczyć 5% roztwór albuminy w objętości [48]:

- 0,3 ml/kg mc./% powierzchni oparzenia przy powierzchni oparzenia 30–50%;
- 0,4 ml/kg/% powierzchni oparzenia, przy powierzchni 51–70%;
- 0,5 ml/kg/% oparzenia, przy powierzchni powyżej 70%.

8. Leczenie roztworami albuminy

8.3.3. Uzupelnienie objętości krążącej w zabiegach leczniczej wymiany osocza

Roztwory albuminy są wskazane jako płyn uzupełniający w leczniczej wymianie osocza. Brak jest innych dużych kontrolowanych badań klinicznych wskazujących na udokumentowane, korzystne działanie innych płynów uzupełniających [39].

Zalecenie dotyczące stosowania roztworów albuminy w leczniczej wymianie osocza

Zalecenie	Siła dowodu
Roztwory albuminy zalecane są jako płyn uzupełniający w leczniczych wymianach osocza	2C

8.3.4. Leczenie stanów niedożywienia i/lub zespołów złego wchłaniania

W leczeniu niedożywienia lub zespołów złego wchłaniania nie stwierdzono korzyści wynikających z przetaczania roztworów albuminy. Albumina nie stanowi wartościowego elementu żywienia pozajelitowego, ponieważ zawiera niskie stężenia tryptofanu, metioniny i izoleucyny. O jej niskiej wartości decyduje również długi okres półtrwania, wynoszący 19–21 dni [13].

Zalecenie dotyczące przetaczania roztworów albuminy w żywieniu pozajelitowym

Zalecenie	Siła dowodu
Nie zaleca się przetaczania roztworów albuminy w niedożywieniu lub zespołach złego wchłaniania	2C

8.3.5. Przetaczanie roztworów albuminy w zespole nerczycowym

Utrata albuminy w zespole nerczycowym następuje przez nerki. Rutynowe uzupełnianie strat albuminy przetoczeniami nie jest wskazane. Jednak w ciężko przebiegających zespołach z towarzyszącymi obrzękami zalecane jest podanie roztworów albuminy [1, 36, 52].

Zalecenie dotyczące przetaczania roztworów albuminy w zespole nerczycowym

Zalecenie	Siła dowodu
Przetaczanie roztworów albuminy jest zalecane w ciężko przebiegających zespołach nerczycowych z towarzyszącymi obrzękami	2D

239

8.3.6. Przetoczenia roztworów albuminy w ostrej niewydolności nerek

Hipoalbuminemia może być niezależnym czynnikiem ryzyka zwiększającym śmiertelność w ostrej niewydolności nerek. Brakuje randomizowanych, kontrolowanych badań wskazujących na skuteczność przetaczania roztworów albuminy w celu poprawy rokowania u tych chorych. Pierwsza metaanaliza przeprowadzona przez Biedermann i wsp. potwierdziła, że hypoalbuminemia powoduje wzrost śmiertelności wśród chorych w następstwie ostrej niewydolności nerek. Przypuszcza się, że albumina może pełnić rolę ochronną dla nerek, poprawiając ich perfuzję [49]. W analizie skupiono się głównie na roli stężenia albuminy jako czynnika ryzyka w ostrej niewydolności nerek. Nie badano skutków przetaczania egzogennych roztworów albuminy [49].

Zalecenie dotyczące przetaczania roztworów albuminy w ostrej niewydolności nerek

Zalecenie	Siła dowodu
Przetaczanie roztworów albuminy zalecane jest u chorych z ostrą niewydolnością nerek	2D

8.3.7. Przetoczenia roztworów albuminy w marskości wątroby

Hipoalbuminemia, będąca jedynym objawem marskości wątroby, nie jest potwierdzonym wskazaniem do uzupełnienia albuminy [2, 8, 21].

Decyzja o przetoczeniu roztworu albuminy zależy od zaawansowania marskości oraz stopnia niedoboru immunologicznego, hormonalnego i zaburzeń hemodynamicznych. Z reguły wskazaniem do przetoczenia roztworu albuminy może być:

- zespół wątrobowo-nerkowy;
- zespół po paracentezie.

8.3.7.1. Przetoczenia roztworów albuminy w zespole wątrobowo-nerkowym

Chorym z zespołem wątrobowo-nerkowym podaje się leki obkurczające naczynia łącznie z roztworami albuminy [38].

Niektórzy autorzy w leczeniu zespołu wątrobowo-nerkowego u chorych z marskością wątroby zalecają przetaczanie albuminy w dawce 1 g/kg mc./24 godz. pierwszego dnia i 20–40 g/kg mc./24 godz. w ciągu następnych dni razem z terlipresyną [10, 28].

Badania te mają jednak pewne wady metodologiczne, ponieważ po włączeniu do badań 13 chorych protokoły zostały zmienione i do grupy chorych zostali włączeni kolejni, którym podawano tylko aminy presyjne [41, 33].

240

Zalecenie dotyczące przetaczania roztworów albuminy w zespole wątrobowo-nerkowym

Zalecenie	Siła dowodu
U chorych z marskością wątroby w przebiegu zespołu wątrobowo-nerkowego można dołączyć roztwory albuminy do leków obkurczających naczynia	1B

8.3.7.2. Przetoczenia roztworów albuminy po zabiegu paracentezy

W obecnym piśmiennictwie brakuje silnych dowodów na skuteczność przetaczania roztworów albuminy w zapobieganiu zespołowi po paracentezie. Każda substytucja objętościowa, po całkowitej ewakuacji płynu obrzękowego z jamy brzusznej, zapobiega wystąpieniu tego zespołu [5, 6]. Badania kliniczne z randomizacją, porównujące uzupełnienie objętości upuszczonego płynu z jamy otrzewnej, przeprowadzone przy użyciu roztworów albuminy, żelatyny, 40- i 70-cząsteczkowego dekstranu i HES-u, nie wykazały znamienych różnic pomiędzy grupami pod względem występowania powikłań klinicznych i śmiertelności wśród chorych [30]. Badania nie dały odpowiedzi na pytanie, czy objętość ewakuowanego płynu obrzękowego powinna określać rodzaj płynu uzupełniającego. Kolejne randomizowane badanie z grupą kontrolną porównało stosowanie roztworów albuminy i 3,5% roztworu NaCl po upuście płynu z jamy otrzewnej [42]. Wynik tego badania wskazał na częstsze występowanie zespołu po paracentezie u chorych, u których ewakuowany płyn z jamy brzusznej uzupełniano 3,5% roztworem NaCl. Przy czym powikłanie to obserwowano u chorych, którym ewakuowano ponad 6 l płynu obrzękowego z jamy brzusznej [42].

Zalecenie dotyczące przetaczania roztworów albuminy po zabiegu paracentezy

Zalecenie	Siła dowodu
U chorych po zabiegu paracentezy i ewakuacji płynu z jamy brzusznej należy przetoczyć płyny osoczozastępcze – roztwory albuminy, jeżeli objętość płynu wynosi powyżej 6 litrów	1B

8.3.8. Przetoczenia roztworów albuminy w celu uzupełnienia objętości krwi krążącej

W chwili obecnej można przyjąć, że istnieje znacznie mniej wskazań dla leczenia albuminą u chorych na oddziałach intensywnej terapii w porównaniu z okresem sprzed 10–15 lat. Na pewno nie może być to leczenie rutynowe w uzupełnieniu niedoborów tego białka czy zastosowanie jako płynu uzupełniającego objętość wewnątrznaczyniową.

241

Wyniki największego dostępnego randomizowanego badania, z podwójnie ślepą próbą, obejmującego 7000 chorych, nie potwierdziły znamiennego korzystnego wpływu roztworów albuminy na obniżenie śmiertelności chorych i liczbę dni leczenia w oddziałach intensywnej terapii lub szpitalu w porównaniu z przetaczaniem krystaloidów [19, 35].

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi diagnozowania i leczenia posocznicy nie zaleca się również przetaczania roztworów albuminy w celu uzupełnienia objętości u chorych w stanie krytycznym z posocznicą lub we wstrząsie septycznym.

Niemniej warto zauważyć, że w rekomendacji Surviving Sepsis Campaign z 2012 roku, dotyczącej leczenia ciężkiej posocznicy i wstrząsu septycznego, sugeruje się, że roztwory albuminy mogą stanowić część przetaczanych płynów w początkowym okresie resuscytacji w sytuacji, gdy podejrzewana jest hipowolemia pomimo intensywnej płynoterapii krystaloidami [4, 15].

Zalecenie dotyczące przetaczania roztworów albuminy u chorych z posocznicą i we wstrząsie septycznym

Zalecenie	Siła dowodu
Chorym z posocznicą lub we wstrząsie septycznym przetaczanie roztworów albuminy jest zalecane w początkowym okresie resuscytacji, przy podejrzeniu hipowolemii, pomimo intensywnego przetaczania krystaloidów	1B

8.3.9. Przetoczenia roztworów albuminy u dzieci w celu uzupełnienia objętości krwi krążącej

Przetaczanie roztworów albuminy w praktyce klinicznej jest leczeniem z wyboru w uzupełnieniu objętości krwi krążącej u dzieci. Bezpieczną i skuteczną substytucję można również uzyskać, stosując krystaloidy lub syntetyczne koloidy [9].

Niewiele opublikowanych wyników badań wskazuje na lepszą od innych skuteczność jednego wybranego rodzaju płynu u noworodków, wcześniaków i dzieci poniżej 12. miesiąca życia. Stabilność hemodynamiczną u noworodków i dzieci można uzyskać przy użyciu sztucznych koloidów bez stosowania roztworów albuminy [43].

242

Zalecenie dotyczące przetaczania roztworów albuminy u dzieci

Zalecenie	Siła dowodu
Nie zaleca się rutynowego przetaczania roztworów albuminy w celu uzupełnienia objętości krwi krążącej u dzieci	2A

8. Leczenie roztworami albuminy

8.4. Przeciwwskazania do przetaczania roztworów albuminy

Przeciwwskazaniem do przetaczania roztworów albuminy jest wywiad w kierunku poprzetoczeniowej reakcji alergicznej i/lub nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w preparatach albuminy. Jeśli dawka i szybkość przetoczenia nie zostały dostosowane do stanu układu krążenia pacjenta, może wystąpić przeciążenie układu krążenia (efekt koloidoosmotyczny 200 g/l albuminy ludzkiej jest około 4-krotnie większy niż osocza krwi), zwłaszcza u chorych z niewydolnością tego układu, szczególnie gdy stosowane są 20% roztwory albuminy.

8.5. Reakcje niepożądane po stosowaniu roztworów albuminy

Reakcje niepożądane po przetoczeniu albuminy mogą być immunologiczne i fizykochemiczne. Należą do nich głównie reakcje alergiczne spowodowane przeciwciałami skierowanymi do haptoglobiny występującymi u biorców oraz przeciwciałami IgE reagującymi z przetaczanymi albuminami [31]. Reakcje anafilaktyczne obserwowano z częstością 0,0011% przetoczeń. Szybkie przetoczenie może wywołać chwilową hipotensję. Obserwowana reakcja prawdopodobnie jest spowodowana przetoczeniem aktywatora prekalikreiny obecnego w roztworach albuminy [23, 34]. Także obniżenie osoczowego stężenia wapnia zjonizowanego, spowodowane efektem wiązania wapnia przez ubogie w wapń albuminy, może mieć negatywne inotropowe działanie, zwłaszcza podczas szybkich wlewów.

Roztwory albuminy mogą być przyczyną przeniesienia czynników zakaźnych, które nie uległy eliminacji w czasie procesu produkcyjnego. Do tej pory nie opisano żadnego przypadku zakażenia, pomimo powszechnego stosowania albuminy w leczeniu. Roztwory albuminy są naturalnymi roztworami koloidowymi i należą do bezpiecznych produktów krwiopochodnych [34].

Opis przypadków

Przypadek 1.

Pacjent, lat 65 (wzrost 170 cm, masa ciała 74 kg), został przyjęty do oddziału gastroenterologii z powodu masywnych obrzęków kończyn dolnych i wodobrzusza w przebiegu poalkoholowej marskości wątroby. Przy przyjęciu – stan ogólny średni, pacjent z utrudnionym kontaktem słowno-logicznym, wyniszczony. Ciśnienie tętnicze krwi

243

118/68 mm Hg, czynność serca 110 uderzeń/min. Z odchyień w badaniach laboratoryjnych uwagę zwracało obniżone stężenie hemoglobiny w surowicy krwi do wartości 10,1 g/dl, liczba płytek krwi $72 \times 10^9/l$, wydłużony czas PT do 27 sekund i APTT do 62 sekund, nieco obniżone stężenie sodu do wartości 131 mmol/l, albuminy do 2,9 g/dl, zwiększona do 19 luka anionowa, podwyższony azot mocznika (BUN) do 84 mg/dl, kreatyniny 7,6 mg/dl, bilirubiny 27,9 mg/dl i fosfatazy alkalicznej do 304 U/l. Na podstawie badania klinicznego i wyników badań dodatkowych rozpoznano zespół wątrobowo-nerkowy typu pierwszego. Do leczenia włączono dożylny wlew 20% roztworu albuminy w dawce wstępnej 1 g/kg mc. przez pierwsze dwie doby leczenia oraz Remestyp w dawce 1 mg dożylnie co 6 godzin. Od trzeciej doby dożylny wlew albuminy zmniejszono do 0,5 g/kg mc./24 godz. Terapię kontynuowano do 7. doby włącznie. Uzyskano kliniczną i laboratoryjną poprawę trwającą około 90 dni.

Komentarz

Zespół wątrobowo-nerkowy zaliczamy do tzw. szczególnych postaci ostrej niewydolności nerek. Warunkiem rozpoznania jest obecność „dużych kryteriów” diagnostycznych: marskości wątroby z wodobrzuszem lub ostrej niewydolności wątroby; zwiększenie stężenia kreatyniny powyżej 1,5 mg/dl; brak spadku stężenia kreatyniny do wartości poniżej 1,5 mg/dl po wypełnieniu łóżyska naczyniowego (ocena po 2 dniach od przetoczenia albuminy w dawce 1 g/kg mc./24 godz., maks. 100 g); brak choroby organicznej nerek i zaburzeń w odpływie moczu.

Zespół wątrobowo-nerkowy reprezentuje zejściowe stadium obniżonego przepływu nerkowego, spowodowanego narastającą niewydolnością wątroby i dzieli się na dwa typy. W typie pierwszym czynność nerek ulega szybkiemu pogorszeniu, z podwojeniem wartości stężenia kreatyniny do ponad 2,5 mg/dl w ciągu 2 tygodni. Kumulacyjne ryzyko rozwoju zespołu u chorych z niewyrównaną marskością wątroby wynosi w ciągu roku ok. 20%, a w ciągu 5 lat ok. 40% i znacząco niekorzystnie wpływa na jakość życia oraz stan ogólny pacjentów. Cechą marskości wątroby jest nerkowa retencja sodu, która prowadzi do hiperwolemii. Jednocześnie wazodylatacja trzewna i zwiększona objętość wyrzutowa serca powoduje preferencyjne gromadzenie się krwi w układzie krążenia wrotnego, co wiąże się ze wzrostem ciśnienia w tym układzie i, przy współistniejącej hipoalbuminemii, sprzyja ucieczce osocza z łóżyska naczyniowego do jamy otrzewnej. Narastające wodobrzusze odpowiada

244

8. Leczenie roztworami albuminy

za wzrost ciśnienia w jamie brzusznej, które jest uznanym czynnikiem ryzyka ostrej niewydolności nerek. Właściwe postępowanie terapeutyczne nakierowane na cel, polegające na łącznej podaży leków wazoaktywnych i roztworu albuminy według przyjętego schematu, pozwoliło na uzyskanie trzymiesięcznej remisji i poprawę stanu ogólnego chorego.

Przypadek 2.

39-letnia kobieta (wzrost 160, masa ciała 45 kg) z 10-letnim wywiadem choroby alkoholowej została przyjęta do szpitala z powodu dezorientacji, senności i szybko narastającego wodobrzusza. W wywiadzie: mniej więcej 3 miesiące temu pacjentka była hospitalizowana z powodu dekompensacji alkoholowej marskości wątroby. Do leczenia włączono wówczas leki moczopędne (spironolakton i furosemid). Przy przyjęciu pacjentka była w stanie ogólnym średnim, zdezorientowana, okresowo podsypiająca, z wyraźną żółtaczką, wyniszczona (mała masa mięśniowa, obwód ramienia poniżej 3. centyla). Ciśnienie krwi 80/45 mm Hg, czynność serca 90 uderzeń/min, liczba oddechów 18/min. W badaniu wątroba znacznie powiększona, wystawa około 8 cm pod łukiem żebrowym, znaczne wodobrzusze (szacowana objętość płynu w badaniu ultrasonograficznym ok. 7–8 litrów).

W badaniach laboratoryjnych: stężenie mocznika 27,8 mmol/l, kreatyniny 607 μ mol/l, AST 106 IU/l, ALT 37 IU/l, stężenie bilirubiny 675 μ mol/l, albuminy 2,4 mg/ml. Czas protrombiny (PT) wydłużony do 22 sekund, liczba płytek krwi w surowicy $45 \times 10^9/l$. Rozpoczęto dożylnie przetaczanie 20% roztworu albuminy w początkowej dawce 1 g/kg mc., a następnie 0,5 g/kg mc./24 godz., dożylny wlew dopaminy w dawce 2,5 mg/kg mc./min, NAC (N-acetylocysteina) we wlewie dożylnym w dawce 100 mg/kg mc./godz. przez pierwszą godzinę, potem 12,5 mg/kg mc./godz. przez 4 godziny, a następnie kolejno 6,25 mg/kg mc./godz. przez 16 godzin oraz Remestyp w dawce 1 mg dożylnie co 6 godzin. W 2. dobie pobytu pacjentkę zakwalifikowano do paracentezy. Z uwagi na znaczne wodobrzusze w celu prewencji „zespołu poupastowego” dawkę albuminy dostosowano do objętości ewakuowanego płynu puchlinowego (około 8 g/l płynu), zgodnie z tabelą 8.2.

Wykonano paracentezę, ewakuowano 7 l płynu puchlinowego. W celu prewencji dodatkowo podano pacjentce 50 g albuminy. Uzyskano kliniczną poprawę.

245

Tabela 8.2. Dawka albuminy dostosowana do objętości ewakuowanego płynu puchlinowego

Objętość ewakuowanego płynu (litr)	Dawka albuminy (gram)
< 2	–
2–3,9	–
3–4,9	25
5–6,9	37,5
7–8,9	50
9–10,9	62,5
11–12	75
13–14,9	87,5
> 15	100

Komentarz

Wodobrzusze to nagromadzenie płynu puchlinowego o charakterze wysięku lub przesięku w jamie brzusznej. Powstaje w przebiegu chorób wątroby powikłanych nadciśnieniem wrotnym, zakrzepicą zlewiska żyły wrotnej, a także procesami nowotworowymi czy zastoinową niewydolnością krążenia. Patomechanizm powstawania wodobrzusza nie jest do końca poznany. Podkreśla się istotną rolę w rozwoju wodobrzusza nadciśnienia wrotnego, hipoalbuminemii oraz zaburzeń gospodarki sodem, polegających na niewystarczającym wydalaniu sodu z moczem i zwiększeniu retencji sodu. Jednoczesna redukcja objętości krwi krążącej zmniejsza przesączanie w kłębuszkach nerkowych, co uruchamia układ renina–angiotensyna–aldosteron i powoduje dalsze zatrzymywanie sodu i wody. U pacjentów ze znacznym wodobrzuszem, niezależnie od leków moczopędnych, zaleca się systematyczne wykonywanie upustów odbarczających z jednoczesną substytucją dożylnym roztworem albuminy. Albuminy skutecznie wypełniają łożysko naczyniowe, ale wywołują również pośrednie efekty metaboliczne, immunologiczne i wazokonstrykcyjne. European Association for the Study of the Liver rekomenduje podanie albuminy w dawce 8 g/l upuszczonego płynu puchlinowego. Właściwe postępowanie terapeutyczne nakierowane na cel pozwoliło na uzyskanie znaczącej poprawy stanu ogólnego pacjentki.

246

Piśmiennictwo

1. Amin A.A., Alabsawy E.I., Jalan R., Davenport A.: *Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Hepatorenal Syndrome*. *Semin Nephrol* 2019; 39(1): 17–30.

8. Leczenie roztworami albuminy

2. Arroyo V., García-Martínez R., Salvatella X.: *Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis*. J Hepatol 2014; 61: 396–407.
3. Bar-Or D., Thomas G.W., Bar-Or R. i wsp.: *Commercial human albumin preparations for clinical use are immunosuppressive in vitro*. Critical Care Med 2006; 34: 1707.
4. Caironi P., Tognoni G., Masson S. i wsp.: *Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock*. N Engl J Med 2014; 370(15): 1412–1421.
5. Caraceni P.: *Long term albumin administration improves survival in patients with decompensated cirrhosis*. Final results of the „ANSWER Study” ILC2017-LB-4191 International Liver Congress 2017, Amsterdam; 19–23.
6. Caraceni P., Angeli P., Prati D., Bernardi M., Italian Association for the Study of the Liver (AISF), Liembruno G.M., Bennardello F., Piccoli P., Velati C., Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI): *AISF-SIMTI position paper: the appropriate use of albumin in patients with liver cirrhosis*. Blood Transfus 2016; 14: 8–22.
7. Caironi P., Tognoni G., Masson S. i wsp.: *Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock*. N Engl J Med 2014; 370(15): 1412–1421.
8. China L., Skene S.S., Bennett K. i wsp.: *ATTIRE: Albumin To prevent Infection in chronic liver failure: study protocol for an interventional randomised controlled trial*. BMJ Open 2018; 8(10): e023754.
9. Chong Sung K., Kum Suk P., Mi Ja Y., Kyoung O.K.: *Effects of intravascular volume therapy using hydroxyethyl starch (130/0,4) on post-operative bleeding and transfusion requirements in children, undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial*. Acta Anaesthesiol Scand 2006; 50: 108.
10. Ginès P., Schrier R.W.: *Renal failure in cirrhosis*, N Eng J Med 2009; 361: 1279–1284.
11. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: *Human albumin administration in critically ill patients: systemic review of randomized controlled trial*. Br Med. J 1998; 317: 235–247.
12. Chechtacz M., Korytowska N.: *Związki wiążące się z białkami osocza u ludzi. Znaczenie w terapii oraz metody oznaczania wolnej frakcji*. Biul Wydz Farm WUM 2017; 6: 50–59.
13. *Cross-Sectional Guidelines for Therapy, with Blood Components and Plasma Derivatives*, Executive Committee of the German Medical Association on the recommendation of the Scientific Advisory Board 2010, edycja 4.
14. Delaney A.P., Dan A., McCaffrey J., Finfer S.: *The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis*, Crit Care Med 2011; 39: 386–391.
15. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet I.M. i wsp.: *Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2012*. Intensive Care Med 2013; 39: 165–228.

16. Dubois M.J., Orellana-Jimenez C., Melot C. i wsp.: *Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: a prospective, randomized, controlled, pilot study*. Crit Care Med 2006; 34: 2536–2540.
17. Eljaiek R., Heylbroeck C., Dubois M.J.: *Albumin administration for fluid resuscitation in burn patients: A systematic review and meta-analysis*. Burns 2017; 43(1): 17–24.
18. Fanali G., di Masi A., Trezza V. i wsp.: *Human serum albumin: from bench to bedside*. Mol Aspects Med 2012; 33: 209–290.
19. Finfer S., Bellomo R., Boyce N. i wsp.: *The SAFE Study investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit*. N Eng J Med 2004; 350: 2247–2252.
20. Foley E., Borlase B., Dzik W. i wsp.: *Albumin supplementation in the critically ill*. Arch Surg 1990; 125: 739–745.
21. Garcia-Martinez R., Caraceni P., Bernardi M. i wsp.: *Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications*. Hepatology 2013; 58: 1836–1846.
22. Golub R., Sorrento J., Cantu R. i wsp.: *Efficacy of albumin supplementation in the surgical intensive care unit. A prospective, randomized study*. Critical Care Med 1994; 22: 613–618.
23. Howard G., Downward G., Bowie D.: *Human serum albumin induced hypotension in the postoperative phase of cardiac surgery*. Anaesth. Intensive Care 2001; 29: 591–565.
24. Kim Y.S., Sol I.S., Kim M.J. i wsp.: *Serum Albumin as a Biomarker of Poor Prognosis in the Pediatric Patients in Intensive Care Unit*. Korean J Crit Care Med 2017; 32(4): 347–355.
25. Margaron M., Soni N.: *Albumin physiology in the septic and post-operative patient*. W: Vincent J.-L. (red.): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer-Verlag Berlin 1997; 411.
26. Martin G.S., Moss M., Wheeler A.P. i wsp.: *A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury*. Crit Care Med 2005; 33: 1681–1687.
27. Matejtschuk P., Dash C.H., Gascoigne E.W.: *Production of human albumin solution: a continually developing colloid*. Br J Anaesth 2000; 85(6): 887–895.
28. Mattos Â.Z., Schacher F.C., Mattos A.A.: *Vasoconstrictors in hepatorenal syndrome. A critical review*. Ann Hepatol 2019; 18(2): 287–290.
29. Moore K.P., Aithal G.P.: *Guidelines on the management of ascites in cirrhosis*. Gut 2006; 55.
30. Moreau R., Valla D.C., Durand-Zaleski I. i wsp.: *Comparisons of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomized controlled pilot trail*. Liver Int 2006; 26: 46–55.
31. Morishita K., Shimada E., Watanabe Y. i wsp.: *Anaphylactic transfusion reactions associated with anti-haptoglobin in a patient with alfa-haptoglobulinemia*. Transfusion 2000; 40: 120–128.

248

8. Leczenie roztworami albuminy

32. Mousavi Hosseini K., Ghasemzadeh M.: *Implementation of Plasma Fractionation in Biological Medicines Production*. Iran J Biotechnol 2016; 14(4): 213–220.
33. Piano S., Tonon M., Angeli P.: *Management of ascites and hepatorenal syndrome*. Hepatol Int 2018; 12(Suppl 1): 122–134.
34. Popovsky M.A. (red.): *Transfusion Reactions*. AABB Press, Bethesda 2007.
35. Rasmussen K.C., Højskov M., Johansson P.I. i wsp.: *Impact of Albumin on Coagulation Competence and Hemorrhage During Major Surgery: A Randomized Controlled Trial*. Medicine (Baltimore) 2016; 95(9): e2720.
36. Reynolds B.C., Pickles C.W., Lambert H.J. i wsp.: *Domiciliary administration of intravenous albumin in congenital nephrotic syndrome*. Pediatr Nephrol 2015; 30(11): 2045–2050.
37. Roberts I., Blackhall K., Alderson P. i wsp.: *Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011. Issue 11, art. CD001208.
38. Salerna F., Gerbes A., Gines P. i wsp.: *Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis*. Gut 2007; 56: 1310–1322.
39. Schwartz J., Winters J.L., Padmanabhan A. i wsp.: *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*. J Clin Apher 2013; 28: 145–284.
40. Sedrakyan A., Gondek K., Paltiel D. i wsp.: *Volume expansion with albumin decreases mortality after coronary artery bypass graft surgery*. Chest 2003; 123: 1853–1857.
41. Sola-Vera J., Miñana J., Ricart E. i wsp.: *Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites*. Hepatology 2003; 37: 1147–1156.
42. Solanki P., Chawla A., Garg R. i wsp.: *Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial*. J Gastroenterol Hepatol 2003; 18: 152–158.
43. Sümpelmann R., Kretz F.J., Gäbler R. i wsp.: *Hydroxyethyl starch 130/0.42/6:1 for perioperative plasma volume replacement in children: preliminary results of a European Prospective Multicenter Observational Postauthorization Safety Study (PASS)*. Paediatr Anaesth 2008; 18(10): 929–933.
44. Ulldemolins M., Roberts J.A., Rello J. i wsp.: *The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients*. Clin Pharmacokinet 2011; 50: 99–110.
45. Vincent J.L., Dubois M.J., Navickis R.J., Wilkes M.M.: *Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials*. Ann Surg 2003; 237: 319–334.

46. Vincent J.L., Russell J.A., Jacob M. i wsp.: *Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next?* Crit Care 2014; 18(6): 630–637.
47. Vincent J.L., Sakr Y., Reinhard K. i wsp.: *Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Results of the SOAP study.* Critical Care 2005; 9: 2745–2751.
48. White Ch.E., Renz E.M.: *Advances in surgical care: Management in severe burn injury.* Critical Care Med 2008; 36: 318–324.
49. Wiedermann C.H.J., Wiederman W., Joannidis M.: *Hypoalbuminemia and acute kidney injury: a meta-analysis of observational clinical studies.* Intensive Care Med 2010; 36: 1657–1666.
50. Wilkes M.M., Navickis R.J.: *Patients survival after human albumin administration: a meta-analysis of randomized, controlled trials.* Ann Intensive Med 2001; 135: 149–164.
51. Wilkes M.M., Navickis R.J.: *Patient survival after human albumin administration: A meta-analysis of randomized, controlled trials.* Ann Intern Med 2001; 135: 149–164.
52. Yasumura S. i wsp.: *Evidence-based Guidelines for the Use of Albumin Products Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy.* Japanese J Transf Cell Ther 2017; 63(5): 641–663.

250

8. Leczenie roztworami albuminy

9. Lecznicze stosowanie koncentratu czynników krzepnięcia krwi

W ostatnich latach leczenie wrodzonych i nabytych skaz krwotocznych uległo istotnym zmianom dzięki wprowadzeniu do leczenia koncentratu czynników krzepnięcia krwi [52]. Zwłaszcza leczenie i profilaktyka hemofilii A i B oraz choroby von Willebranda uległy wręcz rewolucyjnym zmianom. Wprowadzenie selekcji krwiodawców oraz metod inaktywacji wirusów wpłynęły na wysoki poziom bezpieczeństwa wirusologicznego koncentratu czynników krzepnięcia krwi. Dowodem na wzrost bezpieczeństwa osoczopochodnych koncentratu czynników krzepnięcia krwi jest brak – od ponad 15 lat – zgłaszanych zakażeń związanych z tą grupą leków [46, 68, 88]. Nadal jednak nie ma pewności, czy koncentrat produkowany z osocza ludzkiego nie zawiera dziś nieznanymi patogenów opornych na współczesne metody eliminacji. Z tego też powodu alternatywą dla koncentratu osoczopochodnego są czynniki krzepnięcia krwi rekombinowane. Czynniki rekombinowane, zwłaszcza nowej generacji, niestabilizowane albuminą ludzką i niezawierające w podłożu hodowlanym żadnych białek pochodzenia ludzkiego, powinny być całkowicie bezpieczne wirusologicznie. Pod względem skuteczności i farmakokinetyki zarówno koncentrat osoczopochodny, jak i rekombinowany są równoważne [4, 16, 45]. Najpoważniejszym powikłaniem leczenia koncentratem czynników krzepnięcia krwi jest pojawienie się inhibitora, czyli przeciwciała neutralizującego przetaczany czynnik. W przypadku ciężkiej hemofilii A inhibitor czynnika VIII pojawia się u 30% pacjentów, natomiast w hemofilii B inhibitor pojawia się u 1,5–3% wszystkich chorych. W nielicznych badaniach retrospektywnych wykazano większą immunogenność czynników rekombinowanych, zwłaszcza u pacjentów uprzednio nieleczonych [19, 26, 31, 32, 37, 95]. Jednak w innych badaniach klinicznych nie potwierdzono jednoznacznie większej immunogenności czynników rekombinowanych [24]. Poza immunogennością koncentrat czynników, podobnie jak wszystkie produkty lecznicze zawierające białko, może wywoływać reakcje alergiczne (wysypka, pokrzywka, ból w klatce piersiowej, niewydolność oddechowa, anafilaksja). Innym groźnym działaniem niepożądanym stosowania koncentratu czynników krzepnięcia krwi jest ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.

9.1. Koncentrat czynnika VIII

Liofilizowany koncentrat czynnika VIII, osoczo pochodne lub rekombinowane, zarejestrowane są w profilaktyce i leczeniu zaburzeń krzepnięcia krwi u chorych z hemofilią A [41]. Dawkowanie czynnika VIII oraz przewidywany czas leczenia substytucyjnego zależą od umiejscowienia i nasilenia krwawienia oraz od stopnia niedoboru czynnika. Zostały one przedstawione w tabeli 9.1. W praktyce dawkę czynnika VIII wylicza się ze wzoru:

$$\text{dawka w jednostkach (j.m.)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{wymagany wzrost aktywności czynnika VIII (\%)} \times 0,5$$

Obliczanie dawki wynika z danych empirycznych, wskazujących, że przetoczenie jednej jednostki czynnika VIII na kg mc. podnosi aktywność czynnika w osoczu o 2%. Częstotliwość dawek zależy od czasu biologicznego półtrwania, który dla czynnika VIII wynosi około 12 godzin. Dlatego czynnik VIII stosuje się dożylnie co 8–12 godzin. Natomiast w długoterminowej profilaktyce krwawień śródstawowych u chorych na ciężką postać hemofilii A czynnik VIII w dawce 25–40 j.m./kg mc. przetacza się 3 razy w tygodniu. Profilaktyka pierwotna powinna zostać wdrożona przed pierwszym wylewem dostawowym lub po nim i przed ukończeniem 2. roku życia. Profilaktykę należy kontynuować aż do ukończenia wzrostu kostnego [84]. W tabeli 9.1 przedstawiono zalecane dawki czynnika VIII stosowane w leczeniu substytucyjnym chorych na ciężką i umiarkowaną postać hemofilii A.

Tabela 9.1. Dawki koncentratu czynnika VIII w leczeniu substytucyjnym chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilią A [85, 86]

Wskazanie	Wymagana aktywność czynnika VIII (% normy)	Dawka koncentratu (j./kg mc.)	Czas leczenia (dni)
Wylewy krwi do stawów i mięśni (z wyjątkiem mięśnia biodrowo-łędźwiowego), krwawienia z nosa, z dziąseł	40–60	20–30	1–2; jeśli efekt jest zbyt słaby, zwiększyć dawki i przedłużyć czas leczenia
Mięsień biodrowo-łędźwiowy: <ul style="list-style-type: none">• początkowo• następnie	80–100 30–60	40–50 15–30	1–2, 3–5, niekiedy dłużej + wtórna profilaktyka
Centralny układ nerwowy/głowa: <ul style="list-style-type: none">• początkowo• następnie	80–100 50	40–50 25	1–7 8–21

252

9. Lecznice stosowanie koncentratu czynników krzepnięcia krwi

Tabela 9.1. cd.

Wskazanie	Wymagana aktywność czynnika VIII (% normy)	Dawka koncentratu (j./kg mc.)	Czas leczenia (dni)
Wylewy krwi do dna jamy ustnej i szyi: • początkowo • następnie	80–100 50	40–50 25	1–7 8–14
Krwawienie z przewodu pokarmowego: • początkowo • następnie	80–100 50	40–50 25	1–6 7–14
Istotny klinicznie krwimocz	50	25	–
Głębokie zranienia	50	25	3–5
Duże zabiegi chirurgiczne: • przed zabiegiem • po zabiegu	80–100 60–80 40–60 30–50	40–50 30–40 20–30 15–25	5–7 1–3 4–6 7–14
Mate zabiegi chirurgiczne: • przed zabiegiem • po zabiegu	40–60 30–50	20–30 15–25	1–3
Usuwanie zębów*	50	25	Jednorazowo przed zabiegiem

* Od dnia ekstrakcji zęba przez kolejne 7–10 dni lek antyfibrynolityczny, np. kwas traneksamowy w dawce około 10–15 mg/kg mc. co 8 godz. Uwaga: lekiem z wyboru w łagodnej hemofilii A (VIII:C > 10% normy) jest desmopresyna, podawana w dawce 0,3 µg/kg mc. i.v. w powolnej (30–60 min) infuzji.

Uwaga: zabiegi chirurgiczne i leczenie krwawień zagrażających życiu wyłącznie w ośrodkach dysponujących możliwością laboratoryjnego monitorowania leczenia (m.in. oznaczanie aktywności czynników krzepnięcia, oznaczania miana inhibitora metodą Bethesda w modyfikacji Nijmegen) przez co najmniej 6 dni w tygodniu.

Zatwierdzone przez Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019–2023.

9.1.1. Osoczo pochodny koncentrat czynnika VIII z czynnikiem von Willebranda (FVIII/vWF)

Czynnik zarejestrowany jest w profilaktyce i leczeniu zaburzeń krzepnięcia krwi u chorych z chorobą von Willebranda oraz u chorych z hemofilią A [92]. Zasady postępowania u pacjentów z hemofilią A są identyczne jak przy zastosowaniu koncentratu czynnika VIII. Koncentrat FVIII/vWF jest z powodzeniem używany w leczeniu substytucyjnym choroby von Willebranda typu 3, typu 2 oraz ciężkiej postaci typu 1 nieodpowiadającej na leczenie desmopresyną. Z wielu dostępnych na rynku

253

koncentratów czynnika FVIII/vWF w leczeniu choroby von Willebranda największą skuteczność wykazują koncentraty o stosunku vWF : RCoF/FVIII (vWF : RCoF – aktywność kofaktora ristocetyny/FVIII – czynnik VIII) przekraczającym 1. W związku z tym część koncentratów, w których stosunek ten jest niski, nie zostało zarejestrowanych w leczeniu choroby von Willebranda. Dawkowanie koncentratu FVIII/vWF opiera się na jednostkach aktywności kofaktora ristocetyny lub jednostkach aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII. W tabeli 9.2 przedstawiono stosowane przeciętne dawki koncentratu.

Tabela 9.2. Przeciętne dawki koncentratu zawierających czynnik VIII i czynnik von Willebranda stosowane w profilaktyce i leczeniu krwawień u osób ze znacznie zmniejszoną aktywnością czynnika VIII i vWF : RCoF (< 10 j.m./dl)* [15, 59]

Sytuacja kliniczna	Dawka czynnika VIII lub vWF : RCoF (j.m./kg)	Częstość wstrzyknięć	Pożądana aktywność w osoczu biorcy czynnika VIII lub vWF : RCoF (j.m./dl)
Duży zabieg operacyjny lub poważne krwawienie	Przed operacją: 50 Następnie: 25–40	Bolus przed operacją, następnie co 12–24 godz. do zagojenia rany (zazwyczaj 7–10 dni)	Najniższa aktywność w ciągu doby (nadir) > 50
Mały zabieg operacyjny	Ok. 40	Bolus przed operacją, następnie co 24–48 godz. do zagojenia rany (zazwyczaj 2–4 dni)	Nadir > 30
Ekstrakcja zęba	Ok. 30	Tylko jeden bolus bezpośrednio przed zabiegiem	Utrzymywać > 50 przez 12 godz.
Mniejsze krwawienie	25	W razie potrzeby powtarzać co 24 godziny	> 30 do zatrzymania krwawienia
Poród	40	Co 24 godz.	> 50 w dniu porodu i przez 3–4 dni po porodzie

* Zatwierdzone przez Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019–2023.

vWF : RCoF – aktywność kofaktora ristocetyny czynnika von Willebranda; j.m. – jednostka międzynarodowa

254

Substytucja koncentratem FVIII/vWF powinna być kontynuowana do czasu zagojenia rany pooperacyjnej. W sytuacji krwawienia zagrażającego życiu oraz braku dostępu do koncentratu FVIII/vWF alternatywą może być zastosowanie krioprecypitatu w dawce 2 j./10 kg mc. co 12–24 godziny. Stosowanie koncentratu FVIII/vWF

9. Lecznicze stosowanie koncentratu czynników krzepnięcia krwi

może zwiększać ryzyko zakrzepicy u leczonych pacjentów z uwagi na niezamierzony istotny wzrost aktywności FVIII. Alternatywą dla tego koncentratu jest oczyszczany koncentrat czynnika vWF. Zastosowanie tego koncentratu pozwala na uniknięcie nadmiernego wzrostu aktywności FVIII w osoczu. Dawki i czas leczenia oczyszczanym koncentratem vWF są takie same jak w przypadku FVIII/vWF.

9.2. Liofilizowany koncentrat czynnika IX – osoczopochodny lub rekombinowany

Liofilizowany koncentrat czynnika IX zarejestrowany jest w profilaktyce i leczeniu zaburzeń krzepnięcia krwi u chorych z hemofilią B [33]. Dawkowanie czynnika IX oraz przewidywany czas leczenia substytucyjnego zależą od umiejscowienia i nasilenia krwawienia oraz od stopnia niedoboru czynnika. W praktyce dawkę czynnika IX wylicza się ze wzoru:

$$\begin{aligned} & \text{Dawka w jednostkach (j.m.)} = \\ & = \text{masa ciała (kg)} \times \text{wymagany wzrost aktywności czynnika IX (\%)} \times 1 \end{aligned}$$

Obliczanie dawki wynika z danych empirycznych, wskazujących, że przetoczenie jednej jednostki czynnika IX na kg mc. podnosi aktywność tego czynnika w osoczu o 1% [65, 84]. Częstotliwość dawek zależy od czasu biologicznego półtrwania, który dla czynnika IX wynosi ok. 20 godzin. Dlatego czynnik ten stosuje się dożylnie co 12, 18 lub 24 godziny. Dawki czynnika IX w leczeniu substytucyjnym chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilię B przedstawiono w tabeli 9.3.

Tabela 9.3. Dawki koncentratu czynnika IX w leczeniu substytucyjnym chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilię B [86]

Wskazanie	Wymagana aktywność czynnika IX (% normy)	Dawka koncentratu (j./kg mc.)	Czas leczenia (dni)
Wylewy krwi do stawów i mięśni (z wyjątkiem mięśnia biodrowo-łędźwiowego), krwawienia z nosa, z dziąseł	40–60	40–60	1–2, jeśli efekt jest zbyt słaby, zwiększyć dawki i przedłużyć czas leczenia 1–2
Mięsień biodrowo-łędźwiowy: <ul style="list-style-type: none"> • początkowo • następnie 	60–80 30–60	60–80 30–60	3–5, niekiedy dłużej + wtórna profilaktyka

255

Tabela 9.3. cd.

Wskazanie	Wymagana aktywność czynnika IX (% normy)	Dawka koncentratu (j./kg mc.)	Czas leczenia (dni)
Centralny układ nerwowy/głowa: • początkowo • następnie	60–80 30	60–80 30	1–7 8–21
Wylewy krwi do dna jamy ustnej i szyi: • początkowo • następnie	60–80 30	60–80 30	1–7 8–14
Krwawienie z przewodu pokarmowego: • początkowo • następnie	60–80 30	60–80 30	1–6 7–14
Istotny klinicznie krwiomocz	40	40	3–5
Głębokie zranienia	40	40	5–7
Zabiegi chirurgiczne: • przed zabiegiem • po zabiegu	60–80 40–60 30–50 20–40	60–80 40–60 30–50 20–40	1–3 1–3 4–6 7–14
Usuwanie zębów*	40	40	Jednorazowo przed zabiegiem

* Od dnia ekstrakcji zęba przez kolejne 7–10 dni lek antyfibrynolityczny, np. kwas traneksamowy w dawce około 10–15 mg/kg mc. co 8 godz.

Uwaga: zabiegi chirurgiczne i leczenie krwawień zagrażających życiu wyłącznie w ośrodkach dysponujących możliwością laboratoryjnego monitorowania leczenia (m.in. oznaczanie aktywności czynników krzepnięcia, oznaczania miana inhibitora metodą Bethesda w modyfikacji Nijmegen) przez co najmniej 6 dni w tygodniu.

Zatwierdzone przez Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2019–2023.

Natomiast w długoterminowej (pierwotnej) profilaktyce krwawień śródstawowych u chorych na ciężką postać hemofilii B czynnik IX w dawce 25–50 j.m./kg mc. przetacza się 2 razy w tygodniu. Profilaktyka pierwotna powinna zostać wdrożona przed pierwszym wylewem dostawowym lub po nim i przed ukończeniem 2. roku życia. Leczenie profilaktyczne powinno być kontynuowane aż do ukończenia wzrostu kostnego [26, 33, 66].

256

9.3. Koncentrat czynnika VII

9.3.1. Koncentrat czynnika VII osoczopochodny

Osoczopochodny koncentrat czynnika VII jest liofilizowanym koncentratem otrzymanym z osocza ludzkiego [91]. Koncentrat ten jest zarejestrowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych z nabytym lub wrodzonym niedoborem czynnika VII. Dawkowanie koncentratu czynnika oraz przewidywany czas leczenia substytucyjnego zależą od przyczyny, umiejscowienia i nasilenia krwawienia. Zalecana dawka początkowa koncentratu czynnika VII wynosi 30–40 j.m./kg mc. [66, 84].

9.3.2. Koncentrat rekombinowanego aktywowanego czynnika VII

Koncentrat rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rVIIa) jest liofilizowanym koncentratem aktywnego czynnika VII otrzymywanego metodą inżynierii genetycznej z wykorzystaniem komórek nerki chomika.

Mechanizm działania polega na tworzeniu kompleksu z czynnikiem tkankowym i bezpośredniej aktywacji czynników IX i X do IXa i Xa. Dodatkowo dawki farmakologiczne rVIIa bezpośrednio aktywują czynnik X na powierzchni aktywowanych płytek krwi w miejscu uszkodzenia – niezależnie od czynnika tkankowego. Efekt farmakodynamiczny prowadzi do zwiększonego miejscowego tworzenia czynnika Xa, trombiny i fibryny. Po rekonstytucji produkt zawiera 0,6 mg/ml rekombinowanego czynnika VIIa. Objętość dystrybucji wynosi 130–165 ml/kg mc., z klirensiem od 33 do 37 ml/godz./kg mc. Okres półtrwania leku szacowany jest na 3,9–6 godzin. Klirens jest o ok. 50% większy u dzieci w porównaniu z osobami dorosłymi. Leczenie preparatem rVIIa nie wymaga monitorowania laboratoryjnego. Nasilenie krwawienia i odpowiedź kliniczna wyznaczają wartość zapotrzebowania na lek. Po podaniu preparatu czas APTT i PT ulega skróceniu, ale nie wykazano zależności pomiędzy stężeniem czynnika a skutecznością kliniczną. Warunkiem zastosowania rVIIa jest znajomość mechanizmu działania leku oraz właściwa hemostaza chirurgiczna. Rekombinowany VII czynnik krzepnięcia działa tylko w miejscu uszkodzonego śródbłonka naczyniowego, głównie za pośrednictwem czynnika tkankowego (*Tissue Factor*, TF). Wykazano również możliwość inicjacji procesu tworzenia skrzepu niezależnie od TF na powierzchni aktywnych płytek krwi. Skuteczność leku zależy od stanu klinicznego chorego, np. objętości przetoczonych płynów w czasie resuscytacji (hemodilucja), kwasicy oraz hipotermii. Najlepszy efekt terapeutyczny, polegający na zmniejszeniu krwawienia w ciągu 15–20 minut od momentu podania, występuje w przypadku [82]:

257

- HGB > 7 g/dl;
- INR < 1,5;
- fibrynogen > 1 g/l;
- PLT > 50 × 10³;
- pH > 7,2;
- normotermii.

rVIIa jest zarejestrowany w leczeniu i profilaktyce krwawień [78, 94]:

- u pacjentów z wrodzoną hemofilią A lub B powikłaną inhibitorem;
- u pacjentów z przewidywaną silną reakcją anamnestyczną na czynnik VIII lub IX;
- u pacjentów z nabytą hemofilią;
- u pacjentów z wrodzonym niedoborem czynnika VII;
- u pacjentów z oporną na przetoczenia koncentratu płytek krwi trombastenią Glanzmanna.

Dawkowanie czynnika rVIIa oraz przewidywany czas leczenia substytucyjnego zależą od przyczyny, umiejscowienia i nasilenia krwawienia. Zalecana dawka początkowa zwykle wynosi 90 µg/kg mc. Dawkę tę należy powtarzać co 2–3 godziny, aż do uzyskania hemostazy. W przypadku łagodnych lub umiarkowanych krwawień do stawów, mięśni lub błon śluzowych zaleca się leczenie w warunkach domowych. W takich przypadkach można zastosować jeden z dwóch schematów leczenia: 2–3 dawki po 90 µg/kg mc. podawane co 3 godziny lub – szczególnie korzystną u pacjentów z trudnym dostępem do żył – jednorazową dawkę 270 µg/kg mc. [25]. W przypadku leczenia krwawień i w zapobieganiu krwawieniom okołoperacyjnym u pacjentów z wrodzonym niedoborem czynnika VII dawka rVIIa wynosi 15–30 µg/kg mc. co 4–6 godzin. U pacjentów z trombastenią Glanzmanna zakres dawek wynosi od 80 do 120 µg/kg mc. podawane co 2 godziny. rVIIa był również stosowany pozarejestryjnie „off-label” w sytuacjach gwałtownych, niekontrolowanych, zagrażających życiu krwotoków. Zastosowanie „off-label” w ciężkich krwotokach było często wykorzystywane w wielu specjalnościach medycznych: kardiologii, położnictwie, ginekologii, transplantacji wątroby, chirurgii urazowej i intensywnej terapii [12, 30, 32, 36, 43, 55, 67, 73]. Zgodnie z opublikowanymi w 2019 roku europejskimi wytycznymi dotyczącymi postępowania w krwawieniu poprzedzonym poważnym urazem – zastosowanie rekombinowanego czynnika VII należy rozważyć tylko w przypadku

258

utrzymującego się krwawienia, niepoddającego się kontroli mimo zastosowania różnego postępowania chirurgicznego, najlepszej praktyki transfuzjologicznej, korekcji kwasicy, hipotermii i hipokalcemii [75].

Zalecenie dotyczące stosowania rekombinowanego czynnika VII

Zalecenie	Siła dowodu
Nie zaleca się stosowania czynnika VII jako leczenia pierwszego wyboru w masywnym krwawieniu	1B
Utrzymujące się krwawienie u chorych z masywnym urazem powikłanym koagulopatią, niepoddające się leczeniu standardowemu	2C

W opublikowanych wieloośrodkowych randomizowanych badaniach z podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonych na grupie 277 chorych z urazami tępyimi penetrującymi, wykazano brak znaczącej poprawy w leczeniu krwawienia u pacjentów, którym podawano rVIIa – początkowo w dawce 200 µg/kg, a następnie w dawkach po 100 µg/kg. Poprawy nie zaobserwowano mimo obniżenia natężenia krwawienia i zmniejszenia liczby przetoczonych koncentratów krwinek czerwonych [20]. W innych badaniach w grupie chorych z krwawieniem śródczaszkowym wykazano statystycznie znamienne obniżenie śmiertelności u pacjentów, którym przetoczono rVIIa w dawce 80 µg/kg mc. lub 160 µg/kg mc. W badaniu tym porównywano 4 grupy chorych, którym podawano odpowiednio placebo lub rVIIa w dawce 40, 80 lub 160 µg/kg [47]. Bardzo ważnym wskazaniem do zastosowania „off-label” rVIIa są krwotoki poporodowe. Wykazano, że zastosowanie rVIIa spowodowało zatrzymanie krwawienia u 72% pacjentek [71]. W badaniu tym skuteczna okazała się dawka rVIIa 40–60 µg/kg mc. Jeżeli po jej podaniu krwawienie nadal się utrzymuje, należy po 15–20 minutach od dawki pierwszej rozważyć podanie kolejnej dawki 40–60 µg/kg mc. Jeśli brak zadowalającego efektu hemostatycznego, a całkowita, łączna dawka rVIIa jest > 200 µg/kg mc., zaleca się ponowną ocenę koagulologiczną i ewentualne ponowne wdrożenie terapii uzupełniającej, pozwalającej na osiągnięcie optymalnych warunków do ponownego podania rVIIa [55]. Lek ten przeciwwskazany jest u chorych z nadwrażliwością na białko myszy, chomika lub bydła. Wśród działań niepożądanych wymienia się powikłania zakrzepowe, zarówno tętnicze, jak i żyłne, które występują z częstością > 1/10 000 przetoczeń, lub rozwój zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego związany z leczeniem preparatem czynnika VII [39, 40, 75]. Może to dotyczyć chorych z zaawansowaną miażdżycą,

259

po urazach, z posocznicą lub DIC, u których ekspresja czynnika tkankowego może być wyższa od prawidłowej. Innymi, rzadziej opisywanymi, działaniami niepożądanymi są zawał mięśnia sercowego, bóle głowy i reakcje alergiczne oraz – rzadko – przejściowy wzrost aktywności transaminaz, fosfatazy alkalicznej i dehydrogenazy mleczanowej [58]. Dlatego też lek ten powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością u chorych z zakrzepicą żył głębokich, po zatorze tętnicy płucnej, po zawał mięśnia sercowego i w okresie 6 miesięcy po udarze niedokrwiennym mózgu. Nie zaleca się równoczesnego stosowania rVIIa i czynnika XIII. Podawanie leku może wiązać się z miejscową bolesnością. Jednak ryzyko zastosowania rVIIa należy oceniać indywidualnie dla każdego pacjenta [60].

9.4. Koncentrat czynników zespołu protrombiny

Koncentrat czynników zespołu protrombiny (*Prothrombin Complex Concentrate, PCC*) to liofilizowany preparat otrzymywany z osocza ludzkiego. PCC jest koncentratem czynników krzepnięcia II, VII, IX, X oraz inhibitorów krzepnięcia białka C i S. Czynniki zespołu protrombiny są wytwarzane w wątrobie, a aktywność w procesie krzepnięcia uzyskują w obecności witaminy K w wyniku potranslacyjnej modyfikacji. Awitaminoza witaminy K, ciężkie uszkodzenie wątroby (marskość) lub leczenie antagonistami witaminy K (warfaryna, acenocumarol) powodują obniżenie aktywności czynników zespołu protrombiny i zaburzenia krzepnięcia.

Wskazaniem do stosowania PCC jest leczenie krwawień i zapobieganie krwawieniom podczas zabiegów operacyjnych u pacjentów z nabytym niedoborem czynników zespołu protrombiny, a także leczenie krwawień i zapobieganie krwawieniom u pacjentów we wrodzonych lub nabytych niedoborach czynników krzepnięcia II lub X [7]. Zwraca się uwagę na możliwość stosowania preparatów PCC u chorych aktywnie krwawiących z wydłużeniem CT w badaniu tromboelastograficznym oraz u chorych, u których istnieją przeciwwskazania krążeniowe do przetoczenia dużej objętości osocza [40, 58, 75]. *In vivo* z preparatu odzyskuje się 80% czynnika II, 90% czynnika VII, 50% czynnika IX i 80% czynnika X [58]. Okres półtrwania czynników krzepnięcia krwi w preparacie PCC przedstawiono w tabeli 9.4.

Historycznie PCC był stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B, jednak w chwili obecnej w leczeniu hemofilii B zaleca się stosowanie wysoko oczyszczonego koncentratu czynnika IX.

9. Lecznicze stosowanie koncentratu czynników krzepnięcia krwi

Tabela 9.4. Okres półtrwania czynników krzepnięcia w koncentracie czynników zespołu protrombiny

Czynnik krzepnięcia	Średni okres półtrwania (godziny)
Czynnik II	60
Czynnik VII	4
Czynnik IX	17
Czynnik X	31
Białko C	47
Białko S	49

PCC może być zastosowany w celu szybkiego wyrównania niedoboru czynników zespołu protrombiny u pacjentów z marskością wątroby, wymagających niezwłocznej interwencji chirurgicznej. W tej sytuacji należy – obok PCC – przetoczyć świeżo mrożone osocze w celu substytucji czynników V i XI, których stężenie jest w marskości wątroby obniżone [49].

Według wytycznych europejskich zaleca się stosować PCC w celu nagłego odwrócenia działania doustnych antykoagulantów [75, 80].

Zalecenia dotyczące stosowania koncentratu zespołu protrombiny

Zalecenia	Siła dowodu
PCC należy stosować w celu nagłego odwrócenia działania doustnych antykoagulantów z grupy antagonistów witaminy K	1A
PCC należy stosować w celu złagodzenia zagrażającego życiu krwotoku pourazowego u pacjentów leczonych nowymi doustnymi antykoagulantami	2C
Stosować PCC u chorych aktywnie krwawiących z potwierdzonym w badaniu tromboelastometrycznym/tromboelastograficznym niedoborem czynników krzepnięcia, a jednocześnie prawidłowym stężeniem fibrynogenu	2C

W ostatnim czasie pojawiają się publikacje wykazujące skuteczność PCC w krwotokach u pacjentów nieprzyjmujących doustnych antykoagulantów, jednak zbyt wcześnie jeszcze na ostateczne wnioski [9, 62].

Dawkowanie PCC u pacjentów z nabytym niedoborem czynników zespołu protrombiny zależy od wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR), rodzaju i stopnia nasilenia krwotoku oraz stanu klinicznego pacjenta. Wyliczenie wymaganej dawki koncentratu PCC zostało opracowane na podstawie badań klinicznych [15, 29]. Wszystkie preparaty dostępne na polskim rynku są

261

standaryzowane do IX czynnika krzepnięcia. Dawka 1 j.m./kg mc. czynnika IX powoduje spodziewany wzrost aktywności czynnika w osoczu o 1,3% (0,013 j.m./kg mc.) w stosunku do wartości prawidłowych. 1 j.m./kg mc. czynnika VII podnosi jego aktywność o 1,7% (0,017 j.m./kg mc.). Podanie 1 j.m./kg mc. czynnika II powoduje wzrost aktywności czynnika o 1,9% (0,019 j.m./kg mc.). Natomiast w odniesieniu do czynnika X przetoczenie 1 j.m./kg mc. podnosi jego aktywność o 1,8% (0,018 j.m./kg mc.) w stosunku do wartości prawidłowych. Dawka poszczególnych czynników krzepnięcia wyrażana jest w standardowych jednostkach międzynarodowych, zgodnych z obowiązującym standardem dla każdego czynnika krzepnięcia. Dawkowanie preparatów PCC jest uzależnione od producenta. W celu ustalenia indywidualnej dawki należy posługiwać się opracowanymi przez producenta zasadami dawkowania poszczególnych preparatów, chociaż wymaganą dawkę można też obliczyć na podstawie wzoru:

$$\text{wymagana liczba jednostek} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany wzrost aktywności czynnika krzepnięcia} \times \text{szacowana wartość odzysku [90]}$$

W tabeli 9.5 przedstawiono dawki koncentratu czynników zespołu protrombiny u chorych z nabytym niedoborem czynników zespołu protrombiny.

Tabela 9.5. Dawki preparatów PCC w leczeniu nabytego niedoboru czynników zespołu protrombiny

-	-	BERIPLEX	OCTAPLEX	PROTHROMPLEX TOTAL NF
Stężenie czynników krzepnięcia krwi w preparatach (j.m./ml)	II	20–48	11–38	24–45
	VII	10–25	9–24	25
	IX	20–31	25	30
	X	22–60	18–30	30
	Białko C	15–45	7–31	20
	Białko S	13–26	7–32	b.d.
Dawka wstępna (dla czynnika IX)		INR 2–3,9 1 ml/kg mc. 25 j.m./kg mc. INR 4–6 1,4 ml/kg mc. 35 j.m./kg mc. INR > 6 2 ml/kg mc. 50 j.m./kg mc.	INR 2–2,5 0,9–1,3 ml/kg mc. INR 2,5–3 1,3–1,6 ml/kg mc. INR 3–3,5 1,6–1,9 ml/kg mc. INR > 3,5 > 1,9 ml/kg mc.	1 j./kg mc.

9. Lecznicze stosowanie koncentratu czynników krzepnięcia krwi

Tabela 9.5. cd.

		BERIPLEX	OCTAPLEX	PROTHROMPLEX TOTAL NF
Dawka ostateczna	<p>Czynnik IX: dawka (j.m.) = pożądane zwiększenie aktywności czynnika IX (% normy) × masa ciała (kg) × 1,2</p> <p>Czynnik II i X: dawka (j.m.) = pożądane zwiększenie aktywności odpowiedniego czynnika (% normy) × masa ciała (kg) × 0,6</p> <p>Czynnik VII: dawka (j.m.) = pożądane zwiększenie aktywności czynnika VII (% normy) × masa ciała (kg) × 0,5</p>	<p>Szybkość przetoczenia: maks. 3 j.m./kg mc./min 8 mL/min</p>	<p>Szybkość przetoczenia: maks. 3 mL/min</p>	<p>Szybkość przetoczenia: maks. 2 mL/min</p>

Odpowiedź na leczenie preparatem PCC jest praktycznie natychmiastowa, ze zmniejszeniem wartości wskaźnika INR w ciągu 10 minut po podaniu preparatu. Normalizacja zaburzeń hemostazy spowodowanych antagonistami witaminy K osiągnięta jest w czasie do 20 minut i utrzymuje się przez około 6–8 godzin [27, 41]. Przetaczanie preparatów PCC może wiązać się z wystąpieniem reakcji alergicznych i anafilaktycznych. W przypadku ich pojawienia się przetaczanie należy przerwać, a w dokumentacji medycznej wpisać wystąpienie reakcji niepożądaną oraz nazwę i numer serii preparatu. W przypadku dawek powtarzanych istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia zakrzepicy u chorych z podwyższonym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, a także u chorych z rozsianym wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym (DIC) [35, 53, 90]. Ryzyko to może być większe u chorych leczonych z powodu niedoboru czynnika VII – z uwagi na kumulację w ustroju pozostałych czynników krzepnięcia o długim czasie półtrwania. Ryzyko wystąpienia hipotensji i powikłań zakrzepowych powoduje, że preparat należy stosować ostrożnie w grupie pacjentów

263

z chorobą niedokrwienną mięśnia sercowego. Natomiast u pacjentów z rozsianym procesem wykrzepiania wewnątrznaczyniowego skojarzonym z posocznicą przed zastosowaniem zespołu czynników protrombiny należy rozważyć substytucję anty-trombiny III. W wielu pracach randomizowanych wykazano, że ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz reakcji poprzetoczeniowych (TRALI, TACO, TRIM) związane z podaniem PCC jest mniejsze niż po przetoczeniu FFP [29, 76]. W warunkach zwiększonego zużycia czynników krzepnięcia, zwłaszcza w przypadkach ciężkich chorób wątroby, zespołu DIC lub masywnych krwotoków, może wystąpić skrócenie czasu półtrwania czynników zespołu protrombiny. W zespole DIC przetoczenie kompleksu czynników zespołu protrombiny wskazane jest jedynie w celu opanowania zagrażającego życiu krwawienia i tylko po zastosowaniu odpowiedniego leczenia przeciwzakrzepowego [73].

Preparaty PCC należy stosować z ostrożnością z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepicy. Ryzyko to jest szczególnie wysokie u chorych z uszkodzeniem wątroby, poddanych dużym zabiegom operacyjnym [54, 60]. Z dużą ostrożnością należy stosować preparaty PCC u pacjentów poddanych dużym zabiegom ortopedycznym, w zespole zmiążdżenia, u niemowląt i u osób, u których występowały już powikłania zakrzepowe po stosowaniu PCC. Podwyższone ryzyko zakrzepowe związane ze stosowaniem preparatów pierwszej generacji PCC było spowodowane brakiem równowagi pomiędzy czynnikami i inhibitorami krzepnięcia w koncentracie oraz nadmierną aktywnością czynników VIIa i IXa. W dostępnych na rynku koncentraty PCC, aby zmniejszyć ryzyko zakrzepicy, dodawano do koncentratu anty-trombinę lub heparynę w dawce 0,05–0,1 j. na jedną jednostkę czynnika VII. Takie postępowanie wpłynęło na zmniejszenie powikłań zakrzepowych. W ostatnich latach pojawił się preparat PCC drugiej generacji, w którym udało się uzyskać prawidłową równowagę pomiędzy czynnikami i inhibitorami krzepnięcia oraz zminimalizowano aktywność czynników krzepnięcia VII i IX, zwiększając tym samym bezpieczeństwo koncentratu [25, 34, 44, 45].

9.4.1. Koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny

264

Koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (*activated Prothrombin Complex Concentrate*, aPCC) jest liofilizowanym preparatem otrzymywanym z osocza ludzkiego [38, 88]. Lek ten jest produktem złożonym z różnych czynników krzepnięcia, z których każdy ma inny okres półtrwania, co z kolei uniemożliwia jednoznaczne

określenie właściwości farmakokinetycznych. aPCC (*Bypassing Agent*) jest koncentratem aktywowanych czynników II, VII, IX, X, dzięki czemu indukuje generację trombiny pomimo obecności inhibitora czynnika VIII lub IX. Lek ten jest z powodzeniem stosowany od początku lat 70. i jego aktywność omijająca inhibitor została potwierdzona zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo*, jednak sposób działania pozostaje nie do końca poznany. Z uwagi na aktywność omijającą inhibitor czynnika VIII lub IX wskazaniem do zastosowania aPCC są: leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią A powikłaną inhibitorem czynnika VIII, leczenie i zapobieganie krwawieniom u pacjentów z hemofilią B powikłaną inhibitorem czynnika IX, leczenie i zapobieganie krwawieniom u osób, które nie cierpią na hemofilię, ale mają nabyty inhibitor czynnika VIII, IX i XI. Lek ten wykorzystywany jest również w protokołach uzyskania tolerancji immunologicznej w przypadku inhibitorów czynników VIII lub IX [24].

Wadą koncentratu aPCC jest brak możliwości laboratoryjnego monitorowania skuteczności leczenia. Dawkowanie aPCC oraz czas leczenia zależą od ciężkości, umiejscowienia i rozległości krwawienia. Zwykle zalecana dawka aPCC wynosi 50–100 j.m./kg mc., nie należy przekraczać jednorazowej dawki 100 j.m./kg mc. oraz maksymalnej dawki dobowej 200 j.m./kg mc. Dawka i częstość podawania powinny być zawsze uzależnione od skuteczności klinicznej w danym przypadku. Przykładowo w krwotokach dostawowych, do mięśni lub tkanek miękkich zalecana dawka wynosi 50–75 j.m./kg mc. co 12 godzin. Leczenie należy kontynuować do uzyskania wyraźnej poprawy klinicznej. W przypadku krwawienia do błon śluzowych początkowa dawka powinna wynosić 50 j.m./kg mc. co 6 godzin. W przypadku krwotoku zagrażającego życiu, np. do centralnego układu nerwowego, do dna jamy ustnej, przestrzeni zaotrzewnowej, stosowana dawka powinna wynosić 100 j.m./kg mc. Nie należy przekraczać dawki 200 j.m./kg mc./24 godz. [7, 18, 68].

Lek ten jest przeciwwskazany w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną zawartą w preparacie, np. w przypadku hemofilii B powikłanej inhibitorem, jeżeli w przeszłości dochodziło do silnych odczynów uczuleniowych na przetaczany czynnik IX lub aPCC. Wśród działań niepożądanych w przypadku znacznego uszkodzenia wątroby istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia DIC z powodu opóźnionej degradacji aktywnych czynników krzepnięcia zawartych w aPCC. Ważną grupą powikłań są powikłania zakrzepowe tętnicze lub żyłne. Dlatego lek ten powinien być stosowany jedynie ze wskazań życiowych u pacjentów z chorobą wieńcową, ostrą zakrzepicą

265

lub zatorem tętnicy płucnej. Podobnie jak wszystkie produkty lecznicze zawierające białka, przetoczenie aPCC może wywoływać reakcje alergiczne (wysypka, pokrzywka, ból w klatce piersiowej, niewydolność oddechowa, anafilaksja).

9.5. Koncentrat fibrynogenu

Fibrynogen (I czynnik krzepnięcia) jest wytwarzany w hepatocytach białkiem osocza i prawie w całości znajduje się w osoczu. Jego stężenie jest wielokrotnie wyższe niż innych osoczowych czynników krzepnięcia i wynosi średnio 1,5–3,5 g/l, okres półtrwania to około 4 dni, a dobowy obrót oscyluje pomiędzy 1,7 a 5 g. Organizm ludzki nie ma depozytów fibrynogenu. Białko to bierze udział w regulacji lepkości krwi i należy do białek ostrej fazy [57, 78]. Przerwanie światła naczynia krwionośnego uruchamia złożony proces krzepnięcia krwi, który kończy się przejściem płynnego fibrynogenu w sieć przestrzenną fibryny. W obecności czynnika stabilizującego fibrynę (czynnik XIII) sieć przestrzenna fibryny wzmacnia powstały w hemostazie pierwotnej czop płytkowy. Koncentrat fibrynogenu jest liofilizowanym białkiem pochodzenia osoczowego [10, 58, 83]. Liofilizowany koncentrat fibrynogenu został zarejestrowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z afibrynogenią i hipofibrynogenią. Afibrynogenemia występuje niezwykle rzadko, z częstością 1–2 przypadki/1 000 000. Najczęściej niedobór fibrynogenu obserwujemy u chorych z marskością wątroby, w zespole DIC oraz po masywnych krwotokach.

Koncentrat ma zastosowanie w leczeniu krwawień u pacjentów zarówno z wrodzonym, jak i nabytym niedoborem fibrynogenu [11, 64, 79]. U chorych aktywnie krwawiących istotnym jest utrzymywanie jego stężenia w granicach 2,5–3 g/l. Jego ważna rola w krzepnięciu została określona w nowym komórkowym modelu fizjologii hemostazy [57, 58, 70]. Zalecana wstępna dawka wynosi 50 mg/kg mc. Kolejne dawki uzależnione są od stężenia fibrynogenu w osoczu oznaczanego najczęściej metodą Clausa i powinny być obliczane na podstawie wzoru:

266

$$\begin{aligned} & \text{dawka fibrynogenu (mg/kg mc.)} = \\ & = [\text{stężenie docelowe (g/l)} - \text{stężenie oznaczone (g/l)}] / 0,017 \text{ (g/l na mg/kg mc.)} \end{aligned}$$

Dawka stosowanego koncentratu fibrynogenu i sposób podawania zostały przedstawione w tabeli 9.6.

Tabela 9.6. Stosowane dawki koncentratu fibrynogenu

Lek	Dawka	Czas wlewu
Koncentrat fibrynogenu 20 mg/ml	WSTĘPNA: 50 mg/kg mc. NASTĘPNE wyliczane ze wzoru: dawka fibrynogenu = $\frac{\text{Istężenie docelowe (g/l)} - \text{stężenie oznaczone (g/l)}}{0,017}$ (g/l na mg/kg mc.)	5 ml/min

Dawkowanie i czas trwania terapii zależą od stopnia ciężkości zaburzeń, umiejscowienia i intensywności krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta. Rekonstruowany roztwór należy przetaczać z szybkością około 5 ml/min. Lek działa jak endogeny fibrynogen. Każde opakowanie zawiera 900–1300 mg fibrynogenu ludzkiego. Podanie jednego grama koncentratu podnosi osocze stężenie fibrynogenu przeciętnie o 0,25–0,3 g/l. Średni okres półtrwania leku w organizmie wynosi 80 godzin, przy klirensie 0,6 ml/godz./kg mc. Objętość dystrybucji w stanie stabilnym stanowi 52 ml/kg mc. Koncentrat fibrynogenu jest lekiem bezpiecznym. W pojedynczych przypadkach mogą wystąpić reakcje alergiczne i anafilaktyczne, pod postacią uogólnionej pokrzywki, wysypki i hipotensji. W razie wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych podawanie leku powinno zostać natychmiast wstrzymane, a w dokumentacji medycznej należy odnotować nazwę i numer serii produktu. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem powikłań zatorowo-zakrzepowych po zastosowaniu wysokich dawek i/lub terapii powtarzanej istnieje ryzyko wystąpienia zakrzepicy. W trakcie przetaczania w szybkim tempie opisywano epizody hipotensji. Z tego powodu lek należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą wieńcową. W pojedynczych przypadkach w trakcie przetaczania koncentratu fibrynogenu obserwowano podwyższenie temperatury ciała. Leczenie koncentratem fibrynogenu wiąże się z mniejszą liczbą powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz reakcji poprzetoczeniowych typu TRALI i TRIM w stosunku do przetoczeń krioprecypitatu.

Leczeniem z wyboru afibrynogenemii i hipofibrynogenemii jest przetaczanie koncentratu fibrynogenu w ilości podnoszącej stężenie fibrynogenu w osoczu do 0,5 g/l, a przed zabiegami operacyjnymi do 1 g/l. U kobiet w ciąży oczekiwane stężenie fibrynogenu wynosi powyżej 1,5 g/l [23, 56]. Z uwagi na ograniczoną dostępność koncentratu fibrynogenu alternatywą w leczeniu substytucyjnym jest krioprecypitat. W jednej jednostce krioprecypitatu znajduje się nie mniej niż 140 mg fibrynogenu, zwykle około 250–300 mg. Wynika z tego, że przetoczenie jednej jednostki krioprecypitatu powinno u ważącego 70 kg pacjenta podnieść stężenie fibrynogenu w osoczu

267

o około 10 mg/dl. Najczęściej krioprecypitat przetaczany jest w dawce 1 j./10 kg mc. Szczególną sytuacją jest postępowanie po masywnym krwotoku, kiedy to w badaniu tromboelastometrycznym, mimo akceptowalnego stężenia fibrynogenu w osoczu, stwierdza się zaburzenia w funkcji fibrynogenu (względny czynnościowy niedobór fibrynogenu). Z uwagi na pierwszoplanową rolę fibrynogenu w nowym komórkowym modelu fizjologii hemostazy niezmiernie istotne jest utrzymywanie jego wartości u chorych aktywnie krwawiących w granicach 2,5–3 g/l. W takiej sytuacji zgodnie z zaleceniami europejskimi zaleca się przetoczenie koncentratu fibrynogenu lub krioprecypitatu już przy stężeniu fibrynogenu poniżej 1,5–2 g/l w dawce początkowej 3–4 g lub 50 mg/kg mc. koncentratu fibrynogenu albo 2 j./10 kg mc. krioprecypitatu [75].

Zalecenie dotyczące stosowania koncentratu fibrynogenu

Zalecenie	Siła dowodu
W leczeniu ciężkich krwotoków przy stężeniu fibrynogenu poniżej 1,5 g/l	1C
Początkowa suplementacja powinna wynosić 3–4 g koncentratu fibrynogenu; kolejne dawki należy uzależnić od wskazań laboratoryjnych	2C

9.6. Koncentrat czynnika XIII

Czynnik XIII jest glikoproteiną izolowaną z osocza, płytek krwi i łożyska, odpowiedzialną za stabilizację skrzepu. Występuje pod postacią podjednostki a, syntetyzowanej w megakariocytach, monocytach i makrofagach oraz podjednostki b, której źródłem jest endotelium. Największą frakcję stanowi czynnik osoczowy, aktywowany przez trombinę. W obecności jonów wapnia dochodzi do odsłonięcia centrum aktywnego czynnika XIIIa. Czynnik XIIIa ma aktywność transglutaminazy wprowadzającej wiązania krzyżowe pomiędzy resztkami lizyny i glutaminy w łańcuchach polipeptydowych białek. Skrzepy fibryny ustabilizowane mają większą elastyczność i odporność mechaniczną, stają się nierozpuszczalne w moczniku i rozcieńczonych kwasach. Ponadto dużo wolniej podlegają zjawisku fibrylizacji.

Czynnik XIIIa przyłącza alfa₂-antyplazminę, fibronektynę oraz alfa₂-makroglobulinę do fibryny, a także jest odpowiedzialny za przyłączenie fibronektyny do kolagenu [6, 28, 58, 69].

Koncentrat czynnika XIII otrzymywany jest z ludzkiego osocza lub łożyska. Stabilizuje on wiązania krzyżowe fibryny. Nieaktywny czynnik w obecności trombiny

268

i jonów wapnia ulega aktywacji. Koncentrat czynnika XIII stosowany jest u pacjentów z wrodzonym jego niedoborem [1]. W badaniach wykazano znamienne obniżenie jego stężenia u chorych masywnie krwawiących, po zabiegach kardiochirurgicznych i neurochirurgicznych [17, 21, 22, 89]. Koncentrat czynnika XIII zalecany jest w nabytym niedoborze, w przypadku potwierdzenia tromboelastograficznego braku stabilności skrzepu [89]. Po rekonstytucji preparat zawiera 1000–1600 j.m. czynnika XIII. Dawka 1 j.m./kg mc. prowadzi do zwiększenia aktywności czynnika w osoczu biorcy o 1,5–2% (1,5–2 j.m./kg mc). Sposób dawkowania i podawania został przedstawiony w tabeli 9.7. Okres półtrwania czynnika XIII po podaniu koncentratu wynosi około 7 dni, z klirensiem 0,25 ml/godz./kg mc., a objętość dystrybucji szacuje się na 52 ml/kg mc. W chwili obecnej w Polsce koncentrat czynnika XIII jest stosowany tylko u chorych z wrodzonym niedoborem.

Tabela 9.7. Dawkowanie koncentratu czynnika XIII

Lek	Dawka	Czas przetoczenia
Corifact (preparat liofilizowany) 50–80 j.m./ml	40 j.m./kg mc.	4 ml/min

9.7. Postępowanie w przypadku powstania inhibitorów czynników krzepnięcia krwi

Jednym z najpoważniejszych powikłań leczonej hemofilii A i B jest powstanie inhibitora, czyli przeciwciała przeciwko czynnikowi krzepnięcia krwi. W przypadku hemofilii A przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII pojawiają się u 15–30% pacjentów, natomiast w hemofilii B przeciwciała przeciwko czynnikowi IX pojawiają się u 1,5–3% pacjentów [87]. Pojawienie się inhibitora powoduje utrudnienie lub całkowite uniemożliwienie kontroli krwawień oraz ich profilaktykę. Istotnym prognostycznie wskaźnikiem jest określenie miana przeciwciał metodą Bethesda w modyfikacji Nijmegen. Jeżeli najwyższe zbadane miano inhibitora przekracza 5 j. Bethesda/ml, to taki inhibitor uważa się za silny, natomiast jeśli nie przekracza 5 j. Bethesda/ml, wtedy uważa się go za słaby. Im wyższe jest miano inhibitora, tym szybciej dochodzi do inaktywacji czynnika VIII lub IX. W leczeniu i profilaktyce krwawień u chorych z inhibitorem należy rozważyć dwie drogi. Pierwszą jest eliminacja inhibitora, czyli wywołanie stanu immunotolerancji (*Immune Tolerance*, IT). W tabeli 9.8 przedstawiono najczęściej stosowane protokoły wywoływania immunotolerancji [5, 19, 24, 25, 51, 81].

269

Tabela 9.8. Najczęściej stosowane protokoły wywoływania tolerancji immunologicznej (IT) [81]

Nazwa protokołu	Najczęściej stosowane dawkowanie
Protokół z Bonn	FAZA 1 Czynnik VIII: 100–150 j.m./kg co 12 godz. U pacjentów z ciężkimi krwawieniami profilaktycznie aPCC: 50 j./kg mc. co 12 godz. FAZA 2 Stopniowe zmniejszanie dawki od momentu znormalizowania T1/2 VIII:C
Protokół Van Creveld	DAWKA NEUTRALIZUJĄCA: 25–50 j.m./kg co 12 godz. przez 1–2 tygodnie DAWKA ODCZULAJĄCA: 50–75 j.m./kg co 48 godz. do uzyskania T1
Protokół z Malmo	W momencie wdrażania protokołu miano inhibitora musi być mniejsze niż 10 j.B./ml; jeśli jest większe, należy przeprowadzić zabieg zewnątrzustrojowej adsorpcji na białku A gronkowca (<i>Staphylococcus aureus</i>), następnie CI czynnika VIII w dawce zapewniającej utrzymanie VIII:C na poziomie > 30 j./dl do chwili spadku miana inhibitora poniżej progu wykrywalności Cyklofosfamid: 12–15 mg/kg i.v. (1–2 dni) Cyklofosfamid: 2–3 mg/kg p.o. (3–10 dni) IVIg: 2,5–5 g w pierwszym dniu i 0,4 g/kg mc./24 godz. w dniach 4.–8.

T1/2 – biologiczny czas półtrwania; VIII:C – aktywność koagulacyjna czynnika VIII; CI – ciągły dożylny wlew; i.v. – dożylnie; p.o. – doustnie

Drugim kierunkiem postępowania jest leczenie i profilaktyka krwawień w hemofilii powikłanej inhibitorem. W zależności od sytuacji klinicznej, rodzaju i wielkości krwawienia u chorych z hemofilią można stosować koncentrat czynnika ludzkiego VIII lub IX w bardzo wysokich dawkach [96]. Jednak w ciężkich krwotokach zagrożających życiu leczeniem pierwszego rzutu powinien być koncentrat omijający inhibitor (*Bypassing Agents*), aPCC lub rVIIa [34, 42, 50, 84]. Preparaty te generują powstanie trombiny pomimo istniejącego inhibitora. Dawkowanie leków hemostatycznych stosowanych w profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A powikłanej inhibitorem przedstawiono w tabeli 9.9 [87, 91].

Tabela 9.9. Leki hemostatyczne stosowane w profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A powikłanej inhibitorem czynnika VIII [87]

Lek	Najczęściej stosowane dawkowanie
Koncentrat ludzkiego czynnika VIII	50–100 j./kg mc./i.v. co 6–8 godz. lub w ciągłym wlewie dożylnym*
Desmopresyna	0,3–0,4 µg/kg mc. (w 100 ml 0,9% NaCl) we wlewie dożylnym trwającym min. 30 min co 12–24 godz.*
aPCC	50–100 j.m./kg mc. co 8–12 godz.**

270

9. Lecznicze stosowanie koncentratu czynników krzepnięcia krwi

Tabela 9.9. cd.

Lek	Najczęściej stosowane dawkowanie
rVIIa	90–120 µg/kg mc./i.v. co 2–4 godz. lub pojedyncza dawka: 270 µg/kg mc./i.v.
Leki wspomagające: kwas traneksamowy***	15 mg/kg mc. (p.o. lub i.v.) co 8 godz.; dawka dobową wynosi zwykle 3 × 1 g

* Wskazane monitorowanie aktywności czynnika VIII w osoczu chorego.

** Maksymalna dawka dobową – 200 j./kg – teoretycznie może okazać się skuteczna w łagodnej hemofilii A powikłanej inhibitorem, ale zawsze jest nieskuteczna w hemofilii ciężkiej.

*** Przeciwwskazany w leczeniu krwawień z dróg moczowych.

i.v. – dożylnie; p.o. – doustnie

W hemofilii B powikłanej inhibitorem stosowanie wysokich dawek czynnika IX (43–200 j.m./kg mc./dzień) wywołuje u dużej grupy pacjentów ciężkie objawy alergiczne oraz zespół nerczycowy. Dlatego też lekiem z wyboru w takich sytuacjach jest rVIIa stosowany w dawkach 90–120 µg/kg mc./i.v. co 2–4 godziny lub pojedyncza dawka 270 µg/kg mc./i.v. W koncentracie aPCC znajduje się czynnik IX i dlatego preparat ten nie znajduje zastosowania w grupie chorych wykazujących silną reakcję uczuleniową na przetoczenie czynnika IX.

9.8. Leczenie substytucyjne innych rzadkich skaz krwotocznych pokrewnych hemofilii

Wrodzone niedobory fibrynogenu, czynnika II, prekalikreiny, wielkocząsteczkowego kininogenu i czynników V, VII, X, XI, XII, XIII występują niezwykle rzadko (1 : 350 000–1 : 1 000 000) [84, 93]. Niedobór czynnika XII, prekalikreiny i wielkocząsteczkowego kininogenu są bezobjawowe i nie wymagają leczenia substytucyjnego. W tabeli 9.10 przedstawiono leczenie substytucyjne rzadkich wrodzonych skaz krwotocznych pokrewnych hemofilii.

Tabela 9.10. Leczenie substytucyjne rzadkich skaz krwotocznych pokrewnych hemofilii (częstość dawek zależy od sytuacji klinicznej i czasu biologicznego półtrwania danego czynnika krzepnięcia) [93]

Brakujący czynnik krzepnięcia	Poziom hemostatyczny w osoczu (%)	Dawka oczyszczonego koncentratu (j.m./kg)	Dawka PCC (j.m./kg)	Dawka FFP (mL/kg)
Fibrynogen	80–100 mg/dl	20–30 mg/kg	–	15–20 Krioprecypitat: 1 j./5–15 kg

271

9.8. Leczenie substytucyjne innych rzadkich skaz krwotocznych pokrewnych hemofilii

Tabela 9.10. cd.

Brakujący czynnik krzepnięcia	Poziom hemostatyczny w osoczu (%)	Dawka oczyszczonego koncentratu (j.m./kg)	Dawka PCC (j.m./kg)	Dawka FFP (ml/kg)
Czynnik II	20–30	–	20–30	15–20
Czynnik V	15–25	–	–	15–20
Czynnik VII	10–25	30–40 rVIIa: 15–20 µg/kg mc.	20–30	10–20
Czynnik X	10–20	–	20–30	15–20
Czynnik XI	20–40	30	–	15–20
Czynnik XIII	3–5	10–20*	–	3 Krioprecypitat: 1 op./10–20 kg*

* Dawki stosowane raz na 4 tygodnie w profilaktyce krwawień zagrażających życiu.

Tylko w przypadku niedoboru czynnika V lekiem z wyboru jest świeżo mrożone osocze, ponieważ liofilizowany koncentrat jest niedostępny. W pozostałych rzadkich skazach krwotocznych zastosowanie krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza jest uzasadnione jedynie w sytuacji zagrożenia życia przy braku dostępu do liofilizowanego koncentratu. Z uwagi na małą liczbę chorych zabiegi chirurgiczne i leczenie krwawień zagrażających życiu w tej grupie pacjentów powinno być prowadzone w ośrodku referencyjnym dysponującym możliwością laboratoryjnego monitorowania aktywności poszczególnych czynników krzepnięcia [8].

9.9. Postępowanie w celu odwrócenia działania leków przeciwkrzepliwych

Profilaktyka i leczenie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych oraz profilaktyka i leczenie powikłań zakrzepowo-zatorowych w układzie tętniczym stanowią ważne miejsce w codziennej praktyce lekarskiej.

Leki przeciwkrzepliwe dzielimy na leki przeciwplatekcyjne (Acad, Clopidogrel, Ticlopidine, Prasugrel), które są stosowane w leczeniu i profilaktyce choroby wieńcowej, po zawale serca, w miażdżycy tętnic obwodowych, w udarach niedokrwienych mózgu, po zabiegach rewaskularyzacyjnych w celu profilaktyki restenozy i w innych stanach przebiegających z zakrzepicą tętniczą, a także na leki stosowane w profilaktyce żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, zwłaszcza po zabiegach operacyjnych, w migotaniu przedsionków, po wszczepieniu sztucznych zastawek serca,

272

9. Lecznictwo stosowanie koncentratu czynników krzepnięcia krwi

w profilaktyce nawracających udarów niedokrwienych mózgu, w trombofilii i innych stanach zakrzepicy żylniej [63]. Mechanizm działania leków z tej grupy polega na blokowaniu ich aktywności w krążeniu lub na zmniejszeniu syntezy w wątrobie niektórych czynników krzepnięcia krwi. Do leków blokujących aktywność czynników krzepnięcia w osoczu zaliczamy heparyny i fondaparynuks oraz nowe doustne antykoagulanty: dabigatran, będący bezpośrednim inhibitorem trombiny, oraz riwaroksaban i apiksaban, będące bezpośrednimi inhibitorami czynnika Xa. Do leków zmniejszających syntezę czynników krzepnięcia zaliczamy pochodne kumaryny, czyli antagonistów witaminy K – warfarynę, acenocumarol. Osobną grupą są leki trombolityczne (streptokinaza, urokinaza), które stosuje się doraźnie w leczeniu zagrażających życiu zakrzepic i zatorów tętniczych, w tym w zatorze tętnicy płucnej.

Najpoważniejszym powikłaniem stosowania leków przeciwkrzepliwych jest krwawienie [61]. Szczególnie niebezpieczne ze względu na znaczną akcelerację ogniska krwotocznego są krwawienia do OUN, do rdzenia kręgowego, wylewy śródgalkowe, zaotrzewnowe, dostawowe, domięśniowe z zespołem cieśni lub wszystkie inne krwawienia przebiegające z obniżeniem stężenia HGB o co najmniej 2 g/dl i wymagające przetoczenia co najmniej 2 jednostek KKCz [15, 20].

Innym poważnym problemem w czasie stosowania leków przeciwkrzepliwych są wszelkie stany wymagające pilnej lub nagłej interwencji chirurgicznej. Postępowanie w sytuacjach nagłych zależy od rodzaju profilaktyki przeciwzakrzepowej oraz miejsca i rozległości krwawienia lub rozległości planowanego zabiegu operacyjnego. Zwykle małe zabiegi chirurgiczne, np.: dermatologiczne, można bezpiecznie przeprowadzić bez odstawiania leków przeciwkrzepliwych. W innych sytuacjach należy rozważyć konieczność odstawienia leku na kilka dni przed operacją lub podanie leków odwracających efekt antykoagulacyjny w przypadku wskazań nagłych. Zawsze przed odstawieniem lub odwróceniem działania leków przeciwkrzepliwych należy rozważyć, co będzie dla pacjenta większym ryzykiem – czy ryzyko nawrotu zakrzepicy, czy też powikłania krwotoczne.

9.9.1. Postępowanie w przypadku konieczności szybkiego odwrócenia działania leków przeciwplatek

Leki przeciwplatekowe dożywno blokują funkcję hemostatyczną krwinek płytkowych. Wystarczająca sprawność hemostatyczna krwinek płytkowych powraca po 5–10 dniach od ostatniej dawki leku przeciwplatekowego. W sytuacji krwotoku

273

zagrożającego życiu lub konieczności przeprowadzenia ratującej życie operacji postępowaniem z wyboru jest przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych [71].

Należy pamiętać o tym, że odwrócenie działania leków przeciwplatekowych niesie za sobą duże ryzyko restenozy stentów naczyniowych, co jest szczególnie niebezpieczne w przypadku stentów wieńcowych [13, 14, 72].

9.9.2. Postępowanie w sytuacji konieczności szybkiego odwrócenia działania antagonistów witaminy K

Leki z grupy antagonistów witaminy K stosowane są od kilkudziesięciu lat w profilaktyce i leczeniu powikłań zakrzepowo-zatorowych w układzie żylnym i tętniczym. Leki te są pochodnymi dihydroksykumaryny, a efekt ich działania zależy od syntezy w wątrobie mniej aktywnych, zależnych od witaminy K, czynników zespołu protrombiny. Podawane doustnie, wymagają monitorowania skuteczności zastosowanej dawki poprzez oznaczanie INR. Krwawienie jest najczęstszym powikłaniem leczenia pochodnymi antywitaminy K i stanowi w grupie pacjentów po 60. roku życia około 10–17% rocznie. W tej grupie najniebezpieczniejszy jest udar krwotoczny dotyczący 0,3–0,6% pacjentów rocznie. W sytuacji, kiedy w czasie stosowania pochodnych dihydroksykumaryny dochodzi do niebezpiecznego dla życia krwawienia lub konieczna jest niezwłoczna interwencja chirurgiczna, zaleca się przede wszystkim przetoczenie koncentratu zespołu czynników protrombiny PCC. Dawka podanego leku zależy od wyjściowego INR i wynosi zwykle 25–50 j./kg mc. Efekt działania PCC następuje natychmiast po przetoczeniu i utrzymuje się przez około 6 godzin, dlatego dodatkowo zaleca się podanie dożylnie 5–10 mg witaminy K, której efekt działania rozpocznie się po około 6 godzinach. Obok PCC i witaminy K lekiem odwracającym działanie antagonistów witaminy K jest świeżo mrożone osocze przetaczane w dawkach 10–30 ml/kg mc. Świeżo mrożone osocze jest zalecane w sytuacji, gdy brakuje PCC lub krwawienie nie zagraża życiu chorego oraz wtedy, kiedy istnieje możliwość przełożenia zabiegu operacyjnego o kilka godzin. W stanach bezpośredniego zagrożenia życia w przypadku krwotoku śródczaszkowego sugeruje się zastosowanie rVIIa jako alternatywę dla PCC [65, 77].

9.9.3. Postępowanie w sytuacji konieczności szybkiego odwrócenia działania nowych doustnych antykoagulantów (NOACs)

W ostatnich kilku latach pojawiła się nowa grupa doustnych antykoagulantów: dabigatran, będący bezpośrednim inhibitorem trombiny, oraz riwaroksaban i apiksaban,

będące bezpośrednimi inhibitorami czynnika Xa. Leki te są co najmniej tak samo skuteczne w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych po zabiegach ortopedycznych jak heparyny drobnocząsteczkowe lub antagoniści witaminy K, a jednocześnie powodują mniej powikłań krwotocznych [44]. Nowe doustne antykoagulanty wykazują wyższą od antagonistów witaminy K skuteczność w zapobieganiu udarowi mózgu lub zatorowości obwodowej u chorych z migotaniem przedsionków, jednocześnie przy mniejszym ryzyku powikłań krwotocznych. W badaniach klinicznych potwierdzono zmniejszenie liczby krwawień śródczaszkowych oraz innych krwawień niezakończonych zgonem w porównaniu z pacjentami leczonymi warfaryną. Niewątpliwą przewagą nowych doustnych antykoagulantów nad antagonistami witaminy K jest brak konieczności monitorowania skuteczności dawki oraz szybkość działania i eliminacji leku. Przygotowanie do operacji nie wymaga „terapii pomostowej” [16, 65, 74, 84]. Najważniejszą wadą stosowania tej grupy leków jest brak swoistego środka neutralizującego ich działanie antykoagulacyjne. Ma to szczególne znaczenie w sytuacji niebezpiecznego krwawienia, przedawkowania lub konieczności wykonania natychmiastowej operacji chirurgicznej. W przypadku leczenia dabigatranem należy wstrzymać kolejną dawkę leku, a jeżeli od ostatniej dawki upłynęło mniej niż 2 godziny, można zahamować jego wchłanianie z przewodu pokarmowego, stosując węgiel aktywowany [3]. Kolejnym krokiem może być forsowana diureza, a w ostateczności hemodializa. Jednak w przypadku ciężkiego zagrażającego życiu krwotoku należy rozważyć podanie koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) w dawce 50–100 j./kg mc. lub swoistego antidotum. Koncentrat PCC nie jest skuteczny w odwracaniu antykoagulacyjnego działania dabigatranu [2, 48, 54].

W przypadku leczenia ksabanamii (riwaroksabanem, apiksabanem) i ciężkiego krwawienia należy rozważyć podanie koncentratu czynników zespołu protrombiny (PCC) w dawce 50 j./kg mc. lub swoistego antidotum. Brak jest jednoznacznych dowodów na skuteczność aPCC w odwracaniu riwaroksabanu [2, 48, 54].

Skuteczność koncentratów aPCC i PCC w odwracaniu efektu antykoagulacyjnego nowych doustnych antykoagulantów oceniano w modelach doświadczalnych. Natomiast w badaniach na zdrowych ochotnikach oceniano czasy krzepnięcia APTT, TT i PT przed i po podaniu jednego z doustnych antykoagulantów, a następnie po podaniu jednego z koncentratów aPCC, PCC. Oceniano również pojedyncze doniesienia przypadków klinicznych odwrócenia działania doustnych antykoagulantów w zagrażających życiu krwotokach [80]. Jednak uzyskane informacje i wyniki nie

pozwalają na jednoznaczną rekomendację wyboru odpowiedniego środka neutralizującego dla nowych antykoagulantów doustnych. W związku z tym należy pamiętać, aby zastosowanie aPCC i PCC traktować jako pozarejestrycyjne.

Opis przypadku

40-letnia pacjentka zgłosiła się w godzinach nocnych do SOR szpitala klinicznego z powodu silnych dolegliwości bólowych brzucha. Ból pojawił się kilka godzin wcześniej i zlokalizowany był głównie w podbrzuszu. W wywiadzie: stan po wymianie zastawki aortalnej, przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwe doustnymi antykoagulantami (warfaryna), stan po przeszczepieniu nerki, przewlekłe leczenie immunosupresyjne (takrolimus, mykofenolan sodu, prednizolon). W SOR rozpoczęto diagnostykę – badania laboratoryjne oraz obrazowe. W badaniach laboratoryjnych z odchylen stwierdzono: czas protrombinowy PT 40,9 s; INR 3,6; APTT 37,7; Na 123 mmol/l; mocznik 72 mg/dl, kreatynina 1,4 mg/dl. Stężenie HGB 13,3 mg/dl; PLT 250×10^9 ; fibrynogen 2,2 g/L. W przeglądowym RTG jamy brzusznej nie stwierdzono cech niedrożności przewodu pokarmowego. W wykonanym w następnej kolejności USG jamy brzusznej stwierdzono zwiększoną objętość płynu w jamie otrzewnej oraz patologiczną masę zlokalizowaną w prawym podbrzuszu. Wątroba, śledziona, trzustka – bez cech patologii. Wykonujący badanie dyżurny radiolog zalecił w trybie pilnym tomografię jamy brzusznej. W tomografii jamy brzusznej stwierdzono: guz prawego jajnika o wymiarach $64 \times 54 \times 68$ mm, na pograniczu guza i trzonu macicy widoczne miejsce aktywnego krwawienia tętniczego. Na dnie macicy krwiak o wymiarach $60 \times 30 \times 25$ mm, duża ilość krwistego płynu w jamie otrzewnej. Wątroba z zaburzeniami perfuzji w fazie tętniczej bez zmian ogniskowych. Żyła główna dolna wąska, niedrożna od poziomu spływu żył biodrowych do poziomu ujścia żył wątrobowych, najprawdopodobniej po przebytej w przeszłości zakrzepicy. Lekarz dyżurny SOR uzgodnił przeniesienie pacjentki w trybie pilnym do Kliniki Ginekologii i Położnictwa w celu leczenia operacyjnego. Przed transportem pobrano krew żylną na badanie gazometryczne, w którym stwierdzono: pH 7,36; pO_2 33 mm Hg, pCO_2 40 mm Hg, BE -1,5; HGB 10,1 mg/dl (w morfologii sprzed 3 godzin: HGB 13,3 mg/dl). Łączny czas diagnostyki pacjentki od momentu zgłoszenia się do SOR do chwili transportu do Kliniki Ginekologii i Położnictwa wyniósł ok. 7 godzin. Nie wdrożono w tym czasie żadnego leczenia odwracającego działanie warfaryn.

276

9. Lecznicze stosowanie koncentratu czynników krzepnięcia krwi

W izbie przyjęć Kliniki Ginekologii i Położnictwa pacjentka była konsultowana przez lekarzy ginekologów i zakwalifikowana do pilnej laparotomii zwiadowczej. Poinformowano również zespół anestezjologiczny o konieczności wykonania pilnej operacji u osoby na przewlekłej terapii przeciwkrzepliwej. Konsultujący anestezjolog zalecił pilne przekazanie pacjentki z izby przyjęć do sali wybudzeń w celu przygotowania chorej do zabiegu i monitorowania jej stanu ogólnego. W trakcie 20-minutowego pobytu na sali wybudzeń podano 1500 jednostek PCC oraz rozpoczęto resuscytację płynową. Po wstępnej stabilizacji stanu ogólnego pacjentkę przewieziono na blok operacyjny kliniki, gdzie rozpoczęto procedurę znieczulenia ogólnego. Przed indukcją znieczulenia pacjentka otrzymała: 4 g exacylu, 200 mg corhydronu (pacjentka na przewlekłej sterydoterapii), 200 mg ciprofloksacyny (profilaktyczna antybiotykoterapia u chorej uczulonej na penicyliny), rozpoczęto wlew 4 ampulek CaCl_2 , kontynuowano resuscytację płynową z użyciem krystaloidów i koloidów. Z uwagi na aktywne krwawienie bez cech tworzenia skrzepu z linii cięcia chirurgicznego podano kolejne 1000 jednostek PCC i 2 g koncentratu fibrynogenu (wyściowe stężenie fibrynogenu w badaniu wykonanym w SOR ok. 5 godzin wcześniej wynosił 2,2 g/l). Po otwarciu jamy brzusznej operator stwierdził: skrzepy krwi wypełniające jamę brzuszną oraz znaczną ilość ciemnej krwi. Po stronie prawej pęknięta torbiel przydatków o średnicy ok. 8 cm. Przydatki prawe podkłuto i odcięto, wypłukano jamę otrzewnej, pozostawiono drenaż. Łączna utrata krwi została oceniona na około 2500 ml. W trakcie operacji chora okresowo niestabilna hemodynamicznie – do terapii włączono wlew fenylefryny i dobutaminy, uzyskując stopniową stabilizację układu krążenia. W wykonanej gazometrii: pH 7,32; BE -5,3; HGB 6,6 mg/dl – zamówiono 2 jednostki KKCz. Pacjentka śródoperacyjnie otrzymała łącznie 1500 ml krystaloidów i 1500 ml koloidów. Po operacji chora została wybudzona i przekazana do sali nadzoru poznieczuleniowego.

W sali wybudzeń pacjentka przytomna, z pełnym logicznym kontaktem, wydolna oddechowo, krążenie wspomagane wlewem fenylefryny i dobutaminy w stopniowo zredukowanych dawkach. Z uwagi na obserwowaną już śródoperacyjnie oligurię (pacjentka po przeszczepieniu nerki) do terapii włączono wlew furosemidu. Przetoczono kolejne 2 jednostki KKCz, kontynuowano antybiotykoterapię, podano dożylnie 10 mg witaminy K oraz włączono ponownie leki immunosupresyjne. Nie obserwowano cech aktywnego krwawienia. Z uwagi na wszczepioną sztuczną zastawkę aortalną oraz brak cech aktywnego krwawienia do jamy brzusznej – 6 godzin

po operacji włączono dożylny wlew heparyny niefrakcjonowanej pod kontrolą APTT. W 2. dobie po operacji odstawiono wlew fenylefryny i dobutaminy, kontynuowano wlew furosemidu i heparyny niefrakcjonowanej. W 3. dobie po operacji odstawiono wlew furosemidu, wdrożono doustne antykoagulanty (warfaryna) w połączeniu z wlewem heparyny niefrakcjonowanej do czasu osiągnięcia terapeutycznych wartości INR. Pacjentka została przeniesiona z sali wybudzeń na salę ogólną kliniki, gdzie kontynuowano leczenie. W 5. dobie po operacji chora została wypisana z kliniki na własne żądanie.

Komentarz

Obecnie w praktyce klinicznej leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA) najczęściej stosowane są u pacjentów z wadami zastawkowymi, ze sztucznymi zastawkami serca, protezami naczyniowymi oraz w leczeniu i zapobieganiu nawrotom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, coraz rzadziej natomiast u pacjentów z przewlekłym niezastawkowym migotaniem przedsionków. Efekt przeciwkrzepliwy VKA wiąże się z hamowaniem g-karboksylacji czynników krzepnięcia krwi zależnych od witaminy K, tj. czynników II, VII, IX i X. Około 10% pacjentów poddawanych procedurom chirurgicznym przyjmuje przewlekle doustne leki przeciwkrzepliwe. W badaniu RE-LY wykazano, że co czwarty pacjent leczony doustnymi antykoagulantami wymagał procedury chirurgicznej, a prawie 15% chorych – dwóch lub więcej. Postępowanie okołoperacyjne u pacjenta leczonego VKA w przypadku zabiegów planowych jest dobrze zdefiniowane i wiąże się na ogół z wdrożeniem terapii pomostowej heparynami drobnocząsteczkowymi. Jednak u chorych kwalifikowanych do operacji w trybie pilnym szybkie odwrócenie efektu przeciwkrzepliwego VKA ma kluczowe znaczenie. Zastosowanie witaminy K w monoterapii jest w takich sytuacjach nieskuteczne. Po podaniu doustnym pierwsze efekty kliniczne działania tej witaminy obserwuje się po 4–6 godzinach, a efekt maksymalny i normalizacja INR występują dopiero po 24–36 godzinach. Natomiast po podaniu dożylnym działanie witaminy K ujawnia się po 2 godzinach, a powrót INR do normy następuje po 24 godzinach. W związku z tym, w celu natychmiastowego odwrócenia działania VKA, należy podać pacjentowi dożylnie witaminę K z koncentratem czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (PCC), a w przypadku braku PCC – osocza świeżo mrożonego (FFP). Normalizacja współczynnika INR po podaniu PCC w dawce uzależnionej od wyjściowej wartości INR lub w dawce 25–50 j./kg mc. występuje w czasie krótszym

278

9. Lecznicze stosowanie koncentratu czynników krzepnięcia krwi

niż 30 minut. A czas przetoczenia ekwiwalentnej dawki PCC jest 7-krotnie krótszy w porównaniu z przetoczeniem FFP. Ponadto u pacjentów z chorobami układu krążenia i/lub nerek przetoczenie FFP może wiązać się z wystąpieniem zespołu przeciążenia objętościowego przed uzyskaniem efektu terapeutycznego. Szybkie zastosowanie właściwego postępowania umożliwiło rozpoczęcie zabiegu jeszcze w fazie wyrównanego wstrząsu krwotocznego. Odwrócenie efektu antykoagulacyjnego pozwoliło na chirurgiczne opanowanie krwawienia z pękniętej torbieli jajnika. Jednocześnie limitowane przetoczenie płynów, zastosowanie leków wazokonstrykcyjnych i amin katecholowych oraz substytucja czynników krzepnięcia w postaci koncentratu pozwoliła na zachowanie prawidłowej funkcji wydzielniczej przeszczepionej nerki.

Piśmiennictwo

1. Abdel-Samed N.: *Treatment with Recombinant Factor XIII (Tretten) in a Pregnant Woman with Factor XIII Deficiency*. Am J Case Rep 2017; 18: 436–439 (publikacja online 22.04.2017).
2. Akwa F., Spyropoulos A.C.: *Treatment of Bleeding Complications When Using Oral Anticoagulants for Prevention of Strokes*. Cur Treat Options Cardiovascular Med 2013; 5: 288–298.
3. Baglin T.: *Clinical use of new oral anticoagulant drugs: dabigatran and rivaroxaban*. BJ Haemat 2013; 163: 160–167.
4. Berntorp E., Spotts G., Patrone L.: *Advancing personalized care in hemophilia A: ten years' experience with an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method*, Biol Target and Therapy 2014; 8: 115–127.
5. Brackmann H.H., Oldenburg J., Schwaab R.: *Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors—twenty years of the Bonn Protocol*, Vox Sang 1996; 70: 30–35.
6. Byrnes J.R., Wolberg A.S.: *Newly-Recognized Roles of Factor XIII in Thrombosis*. Semin Thromb Hemost 2016; 42(4): 445–454.
7. Chai-Adisaksopha C., Hillis C., Siegal D.M. i wsp.: *Prothrombin complex Concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal. A systematic review and meta-analysis*. Thromb Haemost 2016; 116(5): 879–890.
8. Chojnowski K., Klukowska A., Łętowska M., Musiał J., Mital A., Podolak-Dawidziak M., Windyga J., Zdziarska J., Zawilska K.: *Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część III: Zasady postępowania we wrodzonych zaburzeniach czynności płytek krwi*. Acta Haematologica Polonica 2009, 40(3): 731–763.



9. Chowdary P., Tang A., Watson S. i wsp.: *Retrospective Review of a Prothrombin Complex Concentrate (Beriplex P/N) for the Management of Perioperative Bleeding Unrelated to Oral Anticoagulation.* Clin Appl Thromb Hemost 2018; 24(7): 1159–1169.
10. Collins P.W., Solomon C., Sutor K. i wsp.: *Theoretical modelling of fibrinogen supplementation with therapeutic plasma, cryoprecipitate, or fibrinogen concentrate.* Br J Anaesth 2014; 113(4): 585–595.
11. Costa-Filho R., Hochleitner G., Wendt M. i wsp.: *Over 50 Years of Fibrinogen Concentrate.* Clin Appl Thromb Hemost 2016; 22(2): 109–114.
12. Czupryńska M.M., Wawrzynowicz-Syczewska M., Jureczko L. i wsp.: *Preemptive administration of recombinant factor VII (rVIIa) in patients transplanted due to fulminant Wilson's disease.* Ann Transplant 2010; 5(3).
13. Daemen J., Wenaweser P., Tsuchida K. i wsp.: *Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study.* Lancet 2007; 369: 667–678.
14. Dager W.E., Gosselin R.C., Roberts A.J.: *Reversing dabigatran in life-threatening bleeding occurring during cardiac ablation with factor eight inhibitor bypassing activity.* Crit Care Med 2013; 41: 42–46.
15. Dentali F., Ageno W., Crowther M.: *Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms.* J Thromb Haemost 2006; 4(9): 1853–1863.
16. Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Kaatz S. i wsp.: *Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation.* N Engl J Med 2015; 373(9): 823–833.
17. Durda M.A., Wolberg A.S., Kerlin B.A.: *State of the art in factor XIII laboratory assessment.* Transfus Apher Sci 2018; 57(6): 700–704.
18. Edarettal M., Rogers A., Rogers F. i wsp.: *Prothrombin complex concentrate accelerates international normalized ratio reversal and diminishes the extension of intercranial hemorrhage in geriatric trauma patients.* Am Surg 2014; 80(4): 372–376.
19. Escuriola-Ettingshausen C., Kreuz W.: *Recombinant vs. plasma-derived products, especially those with intact vWF, regarding inhibitor development.* Haemophilia 2006; 12: 102–106.
20. Fabes J., Brunskill S.J., Curry N. i wsp.: *Pro-coagulant haemostatic factors for the prevention and treatment of bleeding in people without haemophilia.* Cochrane database Syst Rev 2018; 12(12): CD010649 (publikacja online 24.12.2018).
21. Gerlach R., Raabe A., Zimmermann M. i wsp.: *Increased risk for postoperative hemorrhage after intracranial surgery in patients with decreased factor XIII activity, implications of a prospective study.* Stroke 2002; 33(6): 1618–1623.
22. Gödje O., Gallmeier V., Schelian M. i wsp.: *Coagulation factor XIII reduces postoperative bleeding after coronary surgery with extracorporeal circulation.* Thorac Cardiovasc Surg 2006; 54(1): 26–33.

280

9. Lecznicze stosowanie koncentratu czynników krzepnięcia krwi



23. Gonzáles-Guerrero C., Lozano-Andreu T., Roch-Santed M. i wsp.: *Evaluation of the efficiency under current use of human fibrinogen concentrate in trauma patients with life-threatening hemorrhagic disorders*. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2017; 28(1): 66–71.
24. Goudemand J., Rothschild Ch., Demiguel V. i wsp.: *Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A*. *Blood* 2006; 107: 46–51.
25. Gouw S.C., van der Bom J.G., Auerswald G. i wsp.: *Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study*. *Blood* 2007; 109: 4693–4697.
26. Grigeri A., Ewenstein B., Reininger A.: *The burden of bleeding in haemophilia: is one bleed too many?* *Haemophilia* 2014: 1–5.
27. Grottke O., Rossaint R., Henskens Y. i wsp.: *Thrombin generation capacity of prothrombin complex concentrate in an in vitro dilutional model*. *PLoS One* 2013; 8(5): e64100 (publikacja online 17.05.2013).
28. Gupta S., Biswas A., Akhter M.S. i wsp.: *Revisiting the mechanism of coagulation factor XIII activation and regulation from a structure/functional perspective*. *Sci Rep* 2016; 6: 30105 (publikacja online 25.07.2016).
29. Hant B.J., Levi M.: *Urgent reversal of vitamin K antagonists*. *BMJ* 2018; 360: j5424.
30. Horlocker T.T., Vandermeulen E., Kopp S.L. i wsp.: *Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombotic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence Based Guidelines*. *Reg Anesth Pain Med* 2018, edycja 4; 263–309.
31. Hanker D.C.H., Grundmann C., Eich S. i wsp.: *Identification of prothrombin as a major thrombogenic agent in prothrombin complex concentrates*. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004; 15: 405–411.
32. Herzog R.W.: *Plasma-derived and recombinant FVIII*. *Blood* 2009; 114: 753–754.
33. Windyga J., Abbuehl B.E., Haferman A.E.: *BAX 326 (recombinant coagulation factor IX) for the treatment and prophylaxis of hemophilia B*. *Expert Rev Hematol* 2014; 7: 333–342.
34. Jarosz K., Czupryńska M.M., Andrzejewska J. i wsp.: *Administration of a recombinant factor VIIa in patients undergoing liver transplantation for fulminant hepatic failure*. *Transplantation Proceedings* 2009; 41: 3088–3090.
35. Joseph B., Khalil M., Harrison C. i wsp.: *Assessing the efficacy of prothrombin complex concentrate in multiply injured patients with high-energy pelvic and extremity fractures*. *J Orthop Trauma* 2016; 30(12): 653–658.
36. Jureczko L., Kotacz M., Trzebicki J. i wsp.: *Perioperative use of recombinant activated factor VII in liver transplantation*. *Ann Transplant* 2003; 8: 40–42.

37. Kaliciński P., Kamiński A., Drewniak T. i wsp.: *Quick Correction of Hemostasis in Two Patients with Fulminant Liver Failure Undergoing Liver Transplantation by Recombinant Activated Factor VII*. *Transplantation Proceedings* 1999; 31: 378–379.
38. Klukowska A., Laguna P., Jansen M. i wsp.: *Low Incidence of inhibitor Development in Previously Untreated Patients (PUPs) with Haemophilia A Treated with Octanate*. *Thrombosis and Haemostasis*. A symposium at the XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Geneva, 11.07.2007.
39. Koh Y.R., Cho S.J., Yeom S.R. i wsp.: *Evaluation of recombinant factor VIIa treatment for massive hemorrhage in patients with multiple traumas*. *Ann Lab Med* 2012; 32(2): 145–152.
40. Kozek-Langenecker S.A., Ahmed A.B., Afshari A. i wsp.: *Management of severe perioperative bleeding*. *Eur J Anaesth (EJA)* 2017; 34: 332–395.
41. Levy J.H., Douketis J., Steiner T. i wsp.: *Prothrombin Complex Concentrates for perioperative Vitamin K Antagonist and Non-vitamin K anticoagulant Reversal*. *Anesthesiology* 2018; 129(6): 1171–1184.
42. Lusher J.M., Arkin S., Abildgaard C.F. i wsp.: *Kogenate Previously Untreated Patients Study Group: Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy and development of inhibitors*. *N Engl J Med* 1993; 328: 453–459.
43. Maguire M., Fuh L., Goldstein J.N. i wsp.: *Thromboembolic Risk of 4-Factor Prothrombin Complex concentrate versus Fresh Frozen Plasma for Urgent Warfarin Reversal in the Emergency Department*. *West J Emerg Med* 2019; 20(4): 619–625.
44. Levi M., Eerenberg E., Kamphuisen P.W.: *Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents*. *J Thromb Haemos* 2011; 9: 1705–1712.
45. Lubetsky A., Hoffman R., Zimlichman R. i wsp.: *Efficacy and safety of prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation*. *Thrombosis Research* 2004; 113: 371–378.
46. Lutze G., Heim M.: *Coagulation analysis tests of PPSB concentrates: Content of coagulation activation markers*. *Haemostasiologie* 2004; 24: 27–30.
47. McQnay N. Jr., Cipolla J., Franges E.Z. i wsp.: *The use of recombinant activated factor VIIa in coagulopathic traumatic brain injuries requiring emergent craniotomy: is it beneficial?* *J Neurosurg* 2009; 111(4): 666–671.
48. Majeed A., Schulman S.: *Bleeding and antidotes in new oral anticoagulants*. *Best Pract Res Haemat* 2013; 26: 191–202.
49. Mannucci P.M., Franchi F., Dioguardi N.: *Correction of abnormal coagulation in chronic liver disease by combined use of fresh-frozen plasma and prothrombin complex concentrates*. *Lancet* 1976; 2: 542–545.

50. Mannucci P.M., Gringeri A., Peyvandi F. i wsp.: *Factor VIII products and inhibitor development: the SIPPET study (survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers)*. *Haemophilia* 2007; 13: 65–68.
51. Mauser-Bunschoten E.P., Nieuwenhuis H.K., Rosendaal G., van den Berg H.M.: *Low-dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors*. *Blood* 1995; 86: 983–988.
52. Mannucci P.M.: *Hemophilia: treatment options in the twenty-first century*. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1349–1355.
53. Mangram A., Oguntodu O.F., Dzandu J.K.: *Is there a difference in efficacy, safety, and cost-effectiveness between 3-factor and 4-factor prothrombin complex concentrates among trauma patients on oral anticoagulants?* *J Crit Care* 2016; 33: 252–256.
54. Mital A., Łętowska M., Chojnowski K. i wsp.: *Polskie zalecenia dotyczące leczenia antagonistami witaminy K*. *J Transf Med* 2013; 6: 41–47.
55. Munoz M., Stensballe J., Ducloy-Bouthors A.S. i wsp.: *Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement*. *Blood Transfus* 2019; 17(2): 112–136.
56. Nakamura Y., Ishikura H., Kushimotos S. i wsp.: *Fibrinogen level on admission is a predictor for massive transfusion in patients with severe blunt trauma. Analyses of retrospective multicentre observational study*. *Injury* 2017; 48(3): 674–679.
57. Neerman-Arbez M., Casini A.: *Clinical Consequences and Molecular bases of Low Fibrinogen Levels*. *Int J Mol Sci* 2018; 19(1) 192–196.
58. Nowacka E.: *Zaburzenia krzepnięcia krwi dla anestezjologów*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2014.
59. Nowacka E., Durek G.: *Postępowanie okotooperacyjne z pacjentem leczonym nowoczesnymi doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi (NOAC) – punkt widzenia anestezjologa*. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2016; 10(3): 321–333.
60. Perel P., Roberts I., Shakur H. i wsp.: *Haemostatic drugs for traumatic brain injury*. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD007877.
61. Pollack Ch.V.: *Managing Bleeding in Anticoagulated Patients in The Emergency Care Setting*. *J Emerg Med* 2013; 3: 467–477.
62. Polytrauma Guideline Update Group: *Level 3 guideline on the treatment of patients with severe/multiple injuries: AWMF Register-Nr. 012/019*. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2018; 44(Suppl 1): 3–271.
63. Pruszczyk P., Stępińska J., Banasiak W. i wsp.: *Zastosowanie nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych w prewencji powikłań zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków*. *Kardiologia Polska* 2012; 70: 979–988.

64. Rahe-Meyer N., Solomon C., Hanke A.: *Effects of Fibrinogen Concentrate as First-line Therapy during Major Aortic Replacement Surgery. A Randomized, Placebo-controlled Trial*. *Anesthesiology* 2013; 118: 40–50.
65. Raval A.N., Cigarroa J.E., Chung M.K. i wsp.: *Management of patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association*. *Circulation* 2017; 135(10): e604–e633.
66. Rocino A., Coppola A., Franchini M. i wsp.: *Principles of treatment and update of recommendations for the management of hemophilia and congenital bleeding disorders in Italy*. *Blood Transfus* 2014; 12(4): 575–598.
67. Rybicki Z.: *Intensywna terapia dorosłych*. MakMed, Lublin 2015, wyd. 3.
68. Sadeghi N., Kahn D., Sayed D.: *Compositional Differences in Commercially Available Prothrombin Complex Concentrates*. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014; 20: 256–269.
69. Saigusa S., Yamamura T., Tanaka K. i wsp.: *Efficacy of administration of coagulation factor XIII with definitive surgery for multiple intractable enterocutaneous fistulae in a patient with decreased factor XIII activity*. *BMJ Case Rep* 2011; 2011: bcr0920103342.
70. Schlimp C.J., Ponschab M., Voelckel W. i wsp.: *Fibrinogen levels in trauma patients during the first seven days after fibrinogen concentrate therapy: a retrospective study*. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016; 24: 29–34.
71. Shaylor R., Weiniger C.F., Austin N. i wsp.: *National and International Guidelines for Patient Blood Management in Obstetrics: A Qualitative Review*. *Anesth Analg* 2017; 124(1): 216–232.
72. Sørensen B., Bevan D. i wsp.: *A critical evaluation of cryoprecipitate for replacement of fibrinogen*. *Brith J Haematol* 2010; 149: 834–843.
73. Sørensen B., Spahn D.R., Innerhofer P. i wsp.: *Clinical review: Prothrombin complex concentrates-evaluation of safety and thrombogenicity*. *Crit Care* 2011; 15(1): 201.
74. Spahn D.R., Beer J.H., Borgeat A. i wsp.: *NOACs in Anesthesiology*. *Transfus Med Hemother* 2019; 46(4): 282–293.
75. Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V. i wsp.: *The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma*. *Crit Care* 2019, edycja 5; 23(1): 98–118.
76. Tanaka K.A., Mazzeffi M., Durila M.: *Role of prothrombin complex concentrate in perioperative coagulation therapy*. *J Intensive Care* 2014; 2(1): 60–65.
77. Tazarourte K., Riou B.: *Guideline-concordant administration of prothrombin complex concentrate and vitamin K is associated with decreased mortality in patients with severe bleeding under vitamin K antagonist treatment (EPAHK study)*. *Crit Care* 2014; 18: R81.

284

9. Leczniczne stosowanie koncentratu czynników krzepnięcia krwi

78. Tiede A., Worster A.: *Lessons from a systematic literature review of the effectiveness of recombinant factor VIIa in acquired haemophilia*. Ann Hematol 2018; 97(10): 1889–1901 [wersja poprawiona opublikowana w: Ann Hematol 2018; 97(12): 2531].
79. Tiscia G.L., Margaglione M.: *Human Fibrinogen: Molecular and Genetic Aspects of Congenital Disorders*. Int J Mol Sci 2018; 19(6): 1597 (publikacja online 29.05.2018).
80. Toth P., von Veen J.J., Robinson K. i wsp.: *Real world usage of PCC to „rapidly” correct warfarin induced coagulopathy*. Blood Transfus 2013; 11(4): 500–505.
81. van Velzen A.S., Marjolein P., van der Born J.G.: *Effect of von Willebrand factor on inhibitor eradication in patients with severe haemophilia A: a systematic review*. Brith J Haematol 2014; 166: 484–495.
82. Viuff D., Lauritzen B., Pusateri A.E., Anderson S., Rojkaer R., Johansson P.I.: *Effect of haemodilution, acidosis, and hypothermia on the activity of recombinant factor VIIa (NovoSeven)*. Br J Anaesth 2008; 101(3): 324–331.
83. Wikkelso A., Lunde J., Johansen M. i wsp.: *Fibrinogen concentrate in bleeding patients*. Cochrane Database Syst Rev 2013; 2013(8): CD008864 (publikacja online 29.08.2013).
84. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp.: *Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część druga: Zasady postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem*. Acta Haematol Polonica 2008; 39: 565–579.
85. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A., Łętowska M., Mital A., Musiał J., Podolak-Dawidziak M., Undas A., Zdziarska J., Zawilska K., w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów: *Polskie zalecenia postępowania w nabytej hemofilii A*. Med Praktyczna 2011; 10: 42–51.
86. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A., Łętowska M., Mital A., Musiał J., Peregud-Pogorzelski J., Podolak-Dawidziak M., Treliński J., Undas A., Urasiński T., Zdziarska J., Zawilska K.: *Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX*. Acta Haematol Pol 2016, wyd. zaktualizowane; 47(2): 86–114.
87. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A., Łętowska M., Mital A., Młynarski W., Musiał J., Peregud-Pogorzelski J., Podolak-Dawidziak M., Treliński J., Undas A., Urasiński T., Zdziarska J., Zawilska K.: *Część II: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX*. Acta Hematol Pol 2017, wyd. 2; 48(3) 137–159.
88. Windyga J., Grabarczyk P., Stefańska E. i wsp.: *Częstość zakażeń HCV, HBV i HIV u chorych na ciężką hemofilię w Polsce: porównanie chorych urodzonych przed i po 1991 roku*. Przeg Epidemiol 2008; 62: 415–423.

89. Winstedt D., Thomas O.D., Nilsson F. i wsp.: *Correction of hypothermic and dilutional coagulopathy with concentrates of fibrinogen and factor XIII: an in vitro study with ROTEM*. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2014; 22: 73 (publikacja online 16.12.2014).
90. Younis M., Ray-Zack M., Haddad N.N. i wsp.: *Prothrombin complex concentrate reversal of coagulopathy in emergency general surgery patients*. World J Surg 2018; 42(8): 2383–2391.
91. Zollner S., Schuermann D., Raquet E. i wsp.: *Pharmacological characteristics of a novel, recombinant fusion protein linking coagulation factor VIIa with albumin (rVIIa-FP)*. J Thromb Haemost 2014; 12(2): 220–228.
92. Zawilska K.: *Nowe leki przeciwkrzepliwe 2011*, Acta Haemat Pol 2011; 42: 395–400.
93. Zawilska K., Chojnowski K., Klukowska A., Łętowska M., Mital A., Musiał J., Podolak-Dawidziak M., Undas A., Windyga J., Zdziarska J., w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów: *Polskie zalecenia postępowania w rzadkich niedoborach osoczowych czynników krzepnięcia*. Hematologia 2011; 2(4): 303–310.
94. Zdziarska J., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp.: *Postępowanie w chorobie von Willebranda. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 2008*. Medycyna Praktyczna 2008; 12: 1–24.
95. Zubkowicz M., Chojnowski K.: *Rekombinowany aktywny czynnik VII (rVIIa) – właściwości farmakologiczne i zastosowanie kliniczne*. Hemostaza Express 2008; 2.
96. Zwick Y.: *Haemophilia – vWF in preventing FVIII inhibitors. When science meets clinical experience*. Thrombosis and Haemostasis. A symposium at the XX1st Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Geneva, 11.07.2007.

10. Preparaty immunoglobulin

10.1. Mechanizmy działania immunoglobulin

W leczeniu stosuje się standardowe immunoglobuliny dożyłne (IVIG) wytwarzane z ludzkiego osocza. Otrzymywane są one z osocza pulowanego, pochodzącego od 10 000–40 000 dawców krwi, i zawierają spektrum przeciwciał charakterystycznych dla danej populacji [72, 85]. Aktywnymi cząsteczkami są przeciwciała antyidiotypowe rozpoznające poszczególne idiotypy autoprzeciwciał chorego, które często wykazują krzyżową reaktywność. Preparaty IVIG zawierają również wiele peptydów o działaniu immunomodulacyjnym, takich jak cząsteczki CD₄, CD₈ oraz przeciwciała przeciwko egzogennym antygenom, wirusom i bakteriom [55].

Głównym celem leczniczego stosowania preparatów immunoglobulin dożylnych jest uzupełnienie niedoborów, a w chorobach o podłożu autoimmunologicznym i zapalnym – stymulacja wytwarzania przeciwciał w surowicy chorych w takim stężeniu, które skutecznie ochroni przed wpływem czynników patologicznych. Zamierzeniem podczas leczenia tych chorób nie jest zatem zastąpienie czy uzupełnienie niedoboru własnych przeciwciał w surowicy, ale nasilenie swoistej odpowiedzi immunologicznej [9, 22]. To działanie immunomodulacyjne stanowi obecnie 75% wszystkich wskazań do stosowania IVIG [69, 83].

Immunomodulacyjne działanie IVIG obejmuje wiele mechanizmów, głównie: hamowanie różnicowania i dojrzewania komórek dendrytycznych, hamowanie wzrostu ekspresji HLA i cząsteczek kostymulujących CD80, CD86 oraz ograniczanie aktywacji immunologicznej cytokin lub ich aktywności, a także hamowanie adhezji i apoptozy komórek [48, 68, 80]. IVIG hamują także syntezę endogennych immunoglobulin i różnicowanie limfocytów B oraz przyspieszają katabolizm przeciwciał [48]. Innym mechanizmem immunomodulacji jest blokowanie receptora Fc zapobiegające komórkowej cytotoxyczności, która zależy od stężenia przeciwciał. Ważną rolą IVIG jest również powstrzymanie uszkodzenia tkanek zależnego od dopełniacza. Związane to jest z usuwaniem składników układu dopełniacza, co powoduje supresję funkcji makrofagów przez indukcję zwiększonej ekspresji receptora Fc RII-B, zmniejszając tym samym aktywność fagocytarną [5]. Przepuszczalne mechanizmy działania dożylnych immunoglobulin zostały przedstawione w tabeli 10.1.

287

Tabela 10.1. Przepuszczalne mechanizmy działania IVIG

<p>Działanie przeciwzapalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • modulacja ekspresji i funkcji receptora $R_{\gamma} R_c$ • wpływ na aktywację kaskady dopełniacza i sieć cytokinową • regulacja proliferacji komórek • neutralizowanie antygenów wirusów i bakterii • zahamowanie wytwarzania przeciwciał przez limfocyty B przez związanie się przeciwciał antyidiotypowych z antygenami znajdującymi się na błonie komórkowej limfocytów B <p>Działanie immunomodulacyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • immunomodulacja przez blokowanie receptora Fc komórek immunokompetentnych • bezpośredni wpływ na miejsce wiązania przeciwciał • hamowanie wzrostu ekspresji HLA i cząsteczek kostymulujących CD80 i CD86 • bezpośredni wpływ na komórki NK i limfocyty T supresorowe
--

Mechanizm działania immunoglobulin zależy od rodzaju choroby i odpowiedzi immunologicznej w tej chorobie. Zależność ta została przedstawiona w tabeli 10.2.

Tabela 10.2. Zależność mechanizmu działania immunoglobulin od rodzaju choroby i odpowiedzi immunologicznej

Odpowiedź immunologiczna	Choroba	Mechanizm działania immunoglobulin
Prezentacja antygeny	<ul style="list-style-type: none"> • ostra ITP • choroba Kawasaki 	<ul style="list-style-type: none"> • zjawisko mimikry • neutralizacja superantygenów • blokowanie receptora Fc
Limfocyty/cytokiny	<ul style="list-style-type: none"> • GvHD 	<ul style="list-style-type: none"> • kontrola komórek B i T oraz produkcji cytokin
Limfocyty B	<ul style="list-style-type: none"> • pierwotne i wtórne niedobory immunologiczne 	<ul style="list-style-type: none"> • neutralizacja patogenów • substytucja przeciwciał
Przeciwciała lub przeciwciała antyidiotypowe	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekła ITP • zespół Guillaina-Barré • choroby neurologiczne 	<ul style="list-style-type: none"> • neutralizacja patologicznych przeciwciał • modulacja receptora Fc
FcR – komplement	<ul style="list-style-type: none"> • choroby dermatologiczne 	<ul style="list-style-type: none"> • neutralizacja zależnego od komplementu niszczenia tkanek

10.2. Rodzaje preparatów, dawki i charakterystyka

288

Przeciwzapalne i immunomodulacyjne działanie immunoglobulin zależy od stężenia IgG. Wszystkie dostępne preparaty zawierają 90–98% immunoglobuliny G z podklasami oraz różne stężenia IgA i IgM. W składzie preparatów znajdują się także różne stężenia cytokin typu $T_h 2$ i ich antagonistów, albumina oraz jony sodu [15].

10. Preparaty immunoglobulin

Immunoglobuliny zawierają stabilizatory, takie jak glicyna, L-prolina i L-izoleucyna, oraz cukry, np.: glukozę, maltozę, sacharozę, sorbitol. Mogą one być przyczyną niektórych powikłań po przetoczeniu IVIG. Preparaty immunoglobulin dożylnych są produkowane z osocza, które podczas frakcjonowania poddawane jest inaktywacji biologicznych czynników chorobotwórczych. Stosowane obecnie metody (nanofiltracja lub obecność kaprylanu) pozwalają również usuwać z preparatów niechciane białka, np. agregaty, bez wpływu na aktywność i stężenie samych immunoglobulin lub na ich zdolności immunomodulacyjne [79]. Charakterystykę niektórych preparatów immunoglobulin dożylnych przedstawia tabela 10.3.

Skład preparatów immunoglobulin determinuje zarówno ich skuteczność terapeutyczną, jak i występowanie działań niepożądanych [58]. Istotna w stosowaniu IVIG jest informacja, że immunoglobulina G w zależności od stężenia może wywoływać efekt prozapalny i przeciwzapalny [58].

Prozapalny efekt mogą powodować niskie dawki IgG, poprzez mechanizm aktywacji dopełniacza i wiązania z receptorem FcγR na komórkach efektorowych odpowiedzialnych za odporność wrodzoną, podczas gdy efekt przeciwzapalny związany jest z wysokimi dawkami [57]. Aktywność przeciwzapalna dotyczy niewielkiej liczby cząsteczek IgG, które wiążą kwas sialowy z glikanami fragmentu Fc [19].

Immunoglobuliny mogą być podawane drogą dożylną i podskórną.

1. Immunoglobulina dożylna występuje w postaci płynnej lub liofilizowanej. Zalety tej formy immunoglobuliny to:

- możliwość jednorazowego podania wysokich dawek;
- możliwość szybkiego uzyskania wysokiego stężenia IgG we krwi;
- nie dochodzi do gromadzenia się immunoglobuliny w tkankach i miejscowej proteolizy.

Dawki immunoglobuliny dożylny stosowane w chorobach neurologicznych zwykle wynoszą 0,2–0,4 g/kg mc./dzień i są podawane przez 3–5 dni.

2. Immunoglobuliny podawane podskórną, przy użyciu specjalnej pompy, są dobrze tolerowane przez chorych i umożliwiają utrzymanie wyższego stężenia we krwi. Dawka immunoglobuliny podskórnej wynosi zazwyczaj 100 mg/kg mc./tydz. [84].

Tabela 10.3. Charakterystyka wybranych preparatów IVIG

Rodzaj IVIG	Postać	Stężenie IgG (%)	Osmolarność mOsmol/l	Substancje pomocnicze	Stężenie jonów Na ⁺	pH	Stężenie IgA
Flebogamma	Płynna	≥ 95	240–370	5% D-sorbitol, maltoza	< 3,2 mEq	5–6	< 50–200 µg/ml
Intratect	Płynna	≥ 96	300	Brak; glicyna jako stabilizator	< 10 mmol/l	Brak danych	≥ 2000 µg/ml
Kiovig	Płynna	≥ 98	320	Brak; glicyna jako stabilizator	Śladowe	4,6–5,1	140 µg/ml
Octagam 10%	Płynna	≥ 96	≥ 240	Maltoza 90 mg/ml	≤ 30 mmol/l	4,5–5	≤ 400 µg/ml
Sandoglobulina	Liofilizowana	≥ 96	192	Sacharoza 99,7 g/l	3,6 mEq	4,5–5	≤ 40 mg/g białka
IgVena	Płynna	95	≥ 240	Maltoza 100 mg/ml	≤ 70 ppm	Brak danych	≤ 50 ng/ml
Privigen	Płynna	98	320	Prolina 210 mmol/l	Nie zawiera	4,5–5	≤ 25 ng/ml
Gammagard	Liofilizowana	> 90	636–1250	Glukoza 20–40 mg/ml	8,5 mmol/l	6,8 ± 0,4	3 ng/ml
Hizentra	Płynna, do stosowania podskórnego	98	380	L-Prolina, polisorbitat	Nie zawiera	4,6–5,2	≤ 50 ng/ml
Cuvitru	Płynna, do stosowania podskórnego	98	280–292	Nie zawiera	Nie zawiera	4,6–5,1	80 ng/ml
HyQvia	Płynna, do stosowania podskórnego	98	240–300	160 V/ml rekombinowana ludzka hialuronidaza	8,5 mmol/l	4,6–5,1	37 ng/ml

Immune Deficiency Foundation, 2017

10. Preparaty immunoglobulin

10.3. Wskazania do leczenia immunoglobulinami

10.3.1. Pierwotne zespoły niedoboru immunoglobulin

Pierwotne zespoły niedoboru immunoglobulin dotyczą czterech podstawowych mechanizmów immunologicznych, którymi są:

- zaburzenia układu dopełniacza – mogą się one odnosić do wszystkich składowych dopełniacza lub związanych z nim białek regulacyjnych;
- zaburzenia fagocytozy;
- zespoły niedoborów przeciwciał, które polegają na niezdolności do biosyntezy swoistych immunoglobulin;
- zaburzenia odporności komórkowej – są to defekty limfocytów T oraz złożone defekty odporności humoralnej i komórkowej.

U chorych z nierozpoznanymi zespołami niedoboru immunologicznego występują częste zakażenia, na ogół o ciężkim przebiegu. Leczeniem z wyboru, szczególnie zespołów polegających na niezdolności do syntezy przeciwciał, jest substytucyjne przetaczanie immunoglobulin. W badaniach udokumentowano znaczenie wysokich dawek immunoglobulin, stwierdzając, że zmniejszają one liczbę zakażeń, skracają czas stosowania antybiotyków oraz czas hospitalizacji [1, 71, 76].

Przeprowadzona retrospektywna analiza stosowania immunoglobulin wykazała, że u dzieci liczba i ciężkość zakażeń korelowały z dawką IG [56, 71].

Badanie obejmujące 29 chorych wykazało skuteczność stosowania immunoglobuliny dożyłnej w zespole hiperglobulinemii IgM. Uzyskano zmniejszenie liczby zachorowań na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenie płuc [70]. Inne badania wskazują, że stosowanie immunoglobulin w różnych zespołach niedoboru immunologicznego zmniejsza znamienne ryzyko zakażeń i powikłań płucnych u pacjentów z tymi chorobami [10, 32, 43]. Z kolei wyniki badania przeprowadzonego na małej grupie chorych z zespołem Wiskotta-Aldricha wskazują, że stosowanie IVIG zmniejsza ryzyko zakażeń i zwiększa liczbę krwinek płytkowych [57]. Przy czym leczenie substytucyjne IVIG wskazane jest jedynie w wybranych przypadkach, tj. w nawrotowym poważnym zakażeniu i rozpoznanym niewystarczającym tworzeniu się przeciwciał po szczepieniu. Preparaty immunoglobulin są wskazane u chorych ze znacznie obniżonym stężeniem IgG i towarzyszącym obniżeniem stężenia IgA i/lub IgM oraz wywiadem w kierunku zakażeń bakteryjnych. Leczenie immunoglobulinami trwa do końca życia. Dawka dożylnych immunoglobulin powinna wynosić

początkowo (dawka nasycająca) 0,4–0,8 g/kg mc., następnie 0,4–0,6 g/kg mc./miesiąc. Z powodu różnic osobniczych w dystrybucji IgG i jej katabolizmie należy określać jej stężenie co 2 miesiące przez pierwsze 8 miesięcy leczenia [75]. Parametrem decydującym o dawce podtrzymującej jest stan kliniczny chorego, dlatego też niektórzy chorzy mogą wymagać podawania wyższych dawek immunoglobulin.

Zalecenie dotyczące przetaczania immunoglobulin w pierwotnych zespołach niedoboru

Zalecenie	Siła dowodu
Pierwotne zespoły niedoboru immunoglobulin, którym towarzyszą niedobór przeciwciał i podwyższenie ryzyka zakażeń	2B

10.3.2. Choroba Kawasaki

Choroba Kawasaki (zespół śluzówkowo-skórno-węzłowy) jest jedną z postaci zapalenia naczyń i dotyczy niemowląt oraz dzieci. U 25% chorych procesem chorobowym objęte są naczynia wieńcowe, co prowadzi do zawału, tętniaków i nagłej śmierci. Skuteczność IVIG w zahamowaniu procesu chorobowego została udowodniona wieloma metaanalizami i prospektywnymi, wieloośrodkowymi badaniami. Metaanaliza przeprowadzona przez Oates-Whitehead i wsp. wskazała, że stosowanie pojedynczej dawki immunoglobulin dożylnych 2 g/kg mc. znacząco obniża powstawanie nowych nieprawidłowości w naczyniach wieńcowych w czasie 30 dni obserwacji [65]. Inna metaanaliza, która oparta była na obserwacji ponad 3400 chorych, wykazała, że stosowanie IVIG zapobiega powstawaniu tętniaków [32].

Chorzy powinni otrzymać pojedynczą dawkę immunoglobulin wielkości 2 g/kg mc. po ustaleniu rozpoznania w połączeniu z wysoką dawką kwasu acetylosalicylowego. Wielu pacjentów może wymagać powtórzenia leczenia w przypadku braku odpowiedzi lub nawrotu choroby w ciągu 48 godzin. W przypadku braku skuteczności IVIG drugą linią leczenia są glikokortykosteroidy.

Zalecenie dotyczące przetaczania immunoglobulin w chorobie Kawasaki

292

Zalecenie	Siła dowodu
Stosowanie wysokich dawek immunoglobuliny dożylniej w połączeniu z ASA jest leczeniem z wyboru	1A

Dawka: 0,2–0,4 g/kg mc. przez 2–5 dni lub 2 g/kg mc. w jednej dawce.

10.3.3. Małopłytkowość autoimmunizacyjna

Małopłytkowość autoimmunizacyjna (*Immune Thrombocytopenic Purpura*, ITP) powstaje w wyniku wytwarzania autoprzeciwciał płytkowych.

U dzieci jest chorobą rzadką, zwykle rozpoznawaną jako choroba towarzysząca innej, prawdopodobnie dlatego, że groźne dla życia krwawienia są sporadyczne, a u ok. 80% dzieci ITP jest chorobą samoograniczającą się i małopłytkowość ustępuje w ciągu 6–8 tygodni [45].

Początkowo choroba nie wymaga leczenia. Konieczna jest natomiast obserwacja. Jeżeli dzieci z ITP wymagają postępowania leczniczego, to leczenie rozpoczyna się od podania wysokich dawek immunoglobuliny anti-RhD, glikokortykosteroidów lub rituximabu (stosowany pozarejestryjnie „off label”). Dożylna immunoglobulina zaleca się stosować w przypadku poważnych krwawień lub u dzieci poddawanych zabiegom chirurgicznym z ryzykiem krwawienia [41, 46, 87].

Zalecenie dotyczące przetaczania immunoglobulin w małopłytkowości autoimmunizacyjnej u dzieci

Zalecenie	Siła dowodu
IVIg należy podawać dzieciom z ITP w przypadku krwawień zagrażających życiu i przed zabiegiem chirurgicznym z ryzykiem krwawienia	1A

Leczenie immunoglobulinami dożylnymi małopłytkowości autoimmunizacyjnej dorosłych jest udokumentowane silnymi dowodami [41]. U dorosłych stosowanie IVIG jest zalecane w przypadku zagrażających życiu krwawień i niskiej liczby krwinek płytkowych. Wskazaniem jest także małopłytkowość autoimmunizacyjna nieodpowiadająca na leczenie glikokortykosteroidami i/lub immunoglobuliną anti-RhD (Rh₀) [40, 41]. W sytuacjach zagrażających życiu przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych w małopłytkowości immunizacyjnej powoduje szybki wzrost liczby płytek krwi, ale ten efekt leczniczy jest krótkotrwały.

Brakuje doniesień dotyczących badań porównujących skuteczność stosowania glikokortykosteroidów i immunoglobulin u kobiet w ciąży i z małopłytkowością autoimmunizacyjną [45]. Podawanie glikokortykosteroidów jest standardem w leczeniu tych chorych. Jeżeli jednak terapia okazuje się nieskuteczna, wskazane jest przetoczenie IVIG [40].

293

Zalecenie dotyczące przetaczania immunoglobulin w małopłytkowości autoimmunizacyjnej u dorosłych

Zalecenie	Siła dowodu
Chorzy z małopłytkowością autoimmunizacyjną przed inwazyjnymi zabiegami diagnostycznymi lub chirurgicznymi	1A

Dawka: 0,8–1 g/kg mc. pierwszego dnia i powtórzona przez kolejne 3 dni lub dawka 0,4 g/kg mc. przez 2–5 dni.

10.3.4. Poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa

Poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa (*Post-Transfusion Purpura*, PTP) występuje głównie po przetoczeniu krwinek czerwonych u kobiet w okresie ciąży. Często ujawnia się też po zabiegu operacyjnym. Liczba krwinek płytkowych obniża się u ok. 85% chorych do $10 \times 10^9/l$, a skaza krwotoczna jest zwykle uogólniona. Przyczyną są przeciwciała reagujące ze swoistymi antygenami płytek krwi, szczególnie w stosunku do antygeny HPA-1a. Skuteczność leczenia małopłytkowości w PTP jest trudna do oceny z powodu [2, 95]:

- terapii różnymi lekami lub stosowanej w krótkich odstępach czasu;
- powolnych efektów leczenia;
- możliwej samoistnej remisji.

W kilku opisach przypadków wskazano, że skojarzenie leczenia glikokortykosteroidami z wysokimi dawkami immunoglobulin dożylnych było skutecznym postępowaniem [2, 6, 52]. Badań kontrolowanych nie przeprowadzono. Poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa jest chorobą potencjalnie zagrażającą życiu. IVIG są zalecane przy ciężkiej skazie krwotocznej.

Leczeniem alternatywnym jest podawanie glikokortykosteroidów i stosowanie leczniczej wymiany osocza.

Zalecenie dotyczące przetaczania immunoglobulin w poprzetoczeniowej skazie małopłytkowej

Zalecenie	Siła dowodu
IVIG są zalecane u chorych z poprzetoczeniową skazą małopłytkową i krwawieniami	2C

Dawka: immunoglobuliny dożylnie w dawce 1 g/kg mc. przez dwa kolejne dni lub 0,4 g/kg mc. codziennie przez 5 kolejnych dni.

10.3.5. Wtórne zespoły niedoboru immunologicznego u chorych z chłoniakami i szpiczakiem leczonych lekami immunosupresyjnymi i po alotransplantacji komórek krwiotwórczych

Klinicznie istotne niedobory przeciwciał definiuje się liczbą zakażeń bakteryjnych w roku. Za niedobór uważa się wystąpienie co najmniej trzech poważnych zakażeń bakteryjnych układu oddechowego, pokarmowego i/lub moczowego albo jednego przypadku posocznicy.

Badania wskazują, że stosowanie immunoglobulin dożylnych jest prawdopodobnie skuteczne w zapobieganiu zakażeniom bakteryjnym u chorych z wtórnymi zespołami niedoboru immunologicznego [2, 12, 92].

IVIG mogą być stosowane u chorych z obniżonym stężeniem IgG i u tych chorych, u których profilaktyczna antybiotykoterapia jest nieskuteczna. Obserwacja pacjentów powinna trwać przynajmniej rok i jeżeli liczba zakażeń oraz pobytów w szpitalu nie ulegnie zmniejszeniu, leczenie immunoglobulinami powinno być przerwane [92].

Randomizowane badanie przeprowadzone przez UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma wskazało, że stosowanie IVIG skutecznie zapobiega występowaniu zakażeń bakteryjnych u chorych ze szpiczakiem w fazie plateau i obniżeniem stężenia IgG. Chorzy ci powinni być leczeni IVIG przez 6–12 miesięcy [13].

Zalecenia dotyczące przetaczania immunoglobulin we wtórnych zespołach niedoboru immunologicznego

Zalecenia	Siła dowodu
U chorych z chłoniakami i szpiczakiem z towarzyszącym wtórnym zespołem niedoboru przeciwciał i nawracającymi zakażeniami powinno się stosować IVIG	1A
Chorym z przewlekłą immunosupresją, po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych oraz pacjentom z nowotworami złośliwymi, u których występuje wtórny niedobór odporności, należy podawać IVIG w celu profilaktyki zakażeń	1C

Dawka: stosuje się 0,2–0,4 g/kg mc. w odstępach 3–4-tygodniowych w celu profilaktyki zakażeń.

W przypadku alogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych immunoglobuliny dożylnie stosuje się przy pojawieniu się hipogammaglobulinemii w celu zapobiegania zakażeniom oraz obniżenia ryzyka wystąpienia ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) [18]. Niewskazane jest podawanie immunoglobulin w przewlekłej GvHD przy prawidłowym stężeniu IgG, aby złagodzić jej objawy [92, 93]. Dwie duże metaanalizy wskazują na skuteczność IVIG w zapobieganiu

295

10.3. Wskazania do leczenia immunoglobulinami

zakażeniom w następstwie przeszczepienia szpiku kostnego [4, 44]. Brakuje natomiast kontrolowanych badań, które wskazywałyby na skuteczność leczenia IVIG zakażeń cytomegalowirusem (CMV). Standardem jest leczenie gancyklowirem.

10.3.6. Zespół Guillaina-Barré

Racjonalnym uzasadnieniem do stosowania IVIG w leczeniu zespołu Guillaina-Barré (*Guillain-Barré Syndrome*, GBS) jest jego autoimmunizacyjna etiologia. Skuteczność immunoglobulin zależy od ich współzawodniczenia z syntezą przeciwciał przeciw neuronom i hamowaniu uwalniania mediatorów reakcji zapalnej oraz procesu uszkodzenia nerwów. Zanim zastosowano immunoglobuliny dożyłne, 10% chorych z GBS umierało, a 20% pozostawało w znacznym stopniu niepełnosprawności [36]. Wprowadzono leczniczą wymianę osocza, dla której w randomizowanym badaniu, opublikowanym w 1985 roku, wykazano korzyści w leczeniu [88]. Stała się ona złotym standardem, do którego porównywano wszystkie inne metody [17, 31]. Pierwsze randomizowane badania nad stosowaniem IVIG w GBS przeprowadzone przez van der Meché i wsp. wykazało podobną skuteczność obu metod leczenia [60]. W pięciu badaniach, które objęły 582 chorych leczonych wysokimi dawkami immunoglobulin dożylnych, uzyskano poprawę w zakresie skali stopnia niepełnosprawności podobną do skuteczności po wymianie osocza [8, 28, 47, 60, 64]. Skuteczność IVIG wykazano w grupie chorych niemogących samodzielnie chodzić, u których rozpoczęto leczenie IVIG w ciągu pierwszych 2 tygodni od wystąpienia osłabienia mięśni. W jednym z opublikowanych badań dokonano porównania wymiany osocza z wymianą osocza, po której stosowano IVIG. Przebadano 128 chorych, u których nie uzyskano istotnej statystycznie dodatkowej korzyści po zastosowaniu IVIG [30, 67].

U dzieci, które z reguły mają lepsze rokowanie niż dorośli, ograniczone wyniki otwartych badań sugerują, że stosowanie IVIG przyspiesza powrót do zdrowia w porównaniu z samym leczeniem objawowym [49, 86, 90].

Zalecenia dotyczące przetaczania immunoglobulin w zespole Guillaina-Barré

Zalecenia	Siła dowodu
U chorych z zespołem Guillaina-Barré jako leczenie z wyboru	1A
Nie zaleca się stosowania IVIG po wymianie osocza	1B
U dzieci z zespołem Guillaina-Barré stosowanie IVIG zalecane jest jako leczenie z wyboru	1C

Dawka: 0,4 g/kg mc. przez 5 dni.

10. Preparaty immunoglobulin

W badaniu francuskim podawanie 0,4 g/kg mc. przez 3 dni okazało się niewiele mniej skuteczne niż dawka 0,4 g/kg mc. stosowana przez 6 dni [73].

10.3.7. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna

Za zmiany chorobowe w przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (*Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*, CIDP) odpowiadają specyficzne przeciwciała przeciwko antygenom znajdującym się na nerwach.

Skuteczność stosowania IVIG w CIDP potwierdzono w siedmiu randomizowanych, kontrolowanych badaniach, w których przebadano 284 chorych. Zostały one podsumowane w przeglądzie systematycznym Cochrane [34, 77].

W metaanalizie pięciu kontrolowanych badań z placebo, obejmujących 232 chorych, wykazano, że stosowanie IVIG powoduje znaczną poprawę u osób z niepełnosprawnością [77]. Leczenie przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii immunoglobulinami dożylnymi należy rozważyć u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niepełnosprawnością. W postaci czuciowo-ruchowej CIDP stosowanie IVIG jest leczeniem z wyboru. Przerwy w leczeniu nie powinny powodować pogorszenia stanu chorego [36].

Zalecenia dotyczące przetaczania immunoglobulin w przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej

Zalecenia	Siła dowodu
Leczeniem z wyboru u chorych z CIDP jest stosowanie immunoglobulin	1A
U chorych z CIDP, którzy wykazują oporność wobec terapii glikokortykosteroidami, leczenie IVIG powinno być stosowane jako leczenie przewlekłe	2A

Dawka: początkowo immunoglobuliny należy podawać w dawce 0,2 g/kg mc. przez 5 dni, przy długotrwałym leczeniu – 0,2–0,4 g/kg mc. co 4–8 tygodni.

Leczeniem alternatywnym jest stosowanie glikokortykosteroidów lub leczniczej wymiany osocza. Wybór metody terapeutycznej zależy od indywidualnych cech klinicznych chorego.

10.3.8. Wieloogniskowa neuropatia ruchowa

Stosowanie IVIG w wieloogniskowej neuropatii ruchowej (*Multifocal Motor Neuropathy*, MMN) ma wyraźny wpływ na objawy kliniczne. Wykazano, że większą

297

skuteczność IVIG uzyskuje się u chorych z wysokim mianem przeciwciał przeciw gangliozydowi GM₁ i pełnym blokiem przewodzenia [7]. Skuteczność IVIG w wielogniskowej neuropatii ruchowej potwierdzono w 4 randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych, w których uczestniczyło 45 pacjentów [77].

Okolo 80% leczonych chorych odpowiada na leczenie IVIG, u okolo 1/3 pacjentów utrzymuje się remisję trwającą > 12 miesięcy po jednym kursie terapii [54, 77]. 50% leczonych chorych z MMN wymaga kolejnych przetoczeń IVIG, a u niektórych konieczne jest leczenie immunosupresyjne [54, 77].

Zalecenie dotyczące przetaczania immunoglobulin w wielogniskowej neuropatii ruchowej

Zalecenie	Siła dowodu
Chorzy z wielogniskową neuropatią ruchową powinni otrzymywać IVIG na początku leczenia	1A

Dawka: zaleca się 0,4 g/kg mc./dzień przez 5 kolejnych dni.

10.3.9. Miastenia

Podstawowy objaw miastenii – zaburzenie transmisji nerwowo-mięśniowej – jest spowodowany przeciwciałami skierowanymi przeciwko receptorowi acetylocholiny lub, w mniejszej liczbie przypadków, przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej [66]. Pierwsze randomizowane, kontrolowane badanie skuteczności i tolerancji IVIG oraz leczniczej wymiany osocza opublikowali Gajdos i wsp., stwierdzając podobny wpływ tych metod terapeutycznych na poprawę stanu zdrowia chorych [39]. Inne badania – kliniczne kontrolowane i z randomizacją – udokumentowały poprawę w zakresie osłabienia mięśni. Badania w sumie objęły 338 chorych. Zaobserwowano istotną poprawę siły mięśniowej w punktacji MMS (*Myasthenic Muscular Score*), głównie u chorych z ciężką postacią miastenii [38, 96].

Aktualne zalecenia opracowane przez European Federation of Neurological Societies (EFNS) i dwa aktualne przeglądy Cochrane konkludują, że IVIG są zalecane w krótkookresowym leczeniu ostrych oraz ciężkich przypadków miastenii [36, 38].

Skuteczność IVIG jest podobna do skuteczności wymiany osocza.

298

Zalecenie dotyczące przetaczania immunoglobulin w miastenii

Zalecenie	Siła dowodu
Zaleca się stosowanie IVIG w leczeniu kryzy miastenicznej i w celu uzyskania poprawy w miastenii o ciężkim przebiegu	1A

Wysokie dawki dożylnych immunoglobulin są także stosowane w przygotowaniu chorego do tymektomii. Brakuje jednak kontrolowanych badań potwierdzających to postępowanie [3].

Dawka: zalecane stosowanie immunoglobuliny dożylnej – 0,4 g/kg mc./dzień przez kolejne 5 dni.

10.3.10. Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona

Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona (*Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome*, LEMS) jest chorobą części presynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego o podłożu autoimmunologicznym. Spowodowany jest obecnością przeciwciał klasy IgG skierowanych przeciwko napięciowo zależnym kanałom wapniowym (*Voltage-Gated Calcium Channels*, VGCC). Część przypadków LEMS ma pochodzenie paranowotworowe, głównie w przebiegu raka drobnokomórkowego płuca. W randomizowanym badaniu kontrolowanym, które objęło 9 chorych, porównano skuteczność IVIG w dawce 2 g/kg mc. z placebo. Wykazano skuteczność immunoglobulin w znamiennej poprawie siły mięśniowej, której towarzyszyło obniżenie się stężenia przeciwciał przeciwko VGCC. Poprawę tę obserwowano po 2–4 tygodniach od podania IVIG [59].

Oprócz dożylnych immunoglobulin w leczeniu LEMS można stosować glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne oraz leczniczą wymianę osocza [89].

W przypadku chorych ze znacznym osłabieniem siły mięśniowej, nieodpowiadającym na leczenie standardowe, należy stosować wysokie dawki immunoglobulin dożylnych.

Zalecenie dotyczące przetaczania immunoglobulin w zespole miastenicznym Lamberta-Eatona

Zalecenie	Siła dowodu
W LEMS immunoglobuliny powinny być stosowane, jeżeli leczenie podstawowe jest nieskuteczne lub nie można go przeprowadzić	2A

Dawka: zalecane stosowanie immunoglobulin – 0,4 g/kg mc./dzień przez kolejne 5 dni.

299

10.3.11. Zapalenie skórno-mięśniowe

Zapalenie skórno-mięśniowe jest chorobą zaliczaną do schorzeń naczyniowo-kolagenowych. Zmiany chorobowe dotyczą struktur tkanki łącznej i polegają na pojawieniu się nacieków zapalnych okołonaczyniowych oraz zamknięciu światła naczyń przez zakrzepy fibrynowe [20].

Opublikowane wyniki badań pochodzą z jednego randomizowanego badania kontrolowanego, porównującego skuteczność leczenia IVIG z prednizonem u 15 chorych, trwającego 3 miesiące. Stan neurologiczny pacjentów leczonych IVIG poprawił się znamienne zarówno w zakresie objawów, jak i zmodyfikowanej skali MRC [36].

W badaniach otwartych po leczeniu IVIG poprawę obserwowano u 82% chorych, w tym u dzieci [36].

IVIG mogą być stosowane jako jedna z metod leczenia chorych z zapaleniem skórno-mięśniowym, którzy nie odpowiadają wystarczająco dobrze na przewlekłe podawanie prednizonu. Mogą być też zalecane w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi w celu obniżenia dawki podtrzymującej.

Zalecenie dotyczące przetaczania immunoglobulin w zapaleniu skórno-mięśniowym

Zalecenie	Siła dowodu
IVIG są wskazane u chorych z opornym na leczenie podstawowe zapaleniem skórno-mięśniowym lub zapaleniem skórno-mięśniowym o ciężkim przebiegu	2B

10.3.12. Zespół sztywnej osoby

Jedno randomizowane badanie przeprowadzone z udziałem pacjentów z zespołem sztywnej osoby (*Stiff Person Syndrome*, SPS) sugeruje skuteczność IVIG. Porównano podawanie immunoglobulin dożylnych z placebo u 16 chorych i wykazano znamienne zmniejszenie stopnia sztywności mięśni ($p = 0,01$). U 70% leczonych obserwowano znaczną poprawę chodu [23].

W zaleceniach EFNS leczenie immunoglobulinami powinno być przeprowadzone tylko w przypadku, gdy zwykle stosowana terapia (tzn. glikokortykosteroidy, lecznicze wymiany osocza i leczenie objawowe) nie jest skuteczna.

300

10.3.13. Neuropatie paraproteinemiczne demielinizacyjne

Neuropatie paraproteinemiczne są neuropatiami związanymi z gammopatiami monoklonalnymi IgG, IgM lub IgA. W dwóch randomizowanych, kontrolowanych

badaniach, obejmujących 33 chorych z neuropatią IgM, i jednym randomizowanym, porównującym skuteczność stosowania immunoglobulin dożylnych z interferonem α u 20 chorych, uzyskano krótkoterminową poprawę w zakresie zaburzeń czucia oraz ustąpienie objawów ruchowych. Nie istnieją wystarczające dowody na skuteczność IVIG w neuropatiach związanych z paraproteinemią klasy IgG lub IgA [16, 24]. Stosowanie IVIG można rozważyć w przypadkach neuropatii z obecnością IgM przebiegających ze znaczną niesprawnością lub gwałtownym pogorszeniem stanu chorego [33, 36].

Zalecenie dotyczące przetaczania immunoglobulin w neuropatiach paraproteinemicznych

Zalecenie	Siła dowodu
IVIG są wskazane u chorych z neuropatią paraproteinemiczną IgM przebiegającą ze znaczną niesprawnością lub gwałtownym pogorszeniem stanu chorego	2B

10.3.14. Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (*Sclerosis Multiple*, SM) jest przewlekłą, zapalną chorobą ośrodkowego układu nerwowego o podłożu demielinizacyjno-zwyrodnieniowym. Podstawą leczenia w postaci nawracająco-zwalniającej SM jest leczenie immunomodulujące. Początkowo przeprowadzone badania wskazały na skuteczność IVIG u chorych z nawracająco-zwalniającą postacią SM [82]. Z uwagi na ograniczenia metodologiczne przeprowadzonych prób klinicznych stosowanie immunoglobulin dożylnych zalecano jako leczenie drugiej linii. Jednak wielośrodkowe badanie PRIVIG (*Prevention of Relapse with Intravenous Immunoglobulin*), zaprojektowane w celu ustalenia optymalnej dawki IVIG, nie potwierdziło ich skuteczności [37]. Kolejne badania wykazały, że podanie IVIG obniża prawdopodobieństwo progresji oraz zmniejsza liczbę i objętość zmian w obrazach T2-zależnych rezonansu magnetycznego w porównaniu z grupą placebo [82]. W badaniu z grupą kontrolną z użyciem IVIG podawanych w dawce 0,4 g/kg mc. co miesiąc przez dwa lata u chorych na pierwotnie lub wtórnie postępującą SM wykazano wydłużenie czasu braku progresji w grupie chorych z pierwotnie postępującą postacią [36].

Podawanie IVIG zalecane jest jako leczenie drugiej linii w postaci nawracająco-zwalniającej choroby, w przypadku gdy inna terapia nie może być stosowana (np. reakcje niepożądane wywołane lekami, współistniejące choroby lub ciąża). Nie powinno się stosować immunoglobulin dożylnych jako leczenia uzupełniającego metyloprednizolonem w postaci wtórnie postępującego SM oraz w leczeniu rzutów choroby.

301

Zalecenie dotyczące przetaczania immunoglobulin w stwardnieniu rozsianym

Zalecenie	Siła dowodu
IVIg są wskazane u chorych ze stwardnieniem rozsianym w postaci nawracająco-zwalniającej w przypadku braku możliwości wdrożenia leczenia podstawowego	2B

10.3.15. Ciężkie zakażenia bakteryjne i wstrząs septyczny

Dożylne postacie immunoglobulin wywierają modulujący wpływ na układ odpornościowy w zakażeniu poprzez redukcję nadmiernie wyrażonego odczynu zapalnego, neutralizację endo- i egzotoksyn (szczególnie klasy A i M, które charakteryzują się obecnością przeciwciał skierowanych przeciw lipopolisacharydowi – LPS), poprawę zdolności opsonizujących, zapobieganie niespecyficznemu aktywacji układu dopełniacza i działanie protekcyjne związane z uwolnieniem z wnętrza bakterii toksyn. Przetoczenie immunoglobulin uzupełnia ich obniżone stężenie, do którego może dojść na skutek katabolizmu, obejmującego przede wszystkim wysokostrukturalne białka. Na początku lat 90. XX wieku opublikowano prace, z których wynikało, że immunoglobuliny wykazują korzystny wpływ w leczeniu ciężkich zakażeń. W przypadku immunoglobuliny G stosowanej w dawce 0,4 g/kg mc. w trzech dawkach uzyskano statystycznie znamienne obniżenie śmiertelności – 38% vs 67% – w grupie kontrolnej [29]. Analogicznie stosowanie immunoglobuliny wzbogaconej w klasę A i M w dawce 600 mg pierwszego dnia i 300 mg w dniu drugim i trzecim łączyło się ze zmniejszeniem śmiertelności z 32% w grupie kontrolnej do 4% w grupie leczonej [78]. Pomimo teoretycznych korzyści, jakie mogłyby wynikać z przytoczonych powyżej mechanizmów działania i pozytywnych doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania immunoglobulin w posocznicy, postępowanie to nie znalazło akceptacji International Sepsis Forum, które odbyło się w 2001 roku w Wiedniu. Grono ekspertów wypowiedziało się, iż nie ma wskazań do stosowania immunoglobulin w ciężkiej posocznicy u dorosłych i dzieci [11].

Na przestrzeni kilku ostatnich lat ukazały się prace kliniczne lub metaanalizy obejmujące duże grupy chorych z ciężkim zakażeniem, u których analizowano przydatność immunoglobulin w leczeniu takich zakażeń. I tak wśród 211 chorych z neutropenią i ciężkim zakażeniem w grupie badanej dodatkowo stosowano w leczeniu immunoglobulinę wzbogaconą o IgA i IgM, którą podawano według następującego schematu: 900 mg/kg mc., a następnie 11 dawek po 100 mg co 6 godzin. Śmiertelność 28-dniowa była porównywalna i wynosiła 26,2% w grupie leczonej oraz 28,2%

302

w grupie kontrolnej, a 60-dniowa analogicznie 17,1% vs 16,7%. Nie różniła się również w podgrupie we wstrząsie septycznym: 51,9% vs 54,8% [61].

Podobne wyniki uzyskano u 653 chorych z ciężkim zakażeniem, w przypadku których w grupie leczonej stosowano preparat zawierający immunoglobulinę G w dawce 600 mg/kg mc. i 300 mg/kg mc. w dniu następnym. Śmiertelność 28-dniowa wynosiła 37,3% w porównaniu z 39,3% w grupie kontrolnej [91].

Bardzo duża metaanaliza, obejmująca 27 różnego rodzaju badań dokonywanych od 1981 do 2006 roku, dotyczy 2002 chorych dorosłych i dzieci z ciężkim zakażeniem, u których w leczeniu stosowano immunoglobulinę. Z metaanalizy wynika, że relatywne obniżenie ryzyka zgonu dla dorosłych wynosiło 15%, a dla dzieci – 34%. Zauważono, że szczególnie korzystny wpływ miały preparaty zawierające IgA i IgM. W konkluzji autorzy opracowania stwierdzili, że pomimo pozytywnych wyników metaanalizy nie daje ona podstaw do stwierdzenia, iż terapię immunoglobulinami można uznać za dodatkowe leczenie wspomagające [51].

Z powyższymi spostrzeżeniami zbieżna jest inna metaanaliza, dokonana na podstawie 14 prac obejmujących 1003 chorych z ciężkim zakażeniem lub we wstrząsie septycznym, u których stosowano preparaty immunoglobuliny w dawce 0,75–1 g/kg mc., średnio 0,92 g/kg mc., ale najlepsze wyniki łączyły się z dawkowaniem powyżej 1 g/kg mc. Stwierdzono korzystny wpływ immunoglobuliny na obniżenie śmiertelności (OR 0,65; $p < 0,0005$) [53]. Jednak ze względu na heterogenność analizowanego materiału, jeśli chodzi o sposób przeprowadzania badania, wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością.

Bardziej przekonujące wyniki dotyczące korzystnego wpływu immunoglobulin na leczenie dotyczyły zakażeń G dodatnich, wywołanych przez paciorkowce i gronkowce. O 3,6 razy uległa zmniejszeniu śmiertelność w STSS (*Streptococcal Toxic Shock Syndrome*) dzięki dodatkowemu włączeniu do leczenia immunoglobuliny G [27]. W ciężkich zakażeniach wywołanych przez *Streptococcus* z grupy A, w tym STSS, zaleca się włączenie do leczenia immunoglobulin, jeśli konwencjonalna terapia nie przynosi spodziewanych wyników. Korzyści z takiej terapii wynikały ze zdolności immunoglobulin do neutralizacji toksyn bakteryjnych i poprawy zdolności opsonizujących. Immunoglobuliny mogą być stosowane w ciężkich zakażeniach gronkowcami, szczególnie tych, w których produkowana jest w dużych ilościach leukocydyna Pantona-Valentine'a powodująca martwicę tkanek płuc, oraz w ciężkich nawracających zakażeniach wywołanych przez *Clostridium difficile*, o ile terapie standardowe nie przynoszą należytego skutku [62].

303

W ostatnio wydanych rekomendacjach Surviving Sepsis Campaign dotyczących leczenia ciężkiej posocznicy i wstrząsu septycznego u dorosłych nie wspomniano o możliwości dodatkowego leczenia immunoglobulinami [26]. Autorzy opracowania sugerują jedynie rozważenie terapii z użyciem immunoglobulin w ciężkiej posocznicy u dzieci, ponieważ w randomizowanym badaniu obejmującym 100 dzieci w posocznicy wykazano, że zastosowanie immunoglobulin przyczyniło się do zmniejszenia ryzyka zgonu i mniejszej liczby towarzyszących powikłań, w tym głównie zespołu DIC [35].

Zalecenie dotyczące przetaczania immunoglobulin w zespole gronkowcowego wstrząsu toksycznego

Zalecenie	Siła dowodu
IVIG są wskazane u chorych w przebiegu zespołu wstrząsu toksycznego wywołanego przez <i>Staphylococcus aureus</i> w przypadku braku skuteczności stosowanego leczenia	2C

10.4. Reakcje niepożądane stosowania immunoglobulin dożylnych

Reakcje niepożądane po przetoczeniu preparatów immunoglobulin obserwuje się u ok. 20% chorych poddawanych temu leczeniu. Mogą one występować pod postacią gwałtownych reakcji podczas przetaczania preparatu lub bezpośrednio po zakończeniu jego podawania, a nawet kilka godzin lub dni później [21, 50, 81]. Są to reakcje alergiczne związane z przetoczeniem mikroagregatów immunoglobulin, cząsteczek kompleksów antygen–przeciwciało, β -lipoprotein lub węglowodanów stosowanych jako stabilizatory przy wytwarzaniu immunoglobulin. Stangel i wsp. ocenili reakcje niepożądane stosowania IVIG u chorych neurologicznych [81]. Najczęściej obserwowano reakcje lekkie (10% przetoczeń), takie jak: dreszcze, gorączka, świąd skóry i nudności [50]. Bóle głowy pojawiły się w przebiegu 30% cykli leczenia. Ciężkie reakcje niepożądane, które spowodowały przerwanie przetoczeń, obserwowano w 4% wszystkich cykli. Obejmowały one zakrzepicę żyły szyjnej, reakcje alergiczne i ból dławicowy [81]. Nasilenie reakcji niepożądanych zależy od szybkości przetoczenia dużej objętości IVIG. Są one niegroźne, ustępują po zwolnieniu tempa lub przerwaniu przetaczania leku. W przypadku utrzymywania się objawów lub ich ciężkiego przebiegu należy podać glikokortykosteroidy lub leki przeciwhistaminowe. Preme-dykację tymi lekami trzeba stosować przed każdym kolejnym przetoczeniem.

304

10. Preparaty immunoglobulin

W przypadku stosowania dużych dawek IVIG u chorych z hipogammaglobulinemią może wystąpić wstrząs anafilaktyczny. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z niedoborem IgA oraz osób, u których potwierdzono obecność przeciwciał anti-IgA. Przeciwciała te występują u 18% chorych z hipogammaglobulinemią [74, 81].

Wiele reakcji niepożądanych występujących po przetoczeniu IVIG zależy od rodzaju preparatów immunoglobulin, które mogą różnić się rodzajem stabilizatorów, stężeniem białka, pH i liczbą cząsteczek [81]. Do rzadkich reakcji należy hemoliza, która zależy od obecności przeciwciał anti-RhD w preparatach.

Podczas leczenia chorych dużymi dawkami IVIG możliwe są również reakcje nefrologiczne w postaci zespołu nerczykowego ze zwiększonym stężeniem kreatyniny w surowicy krwi oraz powikłania kardiologiczne objawiające się niewydolnością serca [25, 55]. Reakcje nefrologiczne są skutkiem dużego stężenia węglowodanów w preparatach immunoglobulin, prawdopodobnie odpowiedzialnego za uszkodzenie kanalików nerkowych [25]. Ryzyko niewydolności serca może wynikać z faktu przetaczania dużej objętości płynów oraz dużego stężenia sodu w niektórych preparatach [50].

Inną reakcją jest jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Występuje ono w ciągu 24 godzin po przetoczeniu. Jego objawami są silny ból głowy, sztywność karku oraz pleocytoza w płynie mózgowo-rdzeniowym [21, 50, 81]. Zapalenie to, opisane u 11% pacjentów z chorobami neurologicznymi, leczonymi immunoglobulinami, trwa krótko, a następstwa są nieistotne klinicznie. Leczenie wymaga postępowania objawowego. Etiologia jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych nie jest jeszcze wyjaśniona i być może wiąże się ze zmianą ciśnienia osmotycznego w mózgu [50].

Wśród reakcji miejscowych przetoczeń dużych dawek immunoglobulin należy wymienić rumień, ból w miejscu wkłucia oraz zapalenie żył. Preparaty dożylnie o niskim pH, zastosowane u chorych z zaburzeniami równowagi kwasowo-zasadowej i u noworodków, mogą spowodować podrażnienie i martwicę tkanki w miejscu przetoczenia [81].

U 6% chorych, u których przetaczano IVIG, obserwowano zmiany w wynikach badań laboratoryjnych, które obejmowały nieprawidłowości w zakresie aktywności enzymów wątrobowych, zmiany w liczbie leukocytów i krwinek czerwonych. Żadna z tych zmian nie miała znaczenia klinicznego [81].

W grupie dzieci obserwowano większą liczbę reakcji. W badaniach przeprowadzonych w Japonii stwierdzono reakcje niepożądane u 4/11 dzieci, którym przetoczono wysokie dawki IVIG z powodu zespołu Guillaina-Barré [8].

305

10.5. Stosowanie immunoglobuliny G anty-RhD

Immunoglobulinę IgG anty-RhD stosuje się w profilaktyce konfliktu RhD. Profilaktyka ta ma na celu zahamowanie pierwotnej odpowiedzi immunologicznej u matki na antygen D płodu przez podanie matce RhD ujemnej przeciwciał anty-D [42, 63]. Stosuje się profilaktykę nieswoistą i swoistą.

Profilaktyka nieswoista polega na:

- rygorystycznym przestrzeganiu zasad przetaczania krwi i jej składników (wyłącznie krew zgodna grupowo w zakresie poszczególnych, badanych rutynowo, antygenów układu czerwonych krwinek);
- stosowaniu jedynie sprzętu jednorazowego do wstrzyknięć;
- ograniczeniu do niezbędnych minimum kontaktów z krwią obcą (czynności medyczne i pozamedyczne).

Profilaktyka swoista – podanie domięśniowo adekwatnej dawki immunoglobuliny anty-RhD [14, 74].

Zalecenia do podania immunoglobuliny anty-RhD [94]:

1. Immunoglobulinę anty-RhD w dawce 300 μg podaje się w 28.–30. tygodniu ciąży kobietom RhD ujemnym, u których nie wykryto przeciwciał anty-RhD.
2. Immunoglobulinę anty-RhD podaje się kobietom RhD ujemnym w czasie nieprzekraczającym 72 godzin:
 - a. po urodzeniu dziecka Rh dodatniego:
 - 150 μg – jeżeli poród był fizjologiczny,
 - 300 μg – jeżeli poród był patologiczny (np. cięcie cesarskie, ręczne wydobycie łożyska, poród martwego płodu) lub mnogi;
 - b. po poronieniu samoistnym lub przerwaniu ciąży, inwazyjnej diagnostyce prenatalnej, usunięciu ciąży pozamacicznej oraz w przypadku zagrażającego porodu przedwczesnego z krwawieniem z dróg rodnych:
 - 50 μg – do 12. tygodnia ciąży,
 - 150 μg – po 12. tygodniu ciąży.
3. Przed podaniem immunoglobuliny anty-RhD należy wykonać następujące badania kwalifikacyjne:
 - a. u ciężarnej i po poronieniu:
 - określenie grupy krwi ABO i RhD (jeśli brak wyniku);

306

- badanie na obecność przeciwciał odpornościowych do krwinek czerwonych (nie wykonuje się badania, jeśli kobieta miała podaną immunoglobulinę anty-RhD w aktualnej ciąży);
- b. po porodzie:
- u matki określenie grupy krwi ABO i RhD (jeśli brak wyniku);
 - we krwi matki badanie na obecność przeciwciał odpornościowych do krwinek czerwonych (nie wykonuje się badania, jeśli kobieta miała podaną immunoglobulinę anty-RhD w ciąży aktualnie zakończonej);
 - we krwi dziecka (może być krew pępowinowa) oznaczenie antygeny RhD.
4. Do podania immunoglobuliny anty-RhD kwalifikuje się kobietę RhD ujemną, u której nie wykryto przeciwciał anty-RhD i której dziecko jest RhD dodatnie. Jeżeli krew dziecka jest niedostępna, to do podania immunoglobuliny anty-RhD kwalifikuje się kobietę RhD ujemną, u której nie wykryto przeciwciał anty-RhD.

Kobieta, która w ciąży otrzymała immunoglobulinę anty-RhD, powinna otrzymać powtórnie odpowiednią dawkę preparatu po urodzeniu RhD dodatniego dziecka. Informacja o podaniu immunoglobuliny anty-RhD w czasie ciąży powinna być zamieszczona w dokumentacji medycznej ciężarnej. W przypadku dysponowania immunoglobuliną anty-RhD, konfekcjonowaną w innych dawkach niż 50 µg, 150 µg lub 300 µg, dopuszczalne jest podanie dawki większej niż zalecana powyżej [94].

Piśmiennictwo

1. Ammann A.J., Ashman R.F., Buckley R.H. i wsp.: *Use of intravenous gamma-globulin in antibody immunodeficiency: results of a multicenter controlled trial*. Clin Immunol Immunopathol 1982; 22: 60–67.
2. Anderson D., Ali K., Blanchette V. i wsp.: *Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions*. Transfus Med Rev 2007; 21: S9–S56.
3. Barth D., Nabavi Nouri M., Ng E. i wsp.: *Comparison IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis*. Neurology 2011; 76: 2017–2023.
4. Bass E.B., Powe N.R., Goodman S.N. i wsp.: *Efficacy of immune globulin in preventing complications of bone marrow transplantation: a meta-analysis*. Bone Marrow Transplant 1993; 12: 273–282.
5. Basta M., Dalakas M.C.: *High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments*. J Clin Investig 1994; 94: 1729.

6. Beck C.E., Nathan P.C., Parkin P.C. i wsp.: *Corticosteroids versus intravenous immune globin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* J Pediatr 2005; 147: 521–527.
7. van der Berg-Vos R.M., Franssen H., Wokke J.H.J. i wsp.: *Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment.* Ann Neurol 2000; 48: 919–926.
8. Bril V., Ilse W.K., Pearce D. i wsp.: *Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome.* Neurology 1996; 46: 100–103.
9. Buckley R.H. Schiff R.J.: *The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases.* N Engl J Med 1991; 325: 110.
10. Busse P.J., Razvi S., Cunningham-Rundles C.: *Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency.* J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 1001–1004.
11. Carlet J.: *Immunological therapy in sepsis: current available International Sepsis Forum.* Intensive Care Med 2001; 27(Suppl 1): 93–103.
12. Chapel H., Dicato M., Gamm H. i wsp.: *Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimes.* Br J Haematol 1994; 88: 209–212.
13. Chapel H.M., Lee M., Hargreaves R. i wsp.: *Randomized trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The VK Group for immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma.* Lancet 1994; 343: 1059–1061.
14. Chazan B.: *Profilaktyka konfliktu serologicznego Rh w czasie ciąży. Wytyczne konsultanta krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii.* Warszawa 2001.
15. Chèrin P., Cabane J.: *Relevant Criteria for Selecting an Intravenous Immunoglobulin Preparation for Clinical Use.* Biodrugs 2010; 24: 211.
16. Comi G., Roveri L., Swan A. i wsp., Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group: *A randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy.* J Neurol 2002; 249: 1370–1377.
17. Consensus Conference: *The utility of therapeutic plasmapheresis for neurological disorders. NIH Consensus Development.* J Am Med Assoc 1986; 256: 1333–1337.
18. Cordonnier C., Chevret S., Legrand M. i wsp.: *Should immunoglobulin therapy be used in allogeneic stem-cell transplantation? A randomized, double-blind, dose effect, placebo-controlled, multicenter trial.* Ann Intern Med 2003; 139: 8–18.
19. Crow A.R., Brinc D., Lazarus A.H.: *New insight into the mechanism of action of IVIG: the role of dendritic cells.* J Tromb Haemost 2009; 7(Suppl 1): 245.
20. Dalakas M.C.: *Immunopathogenesis of inflammatory myopathies.* Ann Neurol 1995; 37: 74–86.

308

10. Preparaty immunoglobulin

21. Dalakas M.C.: *The use of intravenous immunoglobulin for neurologic diseases*. Neurology 1998; 51.
22. Dalakas M.C.: *Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases*. JAMA 2004; 291: 2367.
23. Dalakas M.C., Fujii M., Li M. i wsp.: *High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome*. N Engl J Med 2001; 345: 1870–1876.
24. Dalakas M.C., Quarles R.H., Farrer R.G. i wsp.: *A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy*. Ann Neurol 1996; 40: 792–795.
25. Dantal J.: *Intravenous Immunoglobulins: In-Depth Review of Excipients and Acute Kidney Injury Risk*. Am J Nephrol 2013; 38: 275–284.
26. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. i wsp.: *Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008*. Intensive Care Med 2008, 34, 17–60.
27. Darenberg J., Ihendyane N., Sjölin J. i wsp.: *Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome. A European randomized double-blind placebo, controlled trial*. Clin Infect Dis 2003; 37: 339–340.
28. Diener H.C., Haupt W.F., Kloss T.M. i wsp.: *A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barré syndrome*. Eur Neurol 2001; 46: 107–109.
29. Dominioni L., Dionigi R., Zanello M. i wsp.: *Effects of high-dose IgG on survival of surgical patients with sepsis score of 20 or greater*. Arch Surg 1991; 126: 236–240.
30. Donofrio P.D., Berger A., Brannagan 3rd T.H. i wsp.: *Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions. Report of the AANEM ad HOC Committee*. Muscle Nerve 2009; 40: 890–900.
31. van Doorn P.A., Kuitwaard K., Walgaard C.: *IVIG treatment and prognosis in the Guillain-Barré Syndrome*. J Clin Immun 2010; 30: S74–S78.
32. Durongpisitkul K., Gururaj V.J., Park J.M., Martin C.F.: *The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment*. Pediatrics 1995; 96: 1057–1061.
33. *EFNS/PNS guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies (first revision)*. J Peripher Nerv Syst 2010; 5: 185–195.
34. *EFNS/PNS guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. J Peripher Nerv Syst 2010; 15: 1–9.
35. El-Nawawy A., El-Kinany H., El Sayed M. i wsp.: *Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: a prospective study in a pediatric intensive care unit*. J Trop Pediatr 2005; 51: 271–278.

36. Elovaara I., Apostolski S., van Doorn N.E. i wsp.: *EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases*. Eur J Neurol 2008; 15: 893–908.
37. Fazekas F., Lublin F.D., Li D., PRIVIG Study Group, UBC MS/MR1 Research Group: *Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial*. Neurology 2008; 71: 265–271.
38. Gajdos P., Chevret S., Toyka K.: *Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis*. Cochrane Database Syst Rev 2008; 1: CD002277.
39. Gajdos P., Tranchant C., Clair B. i wsp.: *Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin – a randomized double-blind clinical trial*. Arch Neurol 2005; 62: 1689–1693.
40. George J.N., Woolf S.H., Raskob G.E. i wsp.: *Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology*. Blood 1996; 88(1): 3–40.
41. Godeau B., Chevret S., Varet B. i wsp.: *Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomized, multicentre trial*. Lancet 2002; 359: 23–29.
42. Gottstein R., Cooke R.W.: *Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: F6–F10.
43. de Gracia J., Vendrell M., Alvarez Z. i wsp.: *Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency*. Int Immunopharmacol 2004; 4: 745–753.
44. Guglielmo B.J., Wong-Beringer A., Linker C.A.: *Immune globulin therapy in allogeneic bone marrow transplant: a critical review*. Bone Marrow Transplant 1994; 13: 499–510.
45. *Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenia purpura in adults, children and pregnancy*. Br J Haematol 2003; 120: 574–596.
46. Hedlund-Treutiger I., Henter J.I., Elinder G.: *Randomized study of IVIG and high-dose dexamethasone therapy for children with chronic idiopathic thrombocytopenia purpura*. J Pediatr H Oncol 2003; 25: 139–144.
47. Hughes R.A., Swan A.V., van Doorn P.A.: *Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome*. Cochrane Database Syst Rev 2010; 6: CD003280.
48. Kłos M., Korsak J.: *Immunoterapia dużymi dawkami immunoglobulin dożylnych: podstawy działania i implikacje kliniczne*. Pol Arch Med Wew 2001; 106: 1071.
49. Korinthenberg R., Schessl J., Kirschner J., Möniting J.S.: *Intravenous administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome*. Pediatrics 2005; 116: 8–14.

310

10. Preparaty immunoglobulin

50. Korsak J., Zalewska B., Orłowska E. i wsp.: *Zastosowanie dużych dawek immunoglobulin dożylnych w chorobach neurologicznych*. Pol Merk Lek 2005; 109: 98.
51. Kreymann G.K., de Heer G., Nierhaus A. i wsp.: *Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock*. Crit Care Med 2007; 35: 2677–2887.
52. Kumar R., Ghali A., Ekaldious A.W. i wsp.: *Post transfusion purpura: case report*. Ann Hematol 2001; 80: 488–491.
53. Laupland K.B., Kirkpatrick A.W., Delaney A.: *Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: A systematic review and meta-analysis*. Crit Care Med 2007; 35: 2686–2692.
54. Léger J.M., Viala K., Cancalon F. i wsp.: *Intravenous immunoglobulin as short-and long-term therapy of multifocal motor neuropathy: a retrospective study of response to IVIG and of its predictive criteria in 40 patients*. J Neurol Neurosurg Psych 2008; 79: 93–96.
55. Lemieux R., Bazin R., Néron S.: *Therapeutic intravenous immunoglobulins*. Mol Immunol 2005; 42: 839.
56. Liese J.G., Wintergerst V., Tympner K.D., Belohradsky B.H.: *High- vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of x-linked agammaglobulinemia*. Am J Dis Child 1992; 146: 335–339.
57. Litzman J., Jones A., Hann I. i wsp.: *Intravenous immunoglobulin, splenectomy, and antibiotic prophylaxis in Wiskott-Aldrich syndrome*. Arch Dis Child 1996; 75: 436–439.
58. Lux A., Aschermann S., Biburger M. i wsp.: *The pro and anti-inflammatory activities of immunoglobulin G*. Ann Rheum Dis 2010; 69(Suppl 1): 92.
59. Maddison P., Newsom-Davis J.: *Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome*. Cochrane Database Syst Rev 2005; 2: CD003279.
60. van der Meché F.G.A., Schmitz P.I.M., The Dutch Guillain-Barré Study Group: *A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré Syndrome*. N Eng J Med 1992; 326: 1123–1129.
61. Hentrich M., Fehnle K., Ostermann H. i wsp.: *IgM enriched immunoglobulin in neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: A randomized, controlled, multiple-center trial*. Crit Care Med 2006; 34: 1319–1325.
62. Morgan M.S.: *Diagnosis and treatment of Panton-Valentine leukocidin (PVL) – associated staphylococcal pneumonia*. Int J Antimicrob Agents 2007; 30: 289–296.
63. Mundy C.A.: *Intravenous immunoglobulin in the management of hemolytic disease of the newborn*. Neonatal Network 2005; 24: 17–24.
64. Nomura K., Hamaguchi K., Hattori T. i wsp.: *A randomized controlled trial comparing intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome*. Neurol Therap 2001; 18: 69–81.

65. Oates-Whitehead R., Baumer J., Haines L. i wsp.: *Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children*. Cochrane Database Syst Rev 2003; 4: CD004000.
66. Pasnoor M., Wolfe G.I., Nations S. i wsp.: *Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience*. Muscle Nerve 2010; 41: 70–374.
67. Plasma Exchange/Sandoglobin Guillain-Barré Syndrome Trial Group: *Randomized trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome*. Lancet 1997; 349: 225–230.
68. Prasad N.K., Papoff G., Zeuner A. i wsp.: *Therapeutic preparations of normal polyspecific IgG (IVIg) induce apoptosis in human lymphocytes and monocytes: a novel mechanism of action of IVIG involving the Fas apoptotic pathway*. J Immunol 1998; 161: 3781.
69. Provan D., Nokes T.J.C., Agrawal S. i wsp., IVIG Guideline Development Group of the IVIG Expert Working Group: *Clinical guidelines for immunoglobulin use*. Department of Health UK 2008.
70. Quartier P., Bustamante J., Sanal O. i wsp.: *Clinical, immunologic and genetic analysis of 29 patients with autosomal recessive hyper-IgM syndrome due to activation-induced cytidine deaminase deficiency*. Clin Immunol 2004; 110: 22–29.
71. Quartier P., Debré M., De Blic J. i wsp.: *Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients*. J Pediatr 1999; 134: 589–596.
72. Radosevich M., Burnouf T.: *Intravenous immunoglobulin G: trends in production methods, quality control and quality assurance*. Vox Sang 2010; 98: 2.
73. Raphael J.C., Chevret S., Harboun M., Jars-Guincestre M.C., French Guillain-Barré Syndrome Cooperative Group: *Intravenous immune globulin in patients with Guillain-Barré syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days*. J Neurol Neurosurg Psych 2001; 71: 235–238.
74. Rekomendacje Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie opieki przedporodowej w ciąży o prawidłowym przebiegu. Ginekol Dypl 2008; wydanie specjalne: 197–199.
75. Robitaille N., Delage S., Long A. i wsp.: *Allergic transfusion reactions from blood components donated by IgA deficient donors with and without anti-IgA: a comparative retrospective study*. Vox Sang 2010; 99: 136.
76. Roifman C.M., Schroeder H., Berger M. i wsp.: *Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency. A randomized double-blind trial*. Int Immunopharmacol 2003; 3: 1325–1333.

312

10. Preparaty immunoglobulin

77. van Schaik I.N., Winer J.B., de Haan R., Vermeulen M.: *Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. Cochrane Database Syst Rev 2004; 2: CD001797.
78. Schedel I., Dreikhausen U., Nentwing B. i wsp.: *Treatment of gram-negative septic shock in immunoglobulin preparation: A prospective randomized clinical trial*. Crit Care Med 1991; 19: 1104–1113.
79. Siegel J.: *The product: all intravenous immunoglobulins are not equivalent*. Pharmacotherapy 2005; 25: 78S.
80. Stangel M., Hartung H.P., Marx P., Gold R.: *Intravenous immunoglobulin treatment of neurological autoimmune diseases*. J Neurol Sci 1998; 153: 203.
81. Stangel M., Kiefer R., Pette M. i wsp.: *Side effects of intravenous immunoglobulins in neurological autoimmune disorders*. J Neurol 2003; 250: 818.
82. Stępień A., Korsak J., Kozubski W. i wsp.: *Stanowisko grupy ekspertów dotyczące stosowania dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego*. Neurol Neurochir Pol 2011; 45: 525–535.
83. Stiehm E.R.: *Lessons from Kawasaki disease: all brands of IVIG are not equal*. J Pediatr 2006; 148: 6.
84. Stiehm E.R.: *Immune Globulin Therapy*. W: Mintz P.D. (red.): *Transfusion Therapy. Clinical Principles and Practice*. AABB Press, Bethesda 2005.
85. Stiehm E.R., Keller M.A., Vyas G.N.: *Preparation and use of therapeutic antibodies primarily of human origin*. Biologicals 2008; 36: 363.
86. Study Group for Pediatric Guillain-Barré Syndrome: *High-dose immunoglobulin therapy for Guillain-Barré Syndrome in Japanese children*. Pediatr Int 2003; 45: 543.
87. Tarantino M.D.: *Treatment options for chronic immune (idiopathic) thrombocytopenia purpura in children*. Semin Hematol 2000; 37: 35–41.
88. The Guillain-Barré Syndrome Study Group: *Plasmapheresis and acute Guillain-Barré Syndrome*. Neurology 1985; 35: 1096–1104.
89. Vedeler C.A., Antoine J.C., Giometto B. i wsp.: *Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force*. Eur J Neurol 2006; 13: 682–690.
90. Wang R., Feng A., Sun W., Wen Z.: *Intravenous immunoglobulin therapy in children with Guillain-Barré syndrome*. J Appl Clin Pediatrics 2001; 16: 223–224.
91. Werdan K., Pilz G., Bujdoso O. i wsp.: *Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study*. Crit Care Med 2007; 35: 2693–2701.
92. Winston D.J., Antin J.H., Wolff S.N. i wsp.: *A multicenter, randomized double-blind comparison of different doses of intravenous immunoglobulin for prevention of graft-versus-host disease and infection after allogeneic bone marrow transplantation*. Bone Marrow Transplant 2001; 28: 187–196.

93. Zander A.R., Zabelina T., Kröger N. i wsp.: *Use of a five-agent GvHD prevention regimen in recipients of unrelated donor marrow*. Bone Marrow Transplant 1999; 23: 889–893.
94. *Zasady stosowania immunoglobuliny anti-RhD w profilaktyce konfliktu matczyno-płodowego w zakresie antygeny D z układu Rh obowiązujące od 1 kwietnia 2013 roku*. Wydane przez Krajowych Konsultantów w dziedzinach: położnictwa i ginekologii – prof. zw. dr hab. n. med. Stanisław Radowski oraz transfuzjologii klinicznej – dr hab. n. med. Ryszard Pogtód.
95. Ziman A., Klapper E., Pepkowitz S. i wsp.: *A second case of post-transfusion purpura caused by HPA-5a antibodies: successful treatment with intravenous immunoglobulin*. Vox Sang 2002; 83: 165–166.
96. Zinman L., Ng E., Brill V.: *IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis – a randomized controlled trial*. Neurology 2007; 68: 837–841.

314

10. Preparaty immunoglobulin

11. Postępowanie alternatywne dla alogenicznych przetoczeń krwi i jej składników

11.1. Autotransfuzje

Autotransfuzja jest to zabieg przetoczenia krwi lub jej składników, w którym pacjent jest jednocześnie dawcą i biorcą. W wybranych grupach chorych autotransfuzja może zamiennie ograniczyć stosowanie krwi alogenicznej.

W praktyce klinicznej stosuje się następujące rodzaje autotransfuzji:

- a. przedoperacyjne pobranie krwi chorego (donacja przedoperacyjna);
- b. hemodilucja normowolemiczna;
- c. przetoczenie krwi własnej wynaczynionej:
 - z pola operacyjnego (autotransfuzja śródoperacyjna),
 - z drenażu rany operacyjnej (autotransfuzja pooperacyjna).

Każdy z wymienionych typów autotransfuzji, w zależności od stanu klinicznego chorego, rodzaju zabiegu operacyjnego i jego metody, wiąże się z korzyściami i zagrożeniami [28]. Zostały one przedstawione w tabeli 11.1.

Tabela 11.1. Korzyści i zagrożenia autotransfuzji [19]

Korzyści	Zagrożenia
<ol style="list-style-type: none">1. Zapobieganie zakażeniom patogenami przenoszonymi przez krew2. Zapobieganie aloimmunizacji krwinkami czerwonymi3. Uzupelnienie zapasów krwi4. Zabezpieczenie zgodnej serologicznie krwi dla chorych z obecnością aloprzeciwciał5. Zapobieganie niepożądanym reakcjom poprzetoczeniowym	<ol style="list-style-type: none">1. Ryzyko zakażenia bakteryjnego lub przeciążenia krążenia2. Ryzyko błędów administracyjnych i przetoczenia krwi niezgodnej w układzie ABO3. Konieczność zniszczenia krwi nieprzetoczonej4. Ryzyko wystąpienia niedokrwistości i dodatkowych przetoczeń krwi

Szybkość erytropoezy po pobraniu krwi dla celów autotransfuzji jest ograniczona wielkością zmagazynowanego żelaza ustrojowego. Każde pobranie jednej jednostki krwi powoduje utratę ok. 200 mg żelaza u chorego (1 ml krwinek czerwonych zawiera około 1 mg żelaza), wskaźnik hematokrytowy obniża się o 2–3%, a obserwowany

315

jest wzrost retykulocytozy. U chorych z wysoką wartością hematokrytu może nie występować wzmoczona retykulocytoza stymulowana przez niedotlenienie. Pojawia się ona dopiero po kolejnych pobraniach. Przy intensywnej stymulacji i wystarczających rezerwach żelaza prawidłowy szpik kostny może zwiększyć wytwarzanie krwinek czerwonych 4–5-krotnie [37].

Bardzo korzystny efekt, jaki wywołuje autotransfuzja, to rozcieńczenie upostaciowanych elementów krwi, zmiana lepkości i zmniejszenie agregacji płytek, prowadzące do usprawnienia przepływu przez mikrokrążenie. Ponadto krzywa dysocjacji tlenu przesuwana jest w prawo, co sprzyja poprawie dostępności tlenu dla tkanek [13].

Niezależnie od rodzaju autotransfuzji zasadniczym wskaźnikiem do jej wykonania jest przewidywana konieczność przetoczenia jednej lub kilku jednostek krwi alogenicznej.

Wzrost zainteresowania autotransfuzjami był skutkiem rosnącego ryzyka zakażenia czynnikami chorobotwórczymi przenoszonymi przez przetaczaną krew. Jednak w ostatnich latach obserwuje się spadek popularności tej metody, który jest wynikiem znacznego zredukowania zakażeń, pojawienia się nowych technik operacyjnych i przyjęcia restrykcyjnych zaleceń stosowania krwi i jej składników [10]. Ponadto opublikowany przegląd systematyczny wskazał, że co prawda autotransfuzja jest związana z ograniczeniem ekspozycji na krew alogeniczną, ale chorzy uczestniczący w programach przetoczeń autologicznych z reguły wymagają więcej przetoczeń w porównaniu z chorymi nieprzystępującymi do tych programów [21].

11.1.1. Przedoperacyjne pobranie krwi chorego (autotransfuzja przedoperacyjna)

W kontrolowanych, randomizowanych badaniach Billote i wsp. wykazali, że autotransfuzje przedoperacyjne znacznie ograniczają zużycie krwi alogenicznej nawet w przypadku zabiegów operacyjnych przebiegających ze znacznym krwawieniem [8]. Grupą badaną byli chorzy poddawani protezoplastyce stawu biodrowego, u których przed zabiegiem nie obserwowano niedokrwistości. Autotransfuzje przeprowadzano przy stężeniu hemoglobiny ≥ 12 g/dl, a ostatnią jednostkę krwi pobierano dwa tygodnie przed planowanym zabiegiem. Wskazaniem do przetoczenia pobranej krwi, podobnie jak w przypadku krwi alogenicznej, były:

- a. ostra utrata krwi (25% całkowitej objętości krwi);
- b. tachykardia;
- c. stężenie HGB < 7 g/dl u chorych, u których nie stwierdzono chorób serca;
- d. stężenie HGB < 8 g/dl u pacjentów z towarzyszącymi chorobami układu krążenia.

316

11. Postępowanie alternatywne dla alogenicznych przetoczeń krwi i jej składników

W okresie pooperacyjnym wskazaniem do przetoczenia krwi autologicznej było stężenie hemoglobiny 10–11 g/dl.

Blajchman, komentując badanie, zauważył, że 41% zgromadzonej krwi autologicznej nie została przetoczona, natomiast w grupie kontrolnej, którą stanowili chorzy bez pobierania krwi własnej, nie przetoczono żadnej jednostki krwi alogenicznej [9]. Powyższe badania wskazują na ujemną stronę autotransfuzji przedoperacyjnej (*Preoperative Autologous Donation, PAD*), a mianowicie, że nieprzetoczona krew ulega zniszczeniu.

Zalecenie dotyczące przedoperacyjnego pobrania krwi

Zalecenie	Siła dowodu
Przedoperacyjne pobranie krwi (autotransfuzja przedoperacyjna) powinno być stosowane u chorych, u których prawdopodobieństwo konieczności przetoczenia składników krwi wynosi > 90%	1C

Chorymi kwalifikującymi się do PAD są chorzy, u których przewiduje się wykonanie zabiegów związanych ze znaczną utratą krwi. Są to z reguły zabiegi chirurgiczne z > 90% prawdopodobieństwem przetoczenia składników krwi, np. protezoplastyka stawów, operacje kardio-torakochirurgiczne, operacje naczyniowe i totalna prostatektomia [20]. Z drugiej strony wykonanie autotransfuzji przedoperacyjnej nie jest konieczne u chorych, u których przewiduje się niewielką utratę krwi w czasie zabiegu, np. histerektomii przezpochwowej [20]. W wyjątkowych sytuacjach autotransfuzja może być przeprowadzona u pacjentów, którzy nie spełniają kryteriów kandydata na dawcę krwi. Od dzieci można pobierać krew własną pod warunkiem współpracy rodziców oraz odpowiedniej modyfikacji objętości pobranej krwi. Jednak małych dzieci nie powinno kwalifikować się do zabiegów autotransfuzji, głównie z powodu trudności z dostępem do żyły i braku współpracy ze strony pacjenta [19].

Osoby w podeszłym wieku z poważnymi chorobami układu krążenia uważa się zwykle za grupę, w której autotransfuzja jest obarczona dość dużym ryzykiem. Tacy pacjenci mogą być kwalifikowani do pobrania krwi własnej po przeprowadzeniu oceny układu krążenia i krążenia mózgowego.

Wykonywanie autotransfuzji u kobiet w ciąży rzadko jest wskazane. Zaleca się pobranie krwi autologicznej od kobiet z obecnością w surowicy aloprzeciwciał do antygenów powszechnych, w przypadku łożyska przodującego i wysokiego ryzyka wystąpienia krwawienia w okresie przed- lub śródporodowym [19].

Generalnie czynnikiem decydującym w kwalifikacji chorego do autotransfuzji jest aktualny stan kliniczny. Bezwzględny przeciwwskazaniem są [29]:

- a. niskie stężenie hemoglobiny – poniżej 11 g/l;
- b. aktywne zakażenie bakteryjne lub zagrożenie takimi zakażeniami, np. w przypadku otwartego skaleczenia bądź rany, przebytego w ciągu 24 godzin zabiegu usunięcia zęba, cewnika założonego na stałe do pęcherza moczowego lub leczenia antybiotykami;
- c. choroba serca przebiegająca z sinicą, siniczne wady serca, ciężkie zwężenie aorty, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze oraz zawał serca przebyte przed 6 miesiącami;
- d. zaburzenia neurologiczne w postaci niewydolności krążenia mózgowego, padaczki oraz guza mózgu.

Stwierdzenie u chorego kwalifikowanego do autotransfuzji markerów zakażenia chorobami przenoszonymi przez krew i jej składniki nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do przedoperacyjnego autologicznego pobrania krwi [19].

Pobranie krwi własnej do autotransfuzji może odbywać się co 3–7 dni u chorych, u których nie stwierdza się niedokrwistości. Ostatnie pobranie należy przeprowadzić najpóźniej 72 godziny przed planowanym zabiegiem [37]. Objętość pobieranej krwi zależna jest od masy ciała chorego i w przypadku pacjentów o masie ≥ 50 kg pobiera się standardowo 450 ml (1 jednostkę) krwi. U osób o masie ciała mniejszej niż 50 kg objętość pobranej krwi nie powinna przekraczać 12% objętości krwi krążącej [37]. Z uwagi na fakt, że erytropoeza w warunkach ograniczonej podaży żelaza jest czynnikiem określającym częstość pobrań i przedział czasowy, w którym można tego dokonać, należy rozpocząć suplementację preparatami żelaza przed pierwszym pobraniem.

Wskazania do przetaczania krwi autologicznej są podobne do wskazań obowiązujących dla krwi alogenicznej. Skuteczność terapeutyczna krwi autologicznej zależy głównie od tego, czy u chorego stwierdza się objawy niedokrwistości ($HCT < 36\%$) w czasie pierwszego pobrania. Zatem prawdopodobieństwo dodatkowego przetoczenia krwi alogenicznej zależy od zasad zabezpieczania odpowiedniej objętości krwi autologicznej od chorych bez cech niedokrwistości. Efektywna erytropoeza w odpowiedzi na pobranie lub utratę krwi określa z kolei prawdopodobieństwo ryzyka przetoczenia krwi alogenicznej [19]. Przed przetoczeniem krwi własnej chorego należy dokładnie sprawdzić tożsamość biorcy oraz porównać jego dane z informacjami

318

11. Postępowanie alternatywne dla alogenicznych przetoczeń krwi i jej składników

umieszczonymi na pojemnikach przetaczanej krwi i jej składnika oraz wykonać pełną próbę zgodności serologicznej.

Niewykorzystana krew autologiczna lub składniki z niej powstałe nie mogą być użyte dla innego chorego. Należy dokonać zniszczenia w sposób obowiązujący dla krwi alogenicznej [37].

11.1.2. Hemodylucja śródoperacyjna

Hemodylucja normowolemiczna (*Acute Normovolemic Hemodilution*, ANH) jest metodą autotransfuzji polegającą na pobraniu krwi pełnej chorego przed rozpoczęciem zabiegu chirurgicznego z jednoczesnym wyrównaniem objętości krwi krążącej. Najczęściej stosowanymi płynami w hemodylucji są krystaloidy i roztwory koloidów [38].

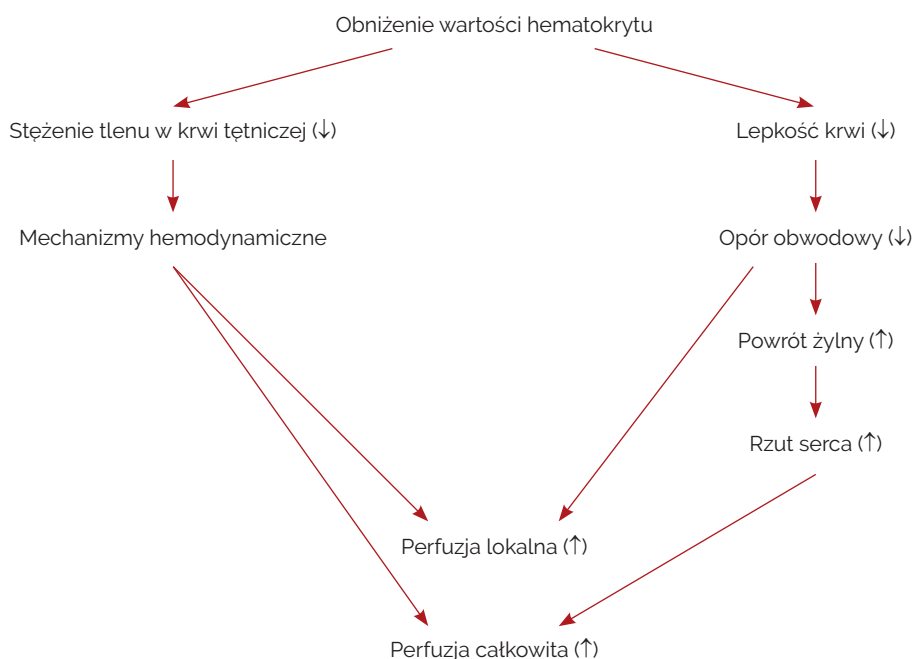
Krew jest pobierana od chorego na ogół po zastosowaniu znieczulenia ogólnego w typowe pojemniki na krew. Pacjentowi przetaczane są roztwory krystaloidów (0,9% roztwór NaCl, płyn Ringera, płyn wieloelektrolitowy) w proporcji 3 ml na każdy 1 ml pobranej krwi lub roztwory koloidów (HES, roztwory albuminy) w proporcji 1 ml na każdy 1 ml pobranej krwi. Liczba pobranych jednorazowo jednostek krwi pełnej zależy od [54]:

- a. szacowanej objętości utraty krwi w czasie zabiegu chirurgicznego;
- b. stężenia hemoglobiny i/lub wartości hematokrytu;
- c. całkowitej objętości krwi chorego;
- d. stanu klinicznego pacjenta.

Szczególnością zaletą hemodylucji normowolemicznej jest mniejsza utrata krwinek czerwonych, ponieważ chory traci śródoperacyjnie krew o niższym wskaźniku hematokrytowym [56]. Przykład – teoretycznie śródoperacyjna utrata 2 litrów krwi u pacjenta z wyjściową wartością hematokrytu 45%, od którego pobrano 3 jednostki krwi pełnej (900 ml krwinek czerwonych), doprowadzi do utraty krwinek czerwonych o objętości 400 ml. Gdyby zabiegu hemodylucji nie przeprowadzono, utrata krwinek czerwonych wyniosłaby ok. 700 ml przy docelowej wartości hematokrytu 20% [55]. Matematyczne modele sugerują, że skuteczność hemodylucji ograniczająca utratę krwinek czerwonych jest znacząca wówczas, gdy wartość hematokrytu zostanie obniżona do 21% lub niżej [54, 56].

Pobranie krwi pełnej i wypełnienie łożyska naczyniowego płynami zmniejsza stężenie tlenu w krwi tętniczej, ale uruchomienie hemodynamicznych mechanizmów

wyrównawczych oraz zwiększenie wykorzystania tlenu powoduje, że ostra hemodylucja normowolemiczna jest zabiegiem bezpiecznym [19]. Obniżenie liczby krwinek czerwonych zwiększa rzut serca, obniża lepkość krwi i tym samym zmniejsza opór obwodowy. Jeżeli rzut serca zapewnia skuteczną kompensację, transport tlenu jest podobny przy wartościach hematokrytu 25–30% jak przy wartościach 35–45% [45]. Rycina 11.1 przedstawia mechanizm zwiększenia perfuzji w przypadku hemodylucji normowolemicznej.



Rycina 11.1. Hemodylucja normowolemiczna – mechanizm zwiększenia perfuzji.

Hemodylucja normowolemiczna wymusza dodatkowe monitorowanie chorego, pozwala zachować pełną funkcję krwinek czerwonych i płytkowych oraz czynników krzepnięcia krwi.

Objętość krwi, którą należy pobrać w czasie zabiegu hemodylucji, aby osiągnąć zamierzoną wartość hematokrytu, można obliczyć, posługując się następującym wzorem:

320

$$\text{Objętość pobranej krwi} = \text{TBV} \times \frac{\text{HCT}_o - \text{HCT}_x}{\text{HCT}_o}$$

gdzie: TBV (*Total Blood Volume*) – całkowita objętość krwi krążącej; HCT_o – wartość hematokrytu przed rozpoczęciem hemodylucji; HCT_x – zamierzona wartość hematokrytu po zakończeniu hemodylucji [32, 45].

Pobraną krew przetacza się choremu po zakończeniu zabiegu chirurgicznego, rozpoczynając od ostatniej pobranej jednostki krwi. Zatem ostatnia przetoczona jednostka (pierwsza pobrana) zawiera krew o najwyższych wartościach hematokrytu, najwyższych stężeniach osoczowych czynników krzepnięcia oraz najwyższej liczbie krwinek płytkowych [19].

Korzyści i ryzyko wynikające z zastosowania hemodylucji normowolemicznej przedstawiono w tabeli 11.2.

Tabela 11.2. Korzyści i ryzyko hemodylucji normowolemicznej

Korzyści	Ryzyko
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zmniejszenie lepkości krwi 2. Zmniejszenie częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych w okresie okołoperacyjnym 3. Obniżenie bezwzględnej utraty krwinek czerwonych 4. Zwrotne przetoczenie choremu płytek krwi i czynników krzepnięcia 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zła tolerancja zbyt niskich wartości HGB z towarzyszącym niedotlenieniem tkanek 2. Hiperwoleミア spowodowana nadmiarem przetoczonych płynów uzupełniających objętość krwi

Chorych do zabiegu hemodylucji kwalifikuje się podobnie jak w przypadku donacji przedoperacyjnej, a kryteria, które powinni spełniać, to:

- prawdopodobieństwo przetoczenia przekraczające 10%;
- spodziewana znaczna utrata krwi całkowitej objętości krwi chorego (ok. 20%);
- przedoperacyjne stężenie hemoglobiny wynoszące przynajmniej 12 g/dl.

Przeciwwskazania stanowią:

- poważne choroby układu krążenia, płuc i wątroby;
- zaburzenia czynności nerek;
- zakażenia bakteryjne lub ryzyko bakteriemii [37].

Ostatnie badania częściowo kwestionują skuteczność hemodylucji normowolemicznej. Przeprowadzona przez Segalą i wsp. metaanaliza 42 badań stosowania tych zabiegów u chorych poddawanych operacjom kardiochirurgicznym i protezoplastyce stawu biodrowego wykazała nieznamienny wpływ hemodylucji na zmniejszenie ryzyka przetoczeń alogenicznych [44]. Podobne wyniki uzyskano z badań przeprowadzonych

u chorych, u których wykonano zabiegi protezoplastyki stawu biodrowego oraz zabiegi gastroenterologiczne [7, 41]. I chociaż autorzy podkreślają, że na wyniki mogły mieć wpływ obowiązująca praktyka transfuzjologiczna i zakres zabiegów chirurgicznych, to jednak stosowanie hemodylucji normowolemicznej nie powodowało ograniczenia strat krwinek czerwonych i zmniejszenia liczby przetoczeń alogenicznych [7, 41]. Z kolei inne badania, przeprowadzone przez Casati i wsp. u chorych poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym, wykazały, że stosowanie ostrej hemodylucji normowolemicznej znacznie zmniejsza liczbę przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych [12]. Autorzy konkludują, że zabiegi hemodylucji stwarzają możliwość istotnej redukcji przetoczeń krwi alogenicznej w tej grupie chorych chirurgicznych [12]. Szczególnej oszczędności należy oczekiwać w przypadku znacznej utraty krwi w warunkach ekstremalnej hemodylucji [6].

Prospektywne, randomizowane badania wykazały, że ostra normowolemiczna hemodylucja może być skuteczna u chorych poddawanych zabiegom protezowania stawów biodrowych, resekcji wątroby i chirurgii naczyniowej [22, 52]. Autorzy innych badań wskazują również, że stosowanie hemodylucji może zmniejszać wykorzystanie osocza i koncentratu krwinek płytkowych [43].

Zalecenie dotyczące hemodylucji normowolemicznej

Zalecenie	Siła dowodu
Hemodylucja normowolemiczna może być stosowana u chorych, którzy tolerują obniżenie wartości hematokrytu do 21%	2B

11.1.3. Przetoczenie krwi własnej wynaczynionej

11.1.3.1. Przetoczenie krwi wynaczynionej śródoperacyjnie

Przetoczenie krwi wynaczynionej śródoperacyjnie jest metodą autotransfuzji, w czasie której przetaczana jest krew własna chorego, wynaczyniona śródoperacyjnie i odzyskana z pola operacyjnego. Wykazano, że zdolność przenoszenia tlenu przez krwinki czerwone odzyskane z pola operacyjnego jest porównywalna z analogiczną zdolnością krwinek alogenicznych w koncentracji [42]. Metoda ograniczona jest do zabiegów chirurgicznych, w których spodziewana utrata krwi przekracza 20% całkowitej objętości krwi krążącej, a 10% pacjentów poddawanych tym zabiegom wymagać będzie przetoczeń więcej niż 1 jednostki koncentratu krwinek czerwonych [1, 55]. Typowymi zastosowaniami przetoczenia krwi

322

11. Postępowanie alternatywne dla alogenicznych przetoczeń krwi i jej składników

wynaczynionej są: kardiochirurgia, duże zabiegi ortopedyczne, neurochirurgia i chirurgia naczyniowa.

Stosować je można u chorych będących świadkami Jehowy, jeżeli akceptują ten sposób postępowania w przypadku nieprzewidzianej masywnej utraty krwi, i u pacjentów, u których w osoczu obecne są przeciwciała przeciw antygenom na krwinkach czerwonych [23, 55].

Wiek chorego nie ogranicza stosowania tego rodzaju autotransfuzji, może być więc ona używana w zabiegach pediatrycznych.

Dowody, że przetoczenia krwi wynaczynionej śródoperacyjnie mogą ograniczać stosowanie krwi alogenicznej, nie są silne. Niektóre badania wskazują na brak efektywności przetoczeń krwi wynaczynionej śródoperacyjnie [35]. Przegląd opublikowanych badań wskazuje ponadto na różną metodologię, heterogenność praktyki transfuzjologicznej i różne wskazania do tego typu metody autotransfuzji [11]. Jednak wydaje się, że jest ona bardziej skuteczna w przypadku chorych poddawanych zabiegom ortopedycznym niż kardiochirurgicznym (58% vs 23%) [44].

Zalecenie dotyczące przetaczania krwi wynaczynionej śródoperacyjnie

Zalecenie	Siła dowodu
Przetoczenie krwi wynaczynionej śródoperacyjnie powinno być stosowane w przypadku zabiegów operacyjnych, w czasie których objętość zbieranej krwi stanowi jedną jednostkę krwi lub więcej	2C

Przeciwwskazaniem do stosowania przetoczeń krwi wynaczynionej śródoperacyjnie jest używanie miejscowe substancji o właściwościach prokoagulacyjnych lub płukanie pola operacyjnego środkami odkażającymi, zwykle stosowanymi miejscowo [55]. Znaczna hemoliza może działać nefrotoksycznie, szczególnie u chorych z niewydolnością nerek [18]. Ryzyko stanowi również zanieczyszczenie bakteryjne krwi wynaczynionej, zwłaszcza w przypadku stosowania autotransfuzji u chorych po rozległych urazach brzucha z uszkodzeniem przewodu pokarmowego [18]. Innym zagrożeniem jest możliwość przetoczenia komórek nowotworowych znajdujących się w pobieranej krwi chorych operowanych z powodu nowotworów [55, 59]. Stwarza to możliwość zagrożenia przerzutami.

Odzyskana krew może zawierać w dużym stężeniu składniki układu dopełniacza, cytokin zapalnych i innych substancji uwalnianych w następstwie aktywacji leukocytów i krwinek płytkowych [51]. W tabeli 11.3 przedstawiono wskazania i przeciwwskazania do stosowania przetoczeń krwi wynaczynionej śródoperacyjnie.

323

Tabela 11.3. Wskazania i przeciwwskazania do przetoczeń krwi wynaczynionej śródoperacyjnie

Wskazania	Przeciwwskazania
Kardiocirurgia: <ul style="list-style-type: none">• plastyka zastawek serca Ortopedia: <ul style="list-style-type: none">• zabiegi na kręgosłupie• endoplastyka obu stawów biodrowych• powtórna endoplastyka stawu biodrowego Neurochirurgia: <ul style="list-style-type: none">• tętniaki naczyń mózgowych Zabiegi naczyniowe: <ul style="list-style-type: none">• tętniaki aorty Urologia: <ul style="list-style-type: none">• totalna prostatektomia Inne: <ul style="list-style-type: none">• świadcowie Jehowy• nieprzewidziana masywna utrata krwi• obecne przeciwciała do antygenów krwinek czerwonych	Środki farmakologiczne: <ul style="list-style-type: none">• o właściwościach prokoagulacyjnych (Surgicel, Gelfoam, Avitene)• roztwory do przemywania, niektóre antybiotyki i betadyna• antykoagulanty• metakrylan metylu Zanieczyszczenia: <ul style="list-style-type: none">• płyny ustrojowe• zakażenia bakteryjne pola operacyjnego Choroby hematologiczne: <ul style="list-style-type: none">• talasemia• niedokrwistość sierpowatokrwinkowa Inne: <ul style="list-style-type: none">• tlenek węgla w przypadku stosowania koagulacji elektrycznej• katecholaminy w przypadku guza chromochłonnego

11.1.3.2. Przetoczenie krwi wynaczynionej pooperacyjnie

Przetoczenie krwi wynaczynionej pooperacyjnie jest metodą polegającą na odzyskaniu i zwrotnym przetoczeniu krwi z drenażu chirurgicznego. Krew jest przetaczana zrotnie przez mikrofiltry bezpośrednio po pobraniu lub wcześniejszym przemyciu krwinek czerwonych poprzedzającym przetoczenie zwrotne. Zebrana z drenażu chirurgicznego krew jest częściowo zhemolizowana, pozbawiona włókniaka oraz zawiera wysokie stężenia cytokin zapalnych i fragmentów komórek [15, 47].

Metoda ta jest skuteczna i bezpieczna w przypadku dużego krwawienia z rany pooperacyjnej, ok. 100 ml/godz. Potwierdzają to ostatnio przeprowadzone randomizowane, z grupą kontrolną, badania kliniczne u chorych poddanych zabiegom ortopedycznym [31]. Metoda jest bezpieczna przy zastosowaniu filtrowania odzyskanej krwi.

Przetoczenie krwi wynaczynionej pooperacyjnie jest możliwe do wykorzystania u chorych poddawanych obustronnej beczementowej protezoplastyce stawów biodrowych i kolanowych, powtórnej protezoplastyce tych stawów oraz operacji usztywnienia długiego odcinka kręgosłupa. Metoda ta stosowana jest jednak nieczęsto, głównie ze względu na brak dowodów jej skuteczności [46].

Ryzyko stosowania tego rodzaju autotransfuzji związane jest głównie z przetoczeniem krwi odzyskanej z drenażu. Może ona powodować wystąpienie gorączki,

324

11. Postępowanie alternatywne dla alogenicznych przetoczeń krwi i jej składników

hipotonii, posocznicy poprzetoczeniowej, uszkodzenia nerek oraz zespołu rozsialego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego [18].

Zalecenie dotyczące przetoczenia krwi wynaczynionej pooperacyjnie

Zalecenie	Si dowodu
Przetoczenie krwi wynaczynionej pooperacyjnie jest zalecane u chorych po zabiegach dwustronnej bezcementowej protezoplastyki stawów biodrowych i kolanowych, po ich powtórnej protezoplastyce oraz operacji usztywnienia długiego odcinka kręgostupa, gdy krwawienie wynosi ok. 100 mL/godz.	3C

11.1.4. Reakcje niepożądane po autotransfuzji

Mechanizm reakcji niepożądanych po przetoczeniu krwi autologicznej jest podobny do reakcji występujących po podaniu krwi alogenicznej. W badaniach, obejmujących 596 szpitali, częstość reakcji po przetoczeniu składników alogenicznych wynosiła 0,01% na 1 przetoczoną jednostk krwi autologicznej, a częstość niehemolitycznych reakcji gorączkowych okresiono na 0,12% [17, 54]. Wyniki tych badan wskazuja, że opisane reakcje niepożądane występują z częstością 10 razy mniejszą niż po przetoczeniu krwi alogenicznej [17].

Poprzetoczeniowymi reakcjami niepoadanymi w przypadku autotransfuzji mogą być reakcje związane z aktualnym leczeniem chorego.

Wzrost stężenia mediatorów zapalnych w gromadzonej krwi w czasie przechowywania wiąże się z przetoczeniem substancji pirogennych. Autologiczne leukocyty, częściej niż alogeniczne, mogą także generowac endogenne pirogeny.

W przypadku przetoczen krwi autologicznej nieraz obserwuje się poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia lub reakcje hipertensyjne spowodowane nieprzestrzeżaniem wskazan do przetoczenia [54].

11.2. Leki pobudzające hematopoez

Termin leki pobudzające hematopoez obejmuje preparaty biologiczne i chemiczne wplywające na prawidłowe krwiotworzenie. Mogą one być stosowane w okolicznościach niedoboru czynników potrzebnych do prawidłowego wytwarzania krwinek bdz kiedy zachodzi potrzeba pobudzenia hematopoezy zahamowanej z innych powodów. Z tą pierwszą okolicznością mamy do czynienia w ronego rodzaju niedokrwistościach niedoborowych (niedobór żelaza, kwasu foliowego, witaminy B₁₂

325

11.2. Leki pobudzające hematopoez

lub erytropoetyny), z drugą natomiast – w przypadku uszkodzenia krwiotworzenia na różnym tle (zahamowanie poprzez mechanizmy immunologiczne, toksyczne, nowotworowe i inne). O ile niedobór prowadzi najczęściej do zaburzeń w układzie czerwono krwinkowym, o tyle drugi mechanizm zwykle łączy się z uszkodzeniem wszystkich linii komórkowych, choć w różnym stopniu.

Leczenie niedoborowego podłoża niedokrwistości leży w gestii lekarzy internistów i hematologów, natomiast z problemem potrzeby stymulacji odradzania się uszkodzonej hematopoezy mogą się spotkać lekarze różnych specjalności, zwłaszcza zajmujący się leczeniem chorych na nowotwory oraz szkodliwym oddziaływaniem czynników fizycznych i chemicznych.

Postęp w leczeniu upośledzonej hematopoezy dokonał się dzięki wykryciu i następnie wyprodukowaniu biologicznych (istniejących w ustroju) czynników pobudzających rozwój poszczególnych szeregów komórkowych (układu granulocytów, krwinek czerwonych i płytek krwi).

Do tych czynników należą:

- czynnik wzrostu granulocytów (*Granulocyte Colony Stimulating Factor*, G-CSF) oraz granulocytów i makrofagów (*Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor*, GM-CSF);
- czynnik wzrostu kolonii erytroidalnych (*Erythropoiesis Stimulating Agents*, ESA);
- czynnik wzrostu dla linii megakariocytowej (preparaty trombopoetyny i podobnie działające).

Istota ich działania polega na zdolności pobudzania różnicowania komórek wielopotencjalnych w komórki ukierunkowane dla danych linii rozwojowych i następnie proliferacji oraz przyspieszania dojrzewania ich potomstwa [14].

Najczęstszymi w praktyce okolicznościami wymagającymi stosowania czynników stymulujących granulocytopoezę są:

- uszkodzenie układu granulocytów w wyniku chemioterapii przeciwnowotworowej;
- uszkodzenie tego układu przez inne leki;
- wrodzone zaburzenia produkcji granulocytów.

326

Chemioterapia nowotworów nieuchronnie łączy się z zagrożeniem wystąpienia neutropenii i jej powikłań w postaci zakażeń oraz gorączki neutropenicznej. To ostatnie

powikłanie jest definiowane jako wzrost temperatury $> 38,5^{\circ}\text{C}$ w toku obniżenia bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych $< 500/\mu\text{l}$ lub $< 1000/\mu\text{l}$ przy przewidywanym spadku $< 500/\mu\text{l}$ w ciągu 48 godzin z towarzyszącą gorączką bądź klinicznymi objawami posocznicy [14]. Czynnikiem ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej w konsekwencji stosowania chemioterapii są [24, 50]:

- rodzaj guza nowotworowego (piersi, płuca, okrężnica, jajnik, chłoniaki);
- rodzaj wykorzystanego reżimu chemicznego (największe ryzyko stanowią: schematy ESHAP, EPOCH, BEACOPP, ABVD, schematy zawierające decetaksel, paclitaksel, cisplatinę);
- czynniki ze strony chorego (wiek > 60 . roku życia, odwodnienie, objawy choroby, spadek ciśnienia tętniczego, POChP, przebyte zakażenie grzybicze).

Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) ustaliło wskaźnik ryzyka rozwoju gorączki neutropenicznej prezentowany poniżej:

- | | |
|--|-------|
| • niewielkie objawy chorobowe lub ich brak | 5 pkt |
| • wyraźne objawy kliniczne | 3 pkt |
| • brak hipotonii | 5 pkt |
| • brak POChP | 4 pkt |
| • lity nowotwór/chłoniak lub brak wywiadu grzybicy | 4 pkt |
| • brak odwodnienia | 3 pkt |
| • chory ambulatoryjny na początku gorączki | 3 pkt |
| • wiek < 60 lat | 2 pkt |

Pacjenci z sumą punktów < 21 prezentują niskie ryzyko rozwoju gorączki neutropenicznej, pozostali zaś – wysokie ryzyko [24].

Istnieją następujące wskazania do stosowania granulocytarnych czynników wzrostu u osób z nowotworami [2, 33, 48, 49]:

1. **Wskazania ogólne:**

- a. profilaktyczne zastosowanie czynników wzrostu jest zalecane u chorych otrzymujących chemioterapię kojarzącą się z wysokim ryzykiem ($> 20\%$) gorączki neutropenicznej lub u pacjentów z pośrednim ryzykiem (10–20%). Należy zwrócić dużą uwagę na czynniki ryzyka gorączki neutropenicznej związane z chorym.

327

Zalecenia dotyczące stosowania granulocytarnych czynników wzrostu u chorych z nowotworem

Zalecenia	Siła dowodu
Granulocytarny czynnik wzrostu powinno się stosować:	
• u chorych leczonych chemioterapią i z wysokim ryzykiem gorączki neutropenicznej	1A
• u chorych leczonych chemioterapią i z pośrednim ryzykiem gorączki neutropenicznej, rozważyć czynniki ryzyka wystąpienia gorączki związane z chorym	1A

2. Wskazania szczegółowe:

- a. profilaktyczne podawanie G-CSF jest zalecane jako postępowanie wspierające, kiedy częstość dawki chemioterapii lub jej intensywność może dać kliniczną korzyść;
- b. pierwotna profilaktyka za pomocą G-CSF powinna być wykorzystana w celu umożliwienia kontynuowania chemioterapii, bez której rokowanie byłoby gorsze;
- c. profilaktyczne podawanie G-CSF jest zalecane przy > 20% ryzyku wystąpienia gorączki neutropenicznej; przy niższym ryzyku decyzja o włączeniu G-CSF powinna uwzględnić indywidualną charakterystykę chorego, obejmującą: wiek > 65. roku życia, wywiad uprzedniej gorączki neutropenicznej, bardzo zaawansowaną chorobę;
- d. u pacjentów otrzymujących chemioterapię, z niskim ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej (10%), brak jest wskazań do stosowania G-CSF;
- e. G-CSF nie powinien być używany jako pomocnicze leczenie niepowikłanej gorączki i neutropenii, lecz może być rozważany u chorych z wysokim ryzykiem zakażenia oraz czynnikami negatywnie oddziałującymi na przeżycie;
- f. leczenie chorych z guzami litymi oraz chłoniakami z towarzyszącą już gorączką neutropeniczną powinno być ograniczone do pacjentów niereagujących na leczenie antybiotykami i tych, którzy rozwijają zagrażające życiu powikłania infekcyjne (ciężka posocznica lub wstrząs septyczny);
- g. każdy z trzech będących w użytku preparatów czynników wzrostu granulocytów (G-CSF): lenograstim, filgrastim i pegfilgrastim oraz nowo wprowadzane na rynek preparaty mają podobną skuteczność i kliniczną efektywność; również preparaty granulocytarno-makrofagowego czynnika wzrostu (GM-CSF) (molgramostim, sargramostim) mają zbliżoną skuteczność. Podstawową różnicą jest fakt przedłużonego działania preparatu pegfilgrastimu, co przekłada się klinicznie na potrzebę jego stosowania zaledwie 1 × w tygodniu, podczas gdy pozostałe czynniki stosuje się 1 × dzień;

328

11. Postępowanie alternatywne dla alogenicznych przetoczeń krwi i jej składników

- h. podawanie czynnika wzrostu należy utrzymać do chwili utrzymywania się cech gorączki neutropenicznej (jeśli ona stanowiła wskazanie do leczenia) lub uzyskania wartości granulocytów $> 1000/\mu\text{l}$; brak odpowiedzi układu granulocytarnego po 7 dniach może świadczyć o znacznym niedoborze komórek macierzystych i stawia pod znakiem zapytania celowość stosowania G-CSF przy braku gorączki.

Zalecenia dotyczące stosowania granulocytarnych czynników wzrostu u chorych z nowotworem

Zalecenia	Siła dowodu
Zaleca się profilaktyczne podawanie G-CSF w przypadku spodziewanej poprawy po dużych i intensywnych dawkach chemioterapii	1A
Zaleca się pierwotną profilaktykę G-CSF w przypadku kontynuowania chemioterapii	1A
Zaleca się stosowanie G-CSF przy wyższym niż 20% ryzyku wystąpienia gorączki neutropenicznej; przy niższym ryzyku powinna decydować indywidualna charakterystyka chorego	1A
G-CSF może być stosowany u chorych z guzami litymi i towarzyszącą gorączką neutropeniczną w przypadku braku reakcji na antybiotyki	2B

3. Stosowanie G-CSF w nowotworowych chorobach krwi [33]:

- stosowanie G-CSF jest wskazane u chorych z ostrą białaczką szpikową (*Acute Myeloid Leukemia, AML*) w okresie po kursie chemioterapii indukcyjnej, zwłaszcza u osób starszych;
- w AML G-CSF może być stosowany w celu skrócenia okresu ciężkiej neutropenii i zmniejszenia ryzyka zakażeń po chemioterapii konsolidującej;
- w zespole mielodysplastycznym (*Myelodysplastic Syndrome, MDS*) G-CSF może być stosowany u chorych z ciężką neutropenią i nawracającymi zakażeniami;
- w ostrej białaczce limfoblastycznej (*Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL*) G-CSF jest zalecany w okresie pierwszych kilku dni po zakończeniu chemioterapii indukcyjnej lub pierwszego cyklu po uzyskaniu remisji; można go podawać z glikokortykosteroidami i antymetabolitami;
- brak jest zaleceń do stosowania G-CSF przy nawrocie lub oporności AML;
- zaleca się stosowanie G-CSF u chorych > 65 . roku życia z chłoniakami rozsiazanymi leczonymi programami agresywnymi w celu zmniejszenia częstości występowania gorączki neutropenicznej i zakażeń.

329

Po autologicznej transplantacji komórek macierzystych stosowanie G-CSF jest zalecane 1.–3. dnia po zabiegu, aż do osiągnięcia liczby leukocytów $5000/\mu\text{l}$; po alogenicznej transplantacji profilaktyczne stosowanie G-CSF jest zalecane tylko w przypadku opóźnionego przyjmowania się przeszczepu lub wtórnej neutropenii związanej z zakażeniem bądź toksycznością polekową.

Podawanie G-CSF we wrodzonych zaburzeniach wytwarzania krwinek białych jest ograniczone do przypadków ciężkiej wrodzonej granulocytopenii oraz granulocytopenii cyklicznej w okolicznościach powikłań zakaźnych.

Stosowanie G-CSF do pozyskiwania zwiększonej liczby komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej (czyli tzw. mobilizacji) dla celów transplantacji jest obecnie standardowym postępowaniem. Najczęściej podaje się G-CSF w dawce $5\text{--}10\ \mu\text{g}/\text{kg}$ mc. przez 4–5 dni, dokonując następnie aferezy za pomocą separatora komórkowego. G-CSF bywa też stosowany w tymże celu w połączeniu z chemioterapeutykami.

Czynniki wzrostu są niezbędne w ratowaniu osób z popromiennym uszkodzeniem układu krwiotwórczego.

Zalecenia dotyczące rozpoczynania i czasu trwania podawania G-CSF w nowotworach [48]:

- G-CSF należy podawać po 24–72 godzinach od zastosowania mielotoksycznej chemioterapii; ten termin może być oddalony w przypadku terapii wysokodawkowej z następową autologiczną transplantacją komórek krwiotwórczych;
- dobową dawką G-CSF dla osób dorosłych wynosi $5\ \mu\text{g}/\text{kg}$ mc. lub $250\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ powierzchni ciała;
- G-CSF pegylowany w dawce 6 mg należy podawać jednorazowo, 24 godziny po zakończeniu chemioterapii tylko u osób o masie ciała $> 45\ \text{kg}$.

Zalecenia dotyczące rozpoczynania i czasu stosowania G-CSF

Zalecenia	Siła dowodu
U chorych na nowotwory: <ul style="list-style-type: none"> • G-CSF należy podawać po 24–72 godz. od zastosowania mielotoksycznej chemioterapii • dobową dawką G-CSF dla osób dorosłych wynosi $5\ \mu\text{g}/\text{m}^2$ powierzchni ciała • pegylowany G-CSF w dawce 6 mg należy podać jednorazowo po 24 godz. od zakończenia chemioterapii u osób o masie ciała wynoszącej $> 45\ \text{kg}$ 	2C

330

11. Postępowanie alternatywne dla alogenicznych przetoczeń krwi i jej składników

11.2.1. Stosowanie czynników pobudzających erytropoezę (ESA) u osób leczonych chemicznie z powodu nowotworów

Uwagi ogólne do zaleceń [36, 48]:

1. Przed podjęciem decyzji o stosowaniu ESA należy starannie wykluczyć wszystkie czynniki mogące przyczynić się do niedokrwistości.
2. W szczególności należy rozważyć ryzyko zakrzepu związanego z samą chorobą i sumującego się zagrożenia tym powikłaniem przez stosowanie ESA (nie ma dotychczas określonych specyficznych czynników ryzyka zakrzepu w tych okolicznościach).
3. Oba dostępne preparaty (epoetyna i darbepoetyna) mają równoważne działanie, efektywność i bezpieczeństwo.
4. Stosowanie ESA można wdrożyć przy niedokrwistości związanej z chemioterapią ze stężeniem hemoglobiny < 10 g/dl w celu zmniejszenia zapotrzebowania na przetoczenia krwinek czerwonych. Przy wyższych wartościach hemoglobiny potrzeba włączenia ESA powinna się opierać na klinicznej ocenie z rozważeniem jako alternatywy przetoczenia.

Zalecenia szczegółowe:

1. Przy rozpoczynaniu leczenia preparatem epoetyny alfa początkową dawką powinno być 150 j./kg mc. podskórnie 3 × w tygodniu lub 30 000 j./tydz. Można ją zwiększyć do 300 j./kg mc. 3 × w tygodniu lub 60 000 j./tydz., jeśli po 4 tygodniach nie ma poprawy stężenia hemoglobiny lub zmniejszenia zapotrzebowania na przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych; w sytuacji gdy dawką początkową było 40 000 jednostek tygodniowo podskórnie, można ją zwiększyć do 60 000 j./tydz., jeśli po 4 tygodniach nie ma wzrostu hemoglobiny o co najmniej 1 g/dl i nie ma niezależności od przetoczeń.
2. Przy rozpoczynaniu leczenia darbepoetyną alfa początkowa dawka podskórna powinna wynosić 2,25 μ g/kg mc. co tydzień lub 500 μ g co 3 tygodnie. Przy cotygodniowym podawaniu dawkę można zwiększyć do 4,5 μ g/kg mc., jeśli wzrost stężenia hemoglobiny wynosi < 1 g/dl po 6 tygodniach leczenia.
3. Zmniejszanie dawki epoetyny alfa o 25% lub darbepoetyny o 40% powinno nastąpić, jeśli stężenie hemoglobiny osiąga wartość zapewniającą niezależność od przetoczeń lub następuje wzrost o > 1 g/dl po 2 tygodniach leczenia.
4. Wstrzymanie się z podaniem któregośkolwiek leku następuje, gdy stężenie hemoglobiny zapewnia niezależność od przetoczeń krwinek czerwonych; powrót do

331

stosowania epoetyny alfa w dawce o 25% niższej, a darbepoetyny o 40% niższej niż ostatnia jest niezbędny, gdy hemoglobina osiąga wartość zmuszającą do przetoczeń.

5. Zaprzeszanie leczenia preparatami ESA następuje po zakończeniu chemioterapii lub braku odpowiedzi po 8 tygodniach podawania.
6. W czasie rozpoczynania, a potem w trakcie leczenia ESA wskazane jest monitorowanie wykładników gospodarki żelazowej; w przypadku niedoboru istnieje konieczność wspomagania tego leczenia podawaniem dożylnych preparatów żelaza. Doustne preparaty są nieskuteczne.
7. Preparaty ESA nie są rekomendowane do stosowania u osób z niedokrwistością nieleczoną chemicznie (z wyjątkiem MDS).
8. Podawanie ESA chorym z niemieloidalnymi nowotworami hematologicznymi jest wskazane, jeśli nie obserwuje się wzrostu stężenia hemoglobiny w wyniku chemioterapii tych nowotworów (szpiczak mnogi, ziarnica złośliwa, chłoniaki niezziarnicze).
9. Leczenie preparatami ESA w Polsce jest regulowane poprzez zarządzenia Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia. W praktyce sprowadza się do możliwości refundacji leczenia przy stosowaniu ESA w toku chemioterapii, a spośród innych chorób w niedokrwistości na tle niewydolności nerek.

11.2.2. Stosowanie ESA w niedokrwistości na tle niewydolności nerek

1. Przed podjęciem decyzji o włączeniu ESA do leczenia należy uzyskać pewność, że niedokrwistość ma związek z samą niewydolnością nerek, a nie z innymi współistniejącymi chorobami, oraz trzeba określić stan gospodarki żelazowej ustroju.
2. Nie ma konieczności określania stężenia EPO u chorego z niedokrwistością na tle niewydolności nerek.
3. Celem leczenia preparatami ESA w niedokrwistości na tle choroby nerek jest uzyskanie wartości hematokrytu 33–36% i hemoglobiny 11–12 g/dl; nie zaleca się osiągania wyższych wartości u chorych dializowanych ze względu na ryzyko powikłań.
4. W innych wskazaniach również nie należy przekraczać wartości HGB 12 g/dl.
5. Uzyskanie powyższych wartości HCT i HGB jest możliwe poprzez uprzednie zapewnienie optymalnego zaopatrzenia w żelazo dla regenerujących się krwinek, a mianowicie zapewnienia wysycenia transferyny > 20% i stężenia ferrytyny > 100 µg/ml.
6. Doustna suplementacja żelaza powinna wynosić > 200 mg elementarnego żelaza dziennie, ale w większości przypadków niezbędne jest podanie żelaza dożylnego

332

11. Postępowanie alternatywne dla alogenicznych przetoczeń krwi i jej składników

w dawce 100 mg przed każdą z 10 hemodializ. W razie dalszego utrzymywania się wysycenia transferyny < 20% i ferrytyny < 100 µg/ml należy to postępowanie powtórzyć. Po osiągnięciu zamierzonego wzrostu hematokrytu albo uzyskaniu wysycenia transferyny > 50% i ferrytyny > 800 µg/ml podawanie żelaza należy przerwać na 3 miesiące i następnie ponownie ocenić wskaźniki żelaza.

7. Celowe jest stosowanie dożylnych preparatów żelaza u większości chorych dializowanych leczonych erytropoetyną, a także u niektórych przed dializami, niemniej jednak najważniejszym wykładnikiem adekwatności zaopatrzenia w żelazo pozostaje wzrost wartości HCT i HGB podczas leczenia EPO w połączeniu z żelazem.
8. Typowa dawka EPO wynosi 6000 j./tydz.
9. Przyczyną nieadekwatnej odpowiedzi na EPO mogą być:
 - stany zakaźne i zapalne;
 - utrata krwi;
 - niedobory innych czynników hematopoetycznych;
 - hemoliza;
 - złe odżywianie;
 - inne choroby;
 - wytworzenie się oporności [30, 34, 39].

11.2.3. Stosowanie czynników stymulujących wzrost liczby płytek krwi

Obecnie na rynku istnieje kilka preparatów wpływających stymulująco na produkcję płytek krwi.

1. Desmopresyna (syntetyczna pochodna wazopresyny, DDAVP) – wywiera efekt hemostatyczny u pacjentów z wrodzonymi trombocytopatiami o łagodnym przebiegu klinicznym (nie jest jednak skuteczna w trombastenii Glanzmanna, a skuteczność w zespole Bernarda-Souliera jest niewielka). Podejmowano również udane próby leczenia DDAVP krwawień w przebiegu mocznicy. Nowszym wskazaniem do stosowania DDAVP, wymagającym jednak dalszych badań, jest odwracanie efektu leków przeciwplatek [57, 58].
2. Agoniści receptora trombopoetyny (TPO-RA): romiplostym (peptyd, lek stosowany podskórnie) i eltrombopag (cząsteczka niebiałkowa, lek stosowany doustnie) okazały się skuteczne u 74–94% chorych na pierwotną małopłytkowość immunizacyjną (ITP). Pierwszy z nich jest trombopoetynopodobną cytokiną łączącą się z receptorem dla trombopoetyny na megakariocytach i stymulującą

333

produkcję płytek krwi, drugi jest cytokiną-ligandem dla receptora trombopoetyny. Powodują one wzrost liczby płytek krwi i zmniejszenie częstości krwawień, redukują konieczność stosowania innych leków i przetaczania koncentratu krwinek płytkowych, a także poprawiają jakość życia. Podawanie TPO-RA jest wskazane u chorych z niedostateczną odpowiedzią na inne sposoby leczenia (glikokortykoidy, immunoglobuliny). Wytyczne ASH 2019 sugerują zastosowanie leku w drugiej linii leczenia ITP (raczej TPO-RA niż rytuksymabu oraz raczej rytuksymabu niż splenektomii). W krajach, gdzie nie ma problemu z dostępnością TPO-RA i rytuksymabu, splenektomię wykonuje się u < 25% chorych z oporną ITP. W Polsce (stan na sierpień 2020 roku) jest refundowany wyłącznie eltrombopag w przypadkach, w których usunięcie śledziony nie przyniesie efektu terapeutycznego. Skuteczność tych leków nie zmienia się przy długotrwałym stosowaniu (> 3 lat), jednak ok. 2 tygodni po przerwaniu leczenia liczba płytek krwi zmniejsza się zwykle do wartości wyjściowej. TPO-RA nie są więc z założenia lekami indukującymi remisję, lecz przeznaczonymi do przewlekłego leczenia. U ok. 30% chorych z remisją trwającą > 1–2 lat liczba płytek krwi utrzymuje się po zaprzestaniu stosowania TPO-RA na poziomie > 50 G/l. Oba leki mają inne punkty uchwytu receptora dla trombopoetyny, przez co nieskuteczność jednego z nich nie jest jednoznaczna z nieskutecznością drugiego. Leki te zwiększają również mniej więcej 2-krotnie zagrożenie zakrzepicą tętniczą i 4–5-krotnie zakrzepicą żylną u chorych na ITP. Istnieją nieliczne doniesienia o odwracalnym włóknieniu szpiku przy długotrwałym stosowaniu romiplostymu i eltrombopagu. Eltrombopag jest ponadto zarejestrowany do stosowania u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) w celu leczenia małopłytkowości, gdy stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie. Eltrombopag jest również wskazany w leczeniu dorosłych chorych z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (*Severe Aplastic Anaemia*, SAA), u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Kolejny, doustny TPO-RA – awatrombopag – został zarejestrowany w 2018 roku w USA. Jest on dostępny, ale nierefundowany w Polsce. Jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej małopłytkowości u dorosłych

334

11. Postępowanie alternatywne dla alogenicznych przetoczeń krwi i jej składników

pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, którzy mają być poddani inwazyjnemu zabiegowi. Zalecana dawka dobową awatrombopagu zależy od liczby płytek krwi u chorego. Dawkowanie należy rozpocząć od 10 do 13 dni przed planowanym zabiegiem. Pacjent powinien być poddany zabiegowi od 5 do 8 dni po otrzymaniu ostatniej dawki awatrombopagu. W związku z ograniczonymi informacjami nie należy przyjmować awatrombopagu dłużej niż przez 5 dni. Trwają badania nad kolejnym TPO-RA – lusutrombopagiem – we wskazaniu jak w przypadku awatrombopagu [3, 4, 5, 16, 25, 27, 40, 53].

Praktycznym ograniczeniem stosowania agonistów receptora trombopoetyny jest fakt ich efektywności klinicznej tylko w czasie ich używania. Niemniej jednak mogą one zapobiec zagrażającym życiu krwawieniom albo pozwolić opanować takie powikłanie. Zaletą ich stosowania jest doustne codzienne podawanie lub podawanie raz w tygodniu pozajelitowo. Dotychczas nie było randomizowanych badań klinicznych poświęconych porównaniu skuteczności z innymi metodami leczenia [26].

3. W ITP znalazły też zastosowanie: glikokortykosteroidy (terapia pierwszego rzutu), splenektomia, immunoglobuliny dożylnie (podawane również w małopłytkowości poprzetoczeniowej), immunoglobulina anty-D, leki immunosupresyjne: azatiopryna, cyklosporyna A, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, alkaloidy Vica, sirolimus, danazol, dapson, fosfamatynib – inhibitor śledzionowej kinazy Syk, a w najbardziej opornych przypadkach terapia eksperymentalna: kwas all-trans retinowy (ATRA), kolchicyna, interferon alfa, plazmafereza (postępowanie z wyboru w zakrzepowej płamicy małopłytkowej), przeszczepienie alogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych [57].
4. Kwas traneksamowy – inhibitor fibrynolizy – stosowany w przypadku krwawień śluzówkowych [57].

11.2.4. Stosowanie witaminy B₁₂

Wyróżnia się dwie formy leczenia: podawanie profilaktyczne i stosowanie terapeutyczne.

Profilaktyczne podawanie witaminy B₁₂ powinno mieć miejsce w okolicznościach, kiedy nie ma jeszcze niedokrwistości, ale istnieje ryzyko wyczerpania zapasów witaminy z powodu:

- podwyższonego zapotrzebowania ze względu na zwiększone zużycie (przewlekła hemoliza);

335

- stanów po gastrektomii, obecności nacieków chłoniakowych w żołądku;
- długotrwałego utrzymywania się choroby pasożytniczej przewodu pokarmowego;
- uchyłkowatości jelit;
- choroby utrudniającej wchłanianie kompleksu witaminy B₁₂ – czynnik wewnętrzny;
- wegetarianizmu.

Lecznice wskazanie stanowi obecność biochemicznie potwierdzonego niedoboru witaminy B₁₂ z niedokrwistością lub bez niej na tle braku czynnika wewnętrznego z powodu:

- nieusuwalnych chorób jelit utrudniających wchłanianie;
- wrodzonego braku transkobalaminy;
- obecności objawów neurologicznych odpowiadających niedoborowi witaminy B₁₂ (w tym przypadku w leczeniu należy uwzględnić wyższe dawki niż w innych wskazaniach).

11.2.5. Stosowanie kwasu foliowego

Podawanie kwasu foliowego może mieć charakter profilaktyczny lub leczniczy.

Profilaktyczne stosowanie preparatów kwasu foliowego:

- wcześniactwo;
- niewystarczająca podaż w diecie, alkoholizm;
- zwiększone zapotrzebowanie (hemoliza, dializoterapia, ciąża);
- upośledzone wchłanianie;
- stosowanie antagonistów kwasu foliowego (kwas foliowy może w niektórych przypadkach osłabiać działanie tych leków).

Lecznice zastosowanie kwasu foliowego ma miejsce w stanach niedokrwistości na tle jego niedoboru, zwłaszcza niedokrwistości z megaloblastyczną odnową w szpiku. Należy pamiętać, że związek ten może nasilać objawy neurologiczne niedoboru witaminy B₁₂, jeśli nie jest ona podawana jednocześnie.

11.2.6. Stosowanie preparatów żelaza

336

Stosowanie profilaktyczne (nawet przy braku niedokrwistości, jeśli są wykładniki obniżonego wysycenia transferyny lub zmniejszonego stężenia ferrytyny):

- stany zwiększonego zapotrzebowania (ciąża, okres szybkiego wzrostu);

11. Postępowanie alternatywne dla alogenicznych przetoczeń krwi i jej składników

- utrzymująca się, niepoddająca się leczeniu utrata krwi, długotrwałe oddawanie krwi;
- upośledzone wchłanianie;
- wegetarianizm;
- jako element wstępny przed rozpoczęciem leczenia erytropoetyną.

Zastosowanie terapeutyczne ma miejsce w przypadku udokumentowanej niedokrwistości na tle niedoboru żelaza, a zwłaszcza z cechami tkankowego jego niedoboru.

Piśmiennictwo

1. AABB: *Standards for Perioperative Autologous Blood Collection and Administration*. AABB 2016, edycja 7.
2. Aapro M.S., Bohlius J., Cameron D.A. i wsp.: *2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours*. *Eur J Cancer* 2010.
3. Afdhal N.H.: *Lusutrombopag for treatment of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease who are undergoing non-emergency invasive procedures: results from an international phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (L-PLUS 2)*. *Hepatology* 2017; 66: 1254A.
4. Afdhal N.H., Giannini E.G., Tayyab G. i wsp.: *Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia*. *NEJM* 2012; 367: 716–724.
5. *Avatrombopag for treating thrombocytopenia in people with chronic liver disease needing a planned invasive procedure*, www.nice.org.uk/guidance/ta626 (data dostępu 26.10.2020).
6. Barile L. i wsp.: *Acute normovolemic hemodilution allogeneic red blood cell transfusion in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials*. *Anesth Analg* 2017; 124: 743–750.
7. Bennett J., Haynes S., Torella F. i wsp.: *Acute normovolemic hemodilution in moderate blood loss surgery: A randomized controlled trial*. *Transfusion* 2006; 46: 1097–1103.
8. Billote D.B., Glisson S.N., Green D., Wixson R.L.: *A prospective, randomized study of preoperative autologous donation for hip replacement surgery*. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 8: 1299–1304.
9. Blajchman M.A.: *Landmark studies that have changed the practice of transfusion medicine*. *Transfusion* 2005; 45: 1523–1530.
10. Brecher M.E., Goodnough L.T.: *The rise and fall of preoperative autologous blood donation*. *Transfusion* 2002; 42: 1618–1622.
11. Carless P.A., Henry D.A., Moxey A.J. i wsp.: *Cell-salvage for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion*. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: 1–109.



12. Casati V., Benussi S., Sandrelli L. i wsp.: *Intraoperative moderate acute normovolemic hemodilution associated with a comprehensive blood-sparing protocol in off-pump coronary surgery*. *Anesth Analg* 2004; 98: 1217–1223.
13. Chien S., Dormandy J., Ernst E. i wsp. (red.): *Clinical Hemorheology*. Martinus Nijhoff Publishers 1987.
14. Crawford J., Caserta C., Roila F.: *Hematopoietic growth factors: ESMO Practice Clinical Guidelines for the applications*. *Ann Oncol* 2010; 21: 248–251.
15. Dalén T., Bengtsson A., Brorsson B., Engström K.G.: *Inflammatory mediators in autotransfusion drain blood after knee arthroplasty, with and without leukocyte reduction*. *Vox Sang* 2003; 85: 31–39.
16. Desmond R., Townsley D.M., Dumitriu B. i wsp.: *Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug*. *Blood* 2014; 123: 1818–1825.
17. Domen R.E.: *Adverse reactions associated with autologous blood transfusion: Evaluation and incidence at a large academic hospital*. *Transfusion* 1998; 38: 296–300.
18. Dzik W.H., Sherburne B.: *Intraoperative blood salvage. Medical controversies*. *Transfus Med Rev* 1990; 4: 208–235.
19. Goodnough L.T.: *Alternatives to Allogeneic Transfusion in Patients with Surgical Anemia*. W: Mintz P.D. (red.): *Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice*. AABB Press, Bethesda 2005.
20. Goodnough L.T.: *Autologous blood donation*. *Crit Care* 2004; 8: S49–S52.
21. Henry D.A., Carless P.A., Moxey A.J. i wsp.: *Pre-operative autologous donation for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion*. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD003602.
22. Jarnagin W.R. i wsp.: *A prospective randomized trial of acute normovolemic hemodilution compared to standard intraoperative management in patients undergoing major hepatic resection*. *Ann Surg* 2008; 248: 360–366.
23. Kisilevsky A.E. i wsp.: *Spine tumor resection among patients who refuse blood product transfusion: a retrospective case series*. *J Clinical Anesthesia* 2016; 35: 434–440.
24. Klastersky J., Paesmans M., Rubenstein E.B. i wsp.: *The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic patients*. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3039–3051.
25. Kuter D., Bussel J., Newland A. i wsp.: *Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy*. *Br J Haematol* 2013; 161: 411–423.
26. Kuter D.J., Rummel M., Boccia R. i wsp.: *Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia*. *N Eng J Med* 2010; 363: 1889–1899.
27. de Latour R.P., Risitano A., Dufour C.: *Severe Aplastic Anemia and PNH*. W: Carreras E. i wsp. (red.): *The EBMT Handbook 2019*. SpringerOpen 2019; 579–584.

338

11. Postępowanie alternatywne dla alogenicznych przetoczeń krwi i jej składników



28. Linden J.V., Wagner K., Voytovich A.E., Sheekan J.: *Transfusion errors in New York State: An analysis of 10 years' experience*. *Transfusion* 2000; 40: 1207–1213.
29. Madjdpour C., Heindl V., Spahn D.R.: *Risks, benefits, alternatives and indications of allogenic blood transfusions*. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 283–298.
30. Matyszko J.: *Niedokrwistość w chorobach nerek – spojrzenie po CHOIR, CREATE i ACORD*. *Nefrol Dial Pol* 2009; 13: 5–9.
31. Moonen A.F., Knoors N.T., van Os J.J. i wsp.: *Retransfusion of filtered shed blood in primary total hip and knee arthroplasty: A prospective randomized clinical trial*. *Transfusion* 2007; 47: 379–384.
32. Napier J.A., Bruce M., Chapman J. i wsp.: *Guidelines for autologous transfusion. II. Perioperative hemodilution and cell salvage*. British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Autologous Transfusion Working Party. *Br J Anaesth* 1997; 78: 768–771.
33. National Comprehensive Cancer Network. Myeloid Growth Factors, <http://www.nccn.org> (data publikacji luty 2009, data dostępu 26.10.2020).
34. *NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure*. *Amer J Kidney Dis* 1997; 30: S194–S227.
35. Nunes N.G., Oliveira J.A.A., Bezerra F.M. i wsp.: *Is Intraoperative Blood Cell Effective in Hip Surgery?* *Rev Bras Ortop* 2019; 154: 377–381.
36. Rizzo J.D., Brouwers M., Hurley P. i wsp.: *American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer*. *Blood* 2010; 116: 4045–4059.
37. Roback J.D. (red.): *Technical Manual*. AABB Press, Bethesda 2008.
38. Rosiek A.: *Alternatywne postępowanie wobec przetoczeń krwi i jej składników*. W: Korsak J., Łętowska M.: *Transfuzjologia kliniczna*. α -medica Press 2009.
39. Rutkowski B.: *Aktualne problemy dotyczące rozpoznawania i terapii niedokrwistości nerkopochodnej*. *Forum Nefrol* 2010; 3: 291–297.
40. Saleh M., Bussel J., Cheng G. i wsp.: *Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study*. *Blood* 2013; 121: 537–545.
41. Sanders G., Mellor N., Rickands K. i wsp.: *Prospective randomized controlled trial of acute normovolemic haemodilution in major gastrointestinal surgery*. *Br Anesth* 2004; 93: 775–781.
42. Scott A.V. i wsp.: *2,3-Diphosphoglycerate concentrations in autologous salvaged versus stored red blood cells and in surgical patients after transfusion*. *Anesth Analg* 2016; 122: 616–623.
43. Sebastian R. i wsp.: *Revisiting acute normovolemic hemodilution and blood transfusion during pediatric cardiac surgery: a prospective observational study*. *Paediatr Anaesth* 2017; 27: 85–90.



44. Segal J.B., Blasco-Colmenares E., Norris E.J., Guallar E.: *Preoperative acute normovolemic hemodilution. A meta-analysis*. Transfusion 2004; 44: 632–644.
45. Shander A., Rijhwani T.S.: *Acute normovolemic hemodilution*. Transfusion 2004; 44: 265–345.
46. Sikorski R.A. i wsp.: *Autologous blood salvage in the era of patient blood management*. Vox Sang 2017; 112: 499–510.
47. Sinardi D., Marino A., Chillemi S. i wsp.: *Composition of the blood sampled from surgical drainage after joint arthroplasty: quality of return*. Transfusion 2005; 45: 202–207.
48. Smith T.J., Khatcheressian J., Lyman G.H. i wsp.: *Aktualizacja 2006 zaleceń dotyczących stosowania czynników wzrostu krwinek białych: wytyczne oparte na dowodach do wykorzystania w praktyce klinicznej*. J Clin Oncol 2006, wydanie polskie; 24: 1–20.
49. Smith T.J., Khatcheressian J., Lyman G.H. i wsp.: *2006 update of recommendations for the use of white blood cells growth factors: an evidence-based clinical practice guideline*. J Clin Oncol 2006; 24: 3187–3205.
50. de Souza Viana L., Serufo J.C., da Costa Rocha M.O. i wsp.: *Performance of a modified MASCC index score for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients*. Support Care Cancer 2008; 16: 841–848.
51. Stachura A., Król R., Poptawski T. i wsp.: *Transfusion of intra-operative autologous whole blood: Influence on complement activation and interleukin formation*. Vox Sang 2011; 100: 239–246.
52. Śnieciński R.M., Mascha E.J.: *Acute normovolemic hemodilution: picking more apples and oranges*. Anesth Analg 2017; 124: 726–734.
53. Terrault N., Chen Y.C., Izumi N. i wsp.: *Avatrombopag Before Procedures Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia*. Gastroenterology 2018; 155: 705–718.
54. Uhl L.: *Alternatives to Transfusion: Perioperative Blood Management*. W: Simon T.L., Snyder E.L., Solheim B.G. i wsp. (red.): *Rossi's Principles of Transfusion Medicine*. AABB Press, Bethesda 2009.
55. Waters J.H.: *Indications and contraindications of cell salvage*. Transfusion 2004; 44: 40S–44S.
56. Weiskopf R.B.: *Efficacy of acute normovolemic hemodilution assessed as a function of fraction of blood volume lost*. Anesthesiology 2001; 94: 439–446.
57. Windyga J., Młynarski W., Zawilska K., Undas A.: *Skazy krwotoczne płytkowe*. W: *Interna Szczeklika 2020*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2020: 1923–1931.
58. Zdziarska J., Skotnicki A.B.: *Zastosowanie desmopresyny w leczeniu skaz krwotocznych*. J Transf Med 2013; 6: 22–23.
59. Zulim R.A., Rocco M., Goodnight J.E. i wsp.: *Intraoperative autotransfusion in hepatic resection for malignancy: Is it safe?* Arch Surg 1993; 128: 206–211.

340

11. Postępowanie alternatywne dla alogenicznych przetoczeń krwi i jej składników



12. Możliwości lekarza w przypadku chorych wymagających przetoczenia składników krwi, a niewyrażających zgody na przetoczenie

Brak zgody pacjenta na przetoczenie krwi, szczególnie w przypadkach zagrażających życiu, budzi kontrowersje zarówno moralne, jak i etyczne. Kwestia ta została uregulowana w prawie medycznym oraz w ustawie o zawodzie lekarza i lekarza dentystry [2, 5].

12.1. Osoby małoletnie poniżej 16. roku życia

Zgodę na przetoczenie składników krwi pacjentom poniżej 16. roku życia mogą wyrazić jego przedstawiciele ustawowi. Zgoda wyrażona przez osobę małoletnią nie upoważnia lekarza do leczenia składnikami krwi. Jeżeli oboje przedstawiciele ustawowi osoby małoletniej nie wyrażają zgody na przetoczenie lub nie są jedno-myślni w wyrażeniu zgody, lekarz ma prawo przetoczyć składnik krwi dopiero po uzyskaniu zezwolenia sądu opiekuńczego. Jeśli jednak stan zdrowia pacjenta nie pozwala na oczekiwanie na decyzję sądu, lekarz ma prawo przetoczyć składnik krwi bez zezwolenia sądu, ale tylko w sytuacji niecierpiącej zwłoki [2, 5]. O podjęciu decyzji o przetoczeniu składnika krwi z pominięciem zezwolenia sądu opiekuńczego lekarz musi powiadomić przedstawicieli ustawowych pacjenta i sąd opiekuńczy, a także wpisać informację o przetoczeniu bez zgody sądu do dokumentacji medycznej pacjenta.

W sytuacji gdy małoletniemu pacjentowi towarzyszy jeden z opiekunów prawnych, do przetoczenia wystarczy tylko jego zgoda. Nie dotyczy to jednak przypadków, w których odmowa na przetoczenie wynika z przekonań religijnych. Wówczas przetoczenie składnika krwi jest istotne dla pacjenta nie tylko ze względów medycznych, lecz także ma znaczenie w późniejszej jego akceptacji w środowisku danej grupy wyznaniowej. Dlatego ma tu zastosowanie art. 97 §2 ustawy Kodeks rodzinny i opiekuńczy, który mówi, że w sprawach istotnych dla dziecka opiekunowie prawni rozstrzygają wspólnie [3]. Konieczne jest więc uzyskanie zgody obu opiekunów.

341

12.2. Osoby między 16. a 18. rokiem życia

W przypadku pacjentów w wieku od 16 do 18 lat zgodę na przetoczenie składnika krwi musi wyrazić zarówno pacjent, jak i jego przedstawiciel ustawowy. Gdy brak jest zgody którejkolwiek z tych osób, konieczne jest zwrócenie się do sądu opiekuńczego z wnioskiem o wydanie zezwolenia na przetoczenie [3, 5].

12.3. Osoby pełnoletnie

Decyzję o przetoczeniu składnika krwi osobie pełnoletniej, ale nieprzytomnej lekarz może podjąć dopiero po uzyskaniu zezwolenia sądu opiekuńczego [3]. Na decyzję tę nie ma żadnego wpływu stanowisko rodziny chorego, nawet gdy lekarz może wiedzieć lub podejrzewać, że przekonania religijne pacjenta nie pozwalają na przetoczenie składników krwi.

Wiążącym dla lekarza jest brak zgody pacjenta wyrażony przed utratą przytomności w obecności lekarza lub innych osób wykonujących zawód medyczny albo też brak zgody wyrażony wcześniej w formie pisemnej, zawierający wyraźne i jednoznaczne oświadczenie woli pacjenta [4]. Lekarze powinni być przygotowani na stosowanie alternatywnych metod leczenia (środków osoczozastępczych, leków pobudzających erytropoezę lub preparatów mających zdolność odwracalnego wiązania tlenu).

12.4. Preparaty mające zdolność odwracalnego wiązania tlenu

Koloidalne połączenia hemoglobiny (np. krosfumaryl hemoglobiny, rafimer hemoglobiny, glutamer hemoglobiny) oraz fluorokarbonowe substytuty krwi mają zdolność wiązania i przenoszenia tlenu, znajdują się one jednak w fazie badań klinicznych. Tylko w niektórych krajach roztwory fluorokarbonu dopuszczone są do stosowania u pacjentów [1].

Piśmiennictwo

1. Grethlein S.J.: *Blood substitutes*; www.emedicine.medscape.com (data aktualizacji 25.06.2012, data dostępu 26.10.2020).
2. Ustawa z 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz. U. z 2020 r. poz. 514; 567; 1291; 1493).
3. Ustawa z 25 lutego 1964 r. Kodeks rodzinny i opiekuńczy (Dz. U. z 2020 r. poz. 1359).
4. Ustawa z 23 kwietnia 1964 r. Kodeks cywilny (Dz. U. z 2020 r. poz. 1740).
5. Zajdel J.: *Prawa lekarza*. Progress, Łódź 2012.

342

12. Możliwości lekarza w przypadku chorych wymagających przetoczenia składników krwi...

13. Zasady postępowania w masywnym krwotoku

Śmiertelność w wyniku ciężkich urazów stanowi na całym świecie poważny problem społeczny i ekonomiczny. Wynika to z faktu, że obrażenia poniesione w trakcie wypadków stanowią trzecią po chorobach układu krążenia i nowotworowych przyczynę zgonów na świecie. Co ważniejsze, ciężkie urazy są najczęstszą przyczyną zgonów młodych ludzi pomiędzy 5. a 44. rokiem życia [1, 2, 15].

Masywny uraz często jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia, a największa śmiertelność związana z krwotokiem wylającym ten uraz występuje w pierwszych dwóch godzinach. Szanse na przeżycie, a także jakość późniejszego życia zależą od wielu czynników, do których zaliczamy:

- mechanizm urazu;
- rozległość;
- powikłanie masywnym krwotokiem;
- szybkość i sposób udzielenia pierwszej pomocy na miejscu zdarzenia;
- postępowanie w szpitalnym oddziale ratunkowym;
- właściwa stabilizacja hemodynamiczna;
- leczenie koagulopatii;
- szybka kwalifikacja do leczenia operacyjnego i zastosowanie procedur „damage control”.

Masywny krwotok i towarzysząca mu koagulopatia nieuchronnie prowadzą do rozwoju wstrząsu, który jest zespołem objawów będących wynikiem drastycznych zaburzeń perfuzji tkankowej z następowym zmniejszeniem dowozu tlenu na poziomie komórki lub brakiem możliwości ekstrakcji tlenu [27]. Złożone mechanizmy urazu, uszkodzenia naczyń, tkanek i narządów powodują, że we wstrząsie można wyróżnić następujące komponenty [6]:

- hipowolemiczna, związana z utratą objętości krwi krążącej (wstrząs krwotoczny), osocza, płynów ustrojowych;
- kardiogenna, spowodowana tamponadą, stłuczeniem, zawałem serca;
- neurogenna – w wyniku urazu i/lub niedokrwienia rdzenia;
- septyczna.

Niedokrwienie i niedotlenienie prowadzą do kwasicy, a ta skojarzona z hipotermią wchodzi w skład śmiertelnej triady [7]. Działania zmierzające do jak najszybszego opanowania krwawienia oraz właściwej stabilizacji hemodynamicznej wpływają na zmniejszenie śmiertelności w pierwszych godzinach po urazie, jak i w następstwie powikłań odległych [8].

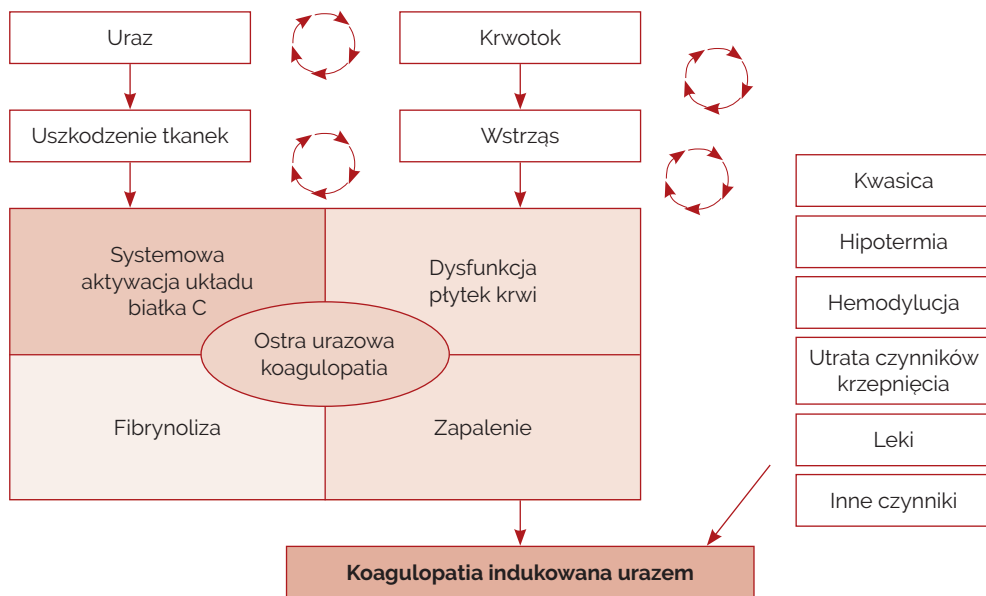
Wśród ofiar ciężkich urazów masywny krwotok jest przyczyną od 30 do 40% wszystkich zgonów [3, 6, 8]. Masywny krwotok definiowany jest jako [9]:

- utrata 1 objętości krwi krążącej i konieczność przetoczenia 10 jednostek koncentratu krwinek czerwonych w ciągu 24 godzin;
- utrata i konieczność uzupełnienia połowy objętości krwi krążącej w ciągu 3 godzin;
- utrata krwi w objętości > 150 ml/min w ciągu 20 minut;
- utrata krwi z szybkością 1,5 ml/kg mc./min.

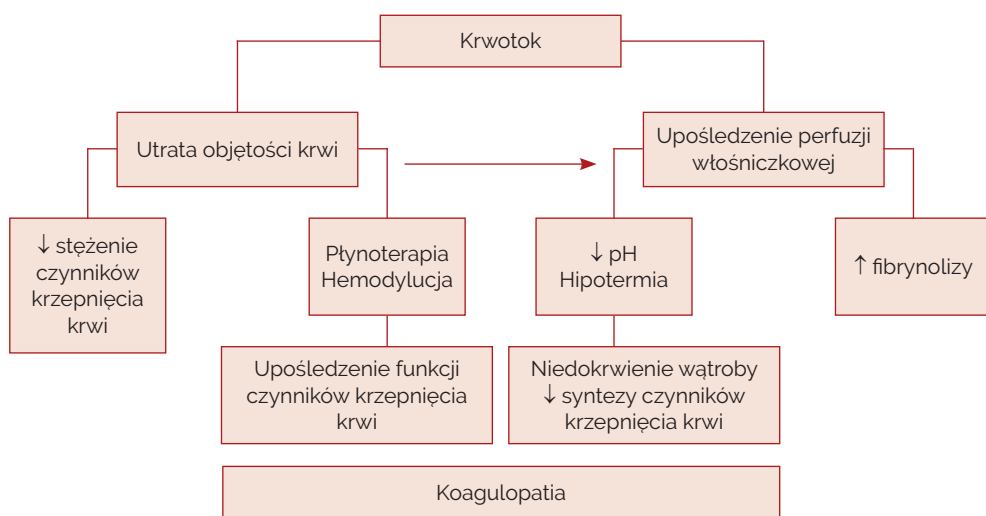
Wszystkie powyższe definicje wskazują na utratę dużej objętości krwi w krótkim czasie. Czynnikiem upływającego czasu w przypadku ostrego krwawienia jest często decydującym o przeżyciu. Aż 50% pacjentów po ciężkich urazach umiera przed upływem 24 godzin. Niekontrolowana masywna utrata krwi powoduje wystąpienie zaburzeń hemodynamicznych, skutkujących niewystarczającą perfuzją ważnych dla życia narządów. Centralizacja krążenia, będąca mechanizmem chroniącym przepływ mózgowy i wieńcowy, zmniejsza jednocześnie krążenie obwodowe, w tym trzewne, wpływając niekorzystnie na równowagę kwasowo-zasadową. Masywny krwotok oraz czas upływający od urazu do wdrożenia leczenia specjalistycznego uruchamiają całą lawinę niekorzystnych zdarzeń, które wzajemnie się nasilają. Obok koagulopatii ze zużycia czynników krzepnięcia i płytek krwi obserwuje się kwasicę, będącą efektem zaburzeń przepływu w mikrokrażeniu, oraz hipotermię, jako skutek wychłodzenia pacjenta. Zarówno kwasica, jak i hipotermia nasilają koagulopatię pokrwotoczną (śmiertelna triada – „krwawiące błędne koło”, przedstawione na rycinie 13.1) [3, 4]. To błędne koło jest dodatkowo rozpędzane przez przetaczanie dużych objętości płynów krwiozastępczych nasilających hipotermię i koagulopatię pokrwotoczną.

Masywny krwotok to najczęstsza przyczyna nabytej koagulopatii z uwagi na zwiększoną utratę, rozcieńczenie oraz zwiększoną konsumpcję i obrót wszystkich czynników biorących udział w hemostazie [10, 11]. Wiąże się z obniżeniem liczby płytek krwi, stężenia fibrynogenu i czynników krzepnięcia krwi. Uszkodzenie tkanek, bez względu na etiologię, powoduje uwolnienie czynnika tkankowego (TF)

oraz odsłonięcie włókien kolagenu w obrębie uszkodzonych naczyń. Oba wymienione składniki niezależnie od siebie prowadzą do aktywacji kaskady krzepnięcia w miejscu uszkodzonego śródbłonka naczyniowego. Mechanizm powstawania zaburzeń krzepnięcia w masywnym krwotoku został przedstawiony na rycinie 13.2.



Rycina 13.1. „Krwawiące błędne koło” – śmiertelna triada.



Rycina 13.2. Mechanizm powstawania zaburzeń krzepnięcia w masywnym krwotoku [17].

Masywny krwotok, niezależnie od etiologii, jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia i wymaga natychmiastowej interwencji [12]. Postępowanie w masywnym krwotoku wymaga interdyscyplinarnej współpracy na każdym etapie leczenia oraz trzymania się jasnych i zrozumiałych procedur resuscytacyjnych, a cele terapii ukierunkowanej na chorego to:

- wstępna resuscytacja;
- ocena i monitorowanie krwawienia oraz jego zatrzymanie;
- zapewnienie wystarczającej perfuzji i oksygenacji tkanek;
- zwalczanie koagulopatii [28];
- leczenie krwotoku [3, 8, 13].

Takie procedury w formie wytycznych postępowania w krwawieniu pourazowym zostały opracowane i opublikowane przez europejskich ekspertów pracujących w ramach Wielospecjalistycznej Grupy Zadaniowej [3, 6, 8]. Zgodnie z tymi wytycznymi trzeba jak najszybciej zdiagnozować i zatrzymać krwotok. Równolegle należy niezwłocznie przetoczyć składniki krwi, ograniczyć przetoczenia płynów krwiozastępczych, opanować hipotermię i kwasicę oraz monitorować układ krzepnięcia krwi [18, 19].

W każdym przypadku ciężkiego krwotoku należy najszybciej, jak to możliwe, uruchomić protokół masywnej transfuzji i wstępnie przetoczyć 4–6 jednostek koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) krwi zgodnej grupowo lub O Rh ujemnej, 4–6 jednostek osocza świeżo mrożonego (FFP) oraz 4–6 jednostek koncentratu krwinek płytkowych lub 1 preparat koncentratu z aferezy. Zaleca się utrzymanie stężenia HGB od 7 do 9 g/dl, przy zwróceniu uwagi, że świeżo mrożone osocze trzeba przetaczać niezwłocznie w dawce 10–15 ml/kg mc., a ewentualne dalsze przetoczenia powinny być uzależnione od koagulogramu i objętości przetoczonych krwinek czerwonych. Liczbę płytek krwi należy utrzymywać powyżej $50 \times 10^9/l$, a w przypadku masywnego krwotoku i/lub urazu głowy powyżej $100 \times 10^9/l$. Zaleca się również przetaczanie koncentratu fibrynogenu lub krioprecypitatu w celu utrzymania stężenia fibrynogenu w osoczu powyżej 2,5 g/l lub w przypadku stwierdzenia cech jego dysfunkcji [23, 24, 25]. Przed zastosowaniem koncentratu fibrynogenu i/lub krioprecypitatu powinno się podawać kwas traneksamowy, aby zapobiegać fibrynolizie. Dawka leku jest zależna od utraty objętości krwi krążącej i objętości przetoczonych składników krwi [14, 16, 20, 21, 22].

346

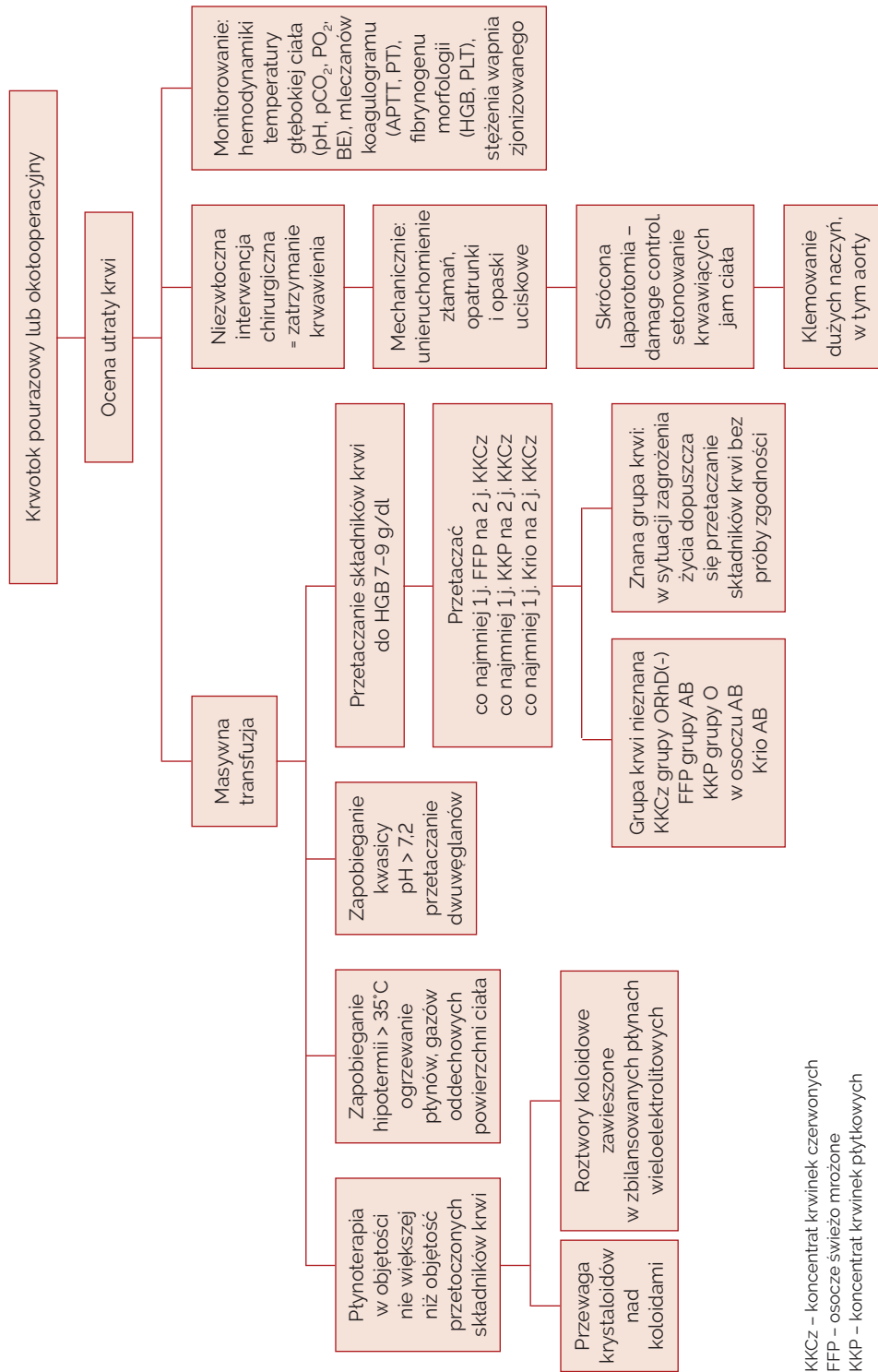
13. Zasady postępowania w masywnym krwotoku

Skuteczne leczenie masywnej utraty krwi zależy od objętości wynaczonej krwi podczas krwotoku, objętości i rodzaju przetaczanych płynów infuzyjnych, przetaczania składników krwi w odpowiedniej proporcji, zapobiegania hipotermii, kwasicy oraz koagulopatii. Wystąpieniu pokrwotocznej koagulopatii sprzyja utrata krwi powyżej 35 ml/kg mc. przy prawidłowym BMI pacjenta lub krótkotrwała, około 60-minutowa utrata 12–15 ml/kg mc. (20% objętości krwi krążącej). Leczenie masywnego krwawienia przetoczeniem koncentratu krwinek czerwonych stwarza ryzyko powstania zaburzeń krzepnięcia przy przetoczeniu więcej niż 5 jednostek wówczas, gdy równocześnie nie podaje się świeżo mrożonego osocza i koncentratu krwinek czerwonych [11].

Zalecenia dotyczące postępowania w masywnej utracie krwi

Zalecenia	Siła dowodu
Czas między urazem a operacją dla chorych wymagających pilnej chirurgicznej kontroli krwawienia powinien być skrócony do minimum	1A
Stopień krwawienia pourazowego powinien być oceniany przy użyciu skali American Collage of Surgeon (ALTS) oraz stratyfikacji odpowiedzi na wstępne postępowanie resuscytacyjne	1C
Stężenie mleczanów w surowicy krwi i poziom BE są czułymi markerami stopnia utraty i nasilenia wstrząsu	1B
Zalecane jest wczesne i powtarzane w odstępach czasu wykonanie rutynowych badań układu krzepnięcia w celu oceny stopnia koagulopatii	1A
U chorych krwawiących stężenie hemoglobiny należy utrzymywać w granicach 7–9 g/dl	1C
Zaleca się systematyczną ocenę stopnia nasilenia koagulopatii	1B
Powinno się przetaczać 2 jednostki koncentratu krwinek czerwonych do 1 jednostki osocza świeżo mrożonego	1B
Przetoczenie FFP powinno być kontynuowane w celu utrzymania czasu APTT i PT < 1,5 × norma	1C
Nie powinno się przetaczać FFP u chorych bez istotnego krwawienia	1B
Powinno się przetaczać koncentrat fibrynogenu lub krioprecypitat u chorych z czynnościowym niedoborem fibrynogenu lub stężeniem fibrynogenu w osoczu niższym niż 1,5–2 g/l	1C
Koncentrat fibrynogenu powinien być przetoczony w dawce 3–4 g; krioprecypitat – w dawce 1 j./10 kg mc. Dawki powtarzalne należy stosować wraz z kontrolą stężenia fibrynogenu	2C
Liczbę płytek krwi u chorych krwawiących należy utrzymać powyżej 50 × 10 ⁹ /l	1C
Proponuje się ocenę funkcji płytek u chorych leczonych terapią przeciwplatekową	2C
rVIIa powinien być stosowany jako postępowanie ostatniego rzutu u aktywnie krwawiących chorych, u których wyczerpano możliwości leczenia konwencjonalnymi metodami	2C

347



Rycina 13.3. Algorytm postępowania w masywnej utracie krwi [6].

13. Zasady postępowania w masywnym krwotoku

Na rycinie 13.3 został przedstawiony algorytm postępowania w masywnej utracie krwi. Schematy postępowania diagnostycznego i leczniczego w resuscytacji hemostazy uwarunkowanej masywnym urazem znajdują się w Addendum str. 367.

Opisy przypadków

Przypadek 1.

Pacjent, lat 23 (wzrost 175 cm, masa ciała 76 kg), został przyjęty do szpitalnego oddziału ratunkowego (SOR) z powodu podejrzenia niestabilnego złamania miednicy w przebiegu urazu komunikacyjnego (motocyklista uderzył w drzewo). Przy przyjęciu pacjent był przytomny, zorientowany. Wydolny krążeniowo i oddechowo. Ciśnienie tętnicze krwi 115/70 mm Hg, tętno 100 uderzeń/min. Pobrano panel badań laboratoryjnych. Z uwagi na stabilny stan hemodynamiczny chorego zakwalifikowano do diagnostyki obrazowej typu „trauma scan” i przetransportowano do pracowni diagnostycznej. W trakcie transportu doszło do nagłego zatrzymania krążenia (NZK), rozpoczęto RKO, uzyskano powrót skutecznej hemodynamicznie akcji serca. Pacjenta zakwalifikowano w trybie natychmiastowym do przezskórnej stabilizacji miednicy typu C-clamp i przetransportowano do sali operacyjnej SOR. Przed rozpoczęciem zabiegu pobrano krew w celu wykonania badania równowagi kwasowo-zasadowej (gazometria), globalnych testów hemostazy metodą ROTEM i podano dożylnie 1 g kwasu traneksamowego (Exacyl). Rozpoczęto dożylny wlew płynu infuzyjnego (OPTYLITE) oraz katecholamin – noradrenalina (Levonor). Po około 5 minutach uzyskano wstępne wyniki badania hemostazy metodą *Point of Care* (ROTEM), w którym stwierdzono fibrylizację oraz znaczny niedobór fibrynogenu. W gazometrii BE –10. Rozpoznano ciężki wstrząs hipowolemiczny. Przetoczono koncentrat fibrynogenu w dawce wstępnej 4 g, kontynuowano płynoterapię i uruchomiono protokół masywnej transfuzji, zamawiając 6 jednostek KKCz, 6 jednostek osocza świeżo mrożonego (FFP) i koncentrat krwinek płytkowych z aferezy (KKP). W badaniach laboratoryjnych stwierdzono znaczną niedokrwistość: erytrocyty 1,4 T/l; hemoglobina 4 g/dl, hematokryt 13,2%, liczba płytek krwi 32 tys./l, liczba leukocytów 12,7 tys./l. Po założeniu stabilizatora zewnętrznego przekazano chorego do oddziału intensywnej terapii w celu stabilizacji hemodynamicznej i hemostatycznej. Zlecono dalsze przetoczenia składników krwi. Utratę krwi oceniono wstępnie na 5 l. Łącznie przetoczono pacjentowi 8 jednostek KKCz, 8 jednostek FFP, 2 preparaty KKP, 8 g fibrynogenu,

349

20 jednostek krioprecypitatu i 1000 jednostek PCC. Po uzyskaniu stabilizacji stanu ogólnego chorego ekstubowano i wydolnego krążeniowo oraz oddechowo przekazano do dalszego leczenia w oddziale ortopedii.

Komentarz

Złamania kości miednicy stanowią około 3% wszystkich uszkodzeń szkieletu i mogą przyjmować charakter od łagodnych do ciężkich, skutkujących zejściem śmiertelnym. Szacuje się, że odsetek zgonów związany z tym typem urazu sięga 10–16% przy złamaniach zamkniętych i 45% w przypadku złamań otwartych. Złamania kości miednicy stanowią przyczynę od 0,4 do 0,8% zgonów w populacji pacjentów, którzy doznali jakiegokolwiek urazu. Wysokoenergetyczne urazy miednicy często przebiegają z uszkodzeniami narządów wewnętrznych, z możliwością wystąpienia zagrażających życiu krwawień, głównie z naczyń żylnych miednicy mniejszej (80–90%). Szacowana utrata objętości krwi krążącej u pacjentów z niestabilnym złamaniem obręczy miednicy może wynosić około 5 l. Chorzy, którzy ulegli masywnemu urazowi ocenianemu w skali ISS powyżej 25 pkt, odpowiedzą głównie fibrynolizą. Dotyczy to przeszło ¼ pacjentów już na miejscu zdarzenia. W grupie z krytycznym urazem, klasyfikowanym powyżej 50 pkt, co druga osoba już w okresie przedszpitalnym ma ciężką koagulopatię, zależną głównie od masywnej fibrynolizy. Podobne zależności wykazano pomiędzy wartością niedoboru zasad przy przyjęciu pacjenta urazowego. Prawie połowa chorych z wartością BE w zakresie od –6 do –8 ma koagulopatię. Ryzyko zaburzeń krzepnięcia rośnie do 80% w przypadku ciężkiej kwasicy z niedoborem zasad > –10. Wszyscy pacjenci urazowi przy przyjęciu powinni mieć oznaczoną liczbę płytek krwi. Obniżenie jej < $100 \times 10^9/l$ wiąże się z nasileniem krwawienia oraz złym rokowaniem co do przeżycia. Zahamowanie fibrynolizy (stosowanie kwasu traneksamowego) i następową substytucją fibrynogenu oraz czynników krzepnięcia wpływają na zmniejszenie stopnia nasilenia koagulopatii. Właściwe postępowanie w pierwszych minutach i godzinach po urazie zgodnie z algorytmem „damage control” oraz zastosowanie odpowiedniego unieruchomienia za pomocą stabilizatora zewnętrznego mają ogromne znaczenie dla dalszego rokowania. Postępowanie takie ma na celu unieruchomienie złamanych fragmentów kości oraz wywołanie efektu tamponady (ucisku) uszkodzonych naczyń. Kompresja naczyń zmniejsza ewentualne krwawienie i obniża ryzyko hemodynamicznej destabilizacji pacjenta.

350

13. Zasady postępowania w masywnym krwotoku

Właściwe postępowanie terapeutyczne i resuscytacja hemostazy umożliwiły stabilizację hemodynamiczną chorego oraz bezpieczne przekazanie do ośrodka ortopedycznego w celu definitywnego zaopatrzenia rusztowania kostnego obręczy miednicy i wyleczenie pacjenta.

Przypadek 2.

Wezwanie ZRM do wypadku (zderzenie czołowe) na drodze krajowej – w lipcu, w godzinach wczesnopopołudniowych. Na miejscu zdarzenia stwierdzono, że w pojeździe na siedzeniu pasażera znajduje się kobieta, lat 35 (wzrost 156 cm, masa ciała 62 kg), w 34. tygodniu ciąży. Pacjentka przytomna, zorientowana, skarżąca się na ból brzucha, szyi oraz mierne krwawienie z dróg rodnych ciemną krwią. Na miejscu zdarzenia ZRM rozpoczął tlenoterapię bierną (maska twarzowa, 6 l/min), założył kołnierz ortopedyczny, pacjentkę przełożono na deskę ortopedyczną. W karetce deskę ortopedyczną zrotowano 30° na stronę lewą, rozpoczęto monitorowanie stanu ogólnego ciężarnej (ciśnienie tętnicze krwi 100/60 mm Hg, czynność serca 100 uderzeń/min, liczba oddechów 20/min) i powiadomiono najbliższy SOR o transporcie pacjentki z podejrzeniem urazowego przedwczesnego oddzielenia łożyska i o konieczności przygotowania sali operacyjnej do pilnego cięcia cesarskiego. Przy przyjęciu chora stabilna hemodynamicznie, ciśnienie tętnicze krwi 90/50 mm Hg, czynność serca 115 uderzeń/min, czynność serca płodu (FHR) 60 uderzeń/min, ciężarna zakwalifikowana w trybie natychmiastowym do cesarskiego cięcia z podejrzeniem przedwczesnego oddzielenia prawidłowo usadowionego łożyska w przebiegu urazu komunikacyjnego, w znieczuleniu ogólnym. Po indukcji znieczulenia, tuż przed nacięciem skóry, podano dożylnie pacjentce 1 g kwasu traneksamowego, 2 g koncentratu fibrynogenu, 500 jednostek PCC i zamówiono 4 jednostki KKCz, 4 jednostki FFP oraz 15 jednostek krioprecypitatu. Rozpoczęto wlew płynu infuzyjnego – zbilansowany krystaloid. Po 3 minutach wydobyto płód żeński o masie 1950 g w stanie ogólnym ciężkim (1 punkt w skali Apgar) i przekazano neonatologom. Stwierdzono całkowicie przedwcześnie oddzielone łożysko. Szacunkowa utrata objętości krwi krążącej przed cesarskim cięciem i w jego trakcie została oszacowana na około 3500 ml. W 50. minucie zabiegu otrzymano zamówione składniki krwiopochodne, które przetoczono chorej. Po zakończeniu cesarskiego cięcia pacjentkę wybudzono, ekstubowano i wydolną krążeniowo oraz oddechowo przekazano do oddziału położniczego w celu monitorowania. W kontrolnych badaniach

351

laboratoryjnych wykonanych w 6. godzinie po zabiegu nie stwierdzono odchyień od stanu prawidłowego.

Komentarz

Krwotok położniczy nadal pozostaje najczęstszą przyczyną zgonów ciężarnych i rodzących. Dane z piśmiennictwa pokazują, że w ciągu pierwszych 4 godzin od momentu wystąpienia krwotoku umiera prawie 88% kobiet. Urazy są natomiast najczęstszą pozapolożniczą przyczyną zgonów ciężarnych i w większości przypadków spowodowane są urazem penetrującym. Można przypuszczać, że w Polsce odsetek kobiet ciężarnych, do których wezwano zespół ratownictwa medycznego z powodu urazu, jest podobny jak w innych krajach europejskich i wynosi 5–7% wszystkich ciężarnych. Epidemiologia urazów jest zbliżona do populacji kobiet w wieku rozrodczym. Największą grupę – ok. 55% wszystkich urazów ciężarnych – stanowią urazy towarzyszące wypadkom komunikacyjnym. Z tej populacji większość pacjentek jest znajdowana w pojeździe. Tylko w 4% przypadków urazom komunikacyjnym ulegają ciężarne, które są pieszymi uczestnikami ruchu drogowego. Uraz pacjentki ciężarnej, powikłany masywnym krwotokiem położniczym z powodu przedwczesnego oddzielenia się łożyska prawidłowo usadowionego, może stanowić szczególne wyzwanie dla zespołu leczącego. Z uwagi na nałożenie się dwóch niekorzystnych czynników etiologicznych masywnej utraty objętości krwi krążącej ryzyko niepomysłnego przebiegu jest bardzo wysokie. Szybkie wdrożenie postępowania objawowego (płynoterapia, tlenoterapia, leki wazokonstrykcyjne i aminy katecholowe) jeszcze w okresie wyrównanego krwotocznego wstrząsu hipowolemicznego zapobiega jego pogłębianiu się. W każdym przypadku ciężkiego krwotoku należy najszybciej, jak to możliwe, zamówić wstępnie 4–6 jednostek koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) jednoimiennych lub O RhD ujemnych, 4–6 jednostek osocza świeżo mrożonego (FFP), 8–10 jednostek krioprecypitatu, a do obwodowego naczynia żylnego wprowadzić przynajmniej dwie do czterech kaniul o rozmiarze 14–16 G, pobrać krew do badań laboratoryjnych i rozpocząć przetaczanie zbilansowanych krystaloidów, a także podać leki antyfibrynolityczne (kwas traneksamowy). W wielu ośrodkach od zamówienia składników krwi do możliwości ich przetoczenia w warunkach sali porodowej i/lub bloku operacyjnego mija nawet 60 minut, co stanowi ogromny czynnik stresu dla zespołu terapeutycznego. Ratowanie hemostazy ma w tych sytuacjach kluczowe znaczenie dla opanowania krwotoku, co umożliwia chirurgowi pracę we względnie „suchym” polu operacyjnym.

352

13. Zasady postępowania w masywnym krwotoku

Ratunkowe zastosowanie koncentratu czynników krzepnięcia i jak najszybsze wdrożenie protokołu masywnej transfuzji umożliwiło w omawianym przypadku opanowanie krwawienia i zakończenie cesarskiego cięcia.

Piśmiennictwo

1. Baksaas-Aasen K., Gall L., Eaglestone S. i wsp.: *TACTIC – implementing Treatment Algorithms for the Correction of Trauma-Induced Coagulopathy: study protocol for a multicentre, randomised controlled trial*. *Trials* 2017; 18(1): 486 (data publikacji online 18.10.2017).
2. Curry N., Foley C., Wong H. i wsp.: *Early fibrinogen concentrate therapy for major haemorrhage in trauma (E-FIT 1): results from a UK multi-centres, randomized, double blind, placebo-controlled pilot trial*. *Crit Care* 2018; 22(1): 164 (data publikacji online 18.10.2017).
3. Da Luz L.T., Nascimento B., Shankarakutty A.K. i wsp.: *Effect of thromboelastography (TEG®) and rotational thromboelastometry (ROTEM®) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review*. *Crit Care* 2014; 18(5): 518 (data publikacji online 27.09.2014).
4. Dzik W.H., Blajchman M.A., Fergusson D. i wsp.: *Clinical review: Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products-Massive transfusion consensus conference 2011: report of the panel*. *Crit Care* 2011; 15(6): 242.
5. Estebarez-Santamaria C., Palmar-Santos A.M., Pedraz-Marcos A.: *Massive transfusion triggers in severe trauma: Scoping review*. *Rev Lat Am Enfermagem* 2018; 26: e3102 (data publikacji online 29.11.2018).
6. Hunt H., Stanworth S., Curry N. i wsp.: *Thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) for trauma induced coagulopathy in adult trauma patients with bleeding*. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015(2): CD010438 (data publikacji online 16.02.2015).
7. Ishikura H., Kitamura T.: *Trauma-induced coagulopathy and critical bleeding: the role of plasma and platelet transfusion*. *J Intensive Care* 2017; 5: 2.
8. Kolev K., Longstaff C.: *Bleeding related to disturbed fibrinolysis*. *Br J Haematol* 2016; 175(1): 12–23.
9. Kuo S.C., Kuo P.J., Hsu S.Y. i wsp.: *The use of the reverse shock index to identify high-risk trauma patients in addition to the criteria for trauma team activation: a cross-sectional study based on a trauma registry system*. *BMJ Open* 2016; 6(6): e011072 (data publikacji online 21.06.2016).
10. Maegele M., Gu Z.T., Huang Q.B. i wsp.: *Updated concepts on the pathophysiology and the clinical management of trauma hemorrhage and coagulopathy*. *Chin J Traumatol* 2017; 20(3): 125–132.
11. Meißner A., Schlenke P.: *Massive Bleeding and Massive Transfusion*. *Transfus Med Hemother* 2012; 39(2): 73–84.

12. Mengoli C., Franchini M., Marano G. i wsp.: *The use of fibrinogen concentrate for the management of trauma-related bleeding: a systematic review and meta-analysis*. Blood Transfus 2017; 15(4): 318–324.
13. Nowacka E.: *Zaburzenia krzepnięcia krwi dla anestezjologów*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2014.
14. Pabinger I., Fries D., Schöchl H. i wsp.: *Tranexamic acid for treatment and prophylaxis of bleeding and hyperfibrinolysis*. Wien Klin Wochenschr 2017; 129(9–10): 303–316.
15. Peng J., Wheeler K., Shi J. i wsp.: *Trauma with Injury Severity Score of 75: Are These Unsurvivable Injuries?* PLoS One 2015; 10(7): e0134821 (data publikacji online 31.07.2015).
16. Polytrauma Guideline Update Group: *Level 3 guideline on the treatment of patients with severe/multiple injuries: AWMF Register-Nr. 012/019*. Eur J Trauma Emerg Surg 2018; 44(Suppl 1): 3–271.
17. Poole D., Cortegiani A., Chierigato A. i wsp.: *Blood Component Therapy and Coagulopathy in Trauma: A Systematic Review of the Literature from the Trauma Update Group*. PLoS One 2016; 11(10): e0164090 (data publikacji online 3.10.2016).
18. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V. i wsp.: *The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition*. Crit Care 2016; 20: 100 (data publikacji online 12.04.2016).
19. Schlimp C.J., Ponschab M., Voelckel W. i wsp.: *Fibrinogen levels in trauma patients during the first seven days after fibrinogen concentrate therapy: a retrospective study*. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2016; 24: 29 (data publikacji online 12.03.2016).
20. Spahn D.R., Bouillon B., Cerny V. i wsp.: *The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition*. Crit Care 2019; 23(1): 98 (data publikacji online 27.03.2019).
21. Stawicki S.P.: *Trends in nonoperative management of traumatic injuries – A synopsis*. Int J Crit Illn Inj Sci 2017; 7(1): 38–57.
22. Taylor J.R. 3rd, Fox E.E., Holcomb J.B. i wsp.: *The hyperfibrinolytic phenotype is the most lethal and resource intense presentation of fibrinolysis in massive transfusion patients*. J Trauma Acute Care Surg 2018; 84(1): 25–30.
23. Thorn S., Güting H., Maegele M. i wsp.: *Early Identification of Acute Traumatic Coagulopathy Using Clinical Prediction Tools: A Systematic Review*. Medicina (Kaunas) 2019; 55(10): 653 (data publikacji online 28.09.2019).
24. Tisherman S.A.: *Is fibrinogen the answer to coagulopathy after massive transfusions?* Crit Care 2010; 14(3): 154.

354

13. Zasady postępowania w masywnym krwotoku

25. Vernon T., Morgan M., Morrison C.: *Bad blood: A coagulopathy associated with trauma and massive transfusion review*. *Acute Med Surg* 2019; 6(3): 215–222 (data publikacji online 27.03.2019).
26. Walsh M., Fritz S., Hake D. i wsp.: *Targeted Thromboelastographic (TEG) Blood Component and Pharmacologic Hemostatic Therapy in Traumatic and Acquired Coagulopathy*. *Cur Drug Targets* 2016; 17(8): 954–970.
27. White N.J., Ward K.R., Pati S. i wsp.: *Hemorrhagic blood failure: Oxygen debt, coagulopathy, and endothelial damage*. *J Trauma Acute Care Surg* 2017; 82(6S Suppl 1): S41–S49.
28. Winearls J., Wullschleger M., Wake E. i wsp.: *Fibrinogen Early In Severe Trauma study (FEISTY): study protocol for a randomized controlled trial*. *Trials* 2017; 18(1): 241 (data publikacji online 26.05.2017).



Addendum

I. Zasady rejestrowania przypadków transfuzji niezgodnych krwinek czerwonych

1. Decyzje o przetaczaniu KKCz pacjentom, dla których nie można szybko lub w ogóle dobrać zgodnej krwi, należą do bardzo poważnych. Zawsze są indywidualne i trudno ująć je w ogólną procedurę postępowania. Należy wnikliwie rozważyć korzyści wynikające z niezgodnego przetoczenia w stosunku do ryzyka i możliwych powikłań. Ważne są informacje na temat potencjalnych reakcji przeciwciał o danej swoistości, jednak w przypadku przeciwciał skierowanych do powszechnego antygeny, znanych jako mało aktywne, czasem trudno wykluczyć inne ich zachowanie lub jednoczesną, maskowaną obecność dodatkowych przeciwciał wywołujących nasiloną hemolizę.
2. Informacje o skutkach niezgodnych przetoczeń powinny być ściśle rejestrowane w kraju i przekazywane w postaci rocznego podsumowania do ISBT. Chodzi o to, by zbierać doświadczenia na temat skutków transfuzji niezgodnej krwi i warunków, w jakich została przeprowadzona. Pacjenta należy obserwować podczas przetaczania oraz przez kolejne godziny i dni po transfuzji, by zarejestrować ewentualną wczesną lub opóźnioną reakcję hemolityczną. Na stronie internetowej ISBT (www.isbtweb.org), w zakładce Rare Donors (*Documents*), znajduje się gotowy formularz, który trzeba wypełnić [*Outcome of Incompatible Transfusion: Case Study Report (Rare blood not available)*]. Jego poszczególne rubryki wskazują, jakie badania laboratoryjne należy wykonywać i jakie dane kliniczne brać pod uwagę. Mogą być one pomocne dla wszystkich transfuzjologów i pozostałych lekarzy, gdy znajdą się oni w sytuacji koniecznego przetoczenia niezgodnej jednostki KKCz.
3. Czasem rozważa się zastosowanie substytutów hemoglobiny.
4. W przypadku podania krwinek czerwonych niezgodnych (najslabiej reagujących, heterozygotycznych) w celu zmniejszenia hemolizy podaje się kortykosteroidy i dożylnie immunoglobuliny (IVIG) blokujące wytwarzanie przeciwciał [22]. W ostatnich latach zaleca się zastosowanie ekulizumabu, szczególnie po podaniu krwi niezgodnej w układzie grupowym ABO. Jest to przeciwciało monoklonalne, które wiąże się ze składnikiem C5 dopełniacza i uniemożliwia jego rozkład na

357

C5a i C5b. Wiadomo, że przeciwciała anty-A i anty-B wywołują hemolizę wewnątrznaczyniową poprzez tworzenie na krwinkach tzw. kompleksu ataku na błonę C5b-C9 (*Membrane Attack Complex*, MAC), „dziurawienie” jej i uwalnianie hemoglobiny. Jednocześnie powstający składnik C5a powoduje uwalnianie cytokin z monocytów oraz zmiany oksydacyjne w monocytach i neutrofilach, w konsekwencji prowadzące do uwalniania histaminy i reakcji anafilaktycznej. Ekulizumab blokuje takie dramatyczne skutki przetoczenia niezgodnej krwi, ale powinien być podany najszybciej, jak to jest możliwe. Jego działanie może być przedłużane na kilka tygodni, podczas których krwinki pozostają w krążeniu i pełnią swoje funkcje.

5. Trzeba brać pod uwagę możliwe niepożądane skutki powyższych działań leczniczych:
 - a. w przypadku IVIG wyjątkowo może zdarzyć się dodatkowa reakcja hemolityczna (immunoglobuliny są produkowane z pulowanego osocza i zawierają aloprzeciwciała z układu ABO, a nawet przeciwciała odpornościowe);
 - b. ekulizumab, zmniejszając działanie układu dopełniacza, zwiększa ryzyko zakażeń, w tym *Neisseria meningitidis* (czasem rozważa się profilaktyczną antybiotykoterapię).
6. W ok. 20 krajach z trzech kontynentów, w których działają narodowe rejestry i prowadzi się ewidencję niezgodnych transfuzji, liczby takich przetoczeń odnotowane w ciągu trzech lat wynosiły od 1 do 9 przypadków, w większości krajów nie było ich wcale lub był 1.

II. Rejestry dawców krwinek czerwonych o bardzo rzadkich fenotypach, w tym ujemnych pod względem antygenów powszechnych

Aby móc przetaczać krwinki czerwone wyjątkowych, bardzo rzadkich dawców, konieczne jest tworzenie ich rejestrów na poziomie danego kraju oraz uczestniczenie w rejestrze międzynarodowym [11, 14]. W latach 60. w Wielkiej Brytanii powstała idea stworzenia rejestru i w 1968 roku pierwszy raz rozesłano Międzynarodowy Panel Rzadkich Dawców – IRDP (*International Rare Donor Panel*) do uczestników programu tworzenia panelu. Składał się on z 300 dawców pochodzących z 10 krajów. Po 50 latach obejmuje ponad 8000 dawców z 27 krajów. Współpraca międzynarodowa jest konieczna, ponieważ niektóre antygeny występują z różną częstością w poszczególnych krajach oraz regionach świata. Na przykład fenotyp Vel- występuje częściej w Szwecji (1/1700 dawców) niż w innych krajach (1/4000 dawców). U Finów, podobnie jak u Polinezyjczyków oraz Japończyków, występuje fenotyp Jk(a-b-),

358

Addendum

w Afryce mieszkają osoby U- i Js(b-), a w Azji oraz Ameryce Południowej Di(b-) itd. Bardzo częsty w rasie kaukaskiej fenotyp RhD ujemny (15–18%) w Azji Wschodniej jest bardzo rzadki (1%). Istnieją też fenotypy jednakowo rzadkie we wszystkich krajach, np. Rh_{null} i K₀.

III. Konieczność organizacji narodowych rejestrów rzadkich dawców krwinek czerwonych

1. W różnych krajach założenia organizacyjne rejestrów są odmienne. W jednych rejestrach częstość występowania określonego fenotypu 1/100 jest uznawana za rzadką, w innych jest to 1/5000. Niektórzy uwzględniają wyłącznie dawców bez antygeny powszechnego, inni także dawców bez jednocześnie nieobecnych kilku dosyć częstych antygenów.
2. W kraju może być zorganizowane jedno narodowe referencyjne laboratorium lub może istnieć kilka takich laboratoriów. Prowadzi się w nich badania fenotypowe, genotypowe i rodzinne.
3. Kluczowa jest możliwość wykonywania testów genetycznych, ponieważ w przypadku niektórych antygenów brak jest przeciwciał do oznaczania serologicznego, a badania na poziomie DNA są z roku na rok coraz tańsze. Dodatkowo genotypowaniem można objąć duże grupy dawców i znaleźć rzadkie fenotypy wśród osób, które nie wytworzyły aloprzeciwciał i nie wiedzą, że są dawcami wyjątkowymi i poszukiwanymi. Niestety badania genetyczne też mają ograniczenia i czasem są niejednoznaczne, gdyż za ten sam fenotyp mogą odpowiadać różne polimorfizmy nukleotydów, szczególnie w różnych częściach świata.
4. Bardzo ważne, w każdym przypadku wykrycia rzadkiego dawcy krwi, jest przeprowadzenie szerokich badań rodzinnych, które z dużym prawdopodobieństwem powiększą listę rejestru.
5. Zarejestrowani dawcy oddają krew i jednostki KKCz mrozi się. Pozostają one zamrożone przez 10 lat lub dłużej¹. Krew jest dostępna, jednak – z uwagi na miejsce

¹ Jak wspomniano wcześniej, różne kraje mają różne regulacje dotyczące narodowego programu rzadkich dawców krwi, jeśli chodzi o jej dobór, jak i przechowywanie. Ważne doświadczenia w tym względzie od 1980 roku do roku 2009 przedstawił Narodowy Instytut Przetaczania Krwi we Francji. Za rzadki uznaje się w tym kraju fenotyp występujący rzadziej niż u 4 na 1000 osób (< 1 na 250). Krwinki były mrożone metodą Cohna z użyciem glicerolu i przechowywane w temperaturze od –65°C do –90°C. Bank przechowuje ponad 5500 jednostek KKCz od ponad 1600 dawców i wydaje do przetoczenia rocznie ok. 140–160 jednostek. Zgodnie z zaleceniami Technical Manual AABB w Ameryce Północnej uznawano dziesięcioletni okres przydatności mrożonych krwinek, podczas gdy nie było europejskich rekomendacji dotyczących tego okresu. We Francji między rokiem 1994 a 2007 przetoczono 118 jednostek

pobytu biorcy – jej dostarczanie może być trudnym przedsięwzięciem logistycznym. W zależności od procedur przetoczenie musi się odbyć w ciągu 24 godzin lub do 7 dni po rozmrożeniu.

6. Dawcy deklarują też gotowość do oddania krwi na wezwanie. Uzyskuje się świeży KKCz, ale może on być przetoczony zazwyczaj po 1–2 dobach, gdy zostaną wykonane wszystkie wymagane badania.

IV. Rejestr międzynarodowy

Problemy rzadkich dawców krwi omawia się na roboczych spotkaniach ISBT, którym patronuje Światowa Organizacja Zdrowia (WHO). Przedstawiciele uczestniczących krajów prezentują swoje możliwości oraz potrzeby w zakresie rejestru rzadkich dawców. Wypełniają odpowiednie formularze, w których informują o definicji rzadkiego dawcy w swoim kraju (częstość występowania: 1/100, 1/250, 1/1000 itp.), o bieżącej liczbie aktywnych rzadkich dawców, o nowych dawcach w ostatnich np. trzech latach, o liczbie zamrożonych jednostek KKCz, liczbie wydanych jednostek w danych latach, a także o liczbie transfuzji niezgodnego KKCz. Podają fenotypy, które w danym kraju najtrudniej uzyskać. Przykład IRDP opublikowanego w 2016 roku w *Vox Sanguinis* przedstawia poniższa tabela.

360

przechowywanych dłużej niż 10 lat (6%), w tym 8 (0,4%) przechowywanych od 20 do 24 lat [14]. Wszystkie transfuze były bardzo uważnie monitorowane. Przyniosły pozytywne rezultaty i nie stwierdzono negatywnych konsekwencji. Te informacje warto brać pod uwagę, tworząc bank rzadkich krwinek w Polsce; trzeba też pamiętać o metodach mrożenia i rozmrażania jednostek KKCz, wykonywania odpowiednich badań krwi i pacjentów. Ustalenie ostatecznego terminu przydatności pozostaje sprawą otwartą, gdyż chodzi zarówno o jakość krwinek, jak i o zmieniające się wymagania dotyczące czynników zakaźnych przenoszonych przez krew.

Addendum

Tabela A1. Przykładowa lista rzadkich dawców krwi w międzynarodowym rejestrze

Fenotyp	Liczba dawców	Fenotyp	Liczba dawców
O _h	87	I -	118
CDE/CDE	16	Yt(a-)	323
CdE/CdE	0	SC: 1	8
C ^{WD} D-/C ^{WD} D-	1	Co(a-b+)	351
-D-/-D-	113	Co(a-b-)	3
Rh _{null}	12	Vel-	321
RH: -51	23	Ge-	44
RH: -46	3	Lan-	40
LW(a-b+)	33	Lan ^{var}	34
LW(a-b-)	1	Gy(a-)	15
S-s-U-	363	Hy-	10
S-s-U ^{var}	65	Jo(a-)	1
pp	86	At(a-)	6
P ^k	12	Jr(a-)	1055
Lu(a+b-)	801	In(b-)	6
Lu(a-b-)	300	Tc(a-)	0
Kp(a+b-)	254	Cr(a-)	4
Js(a+b-)	214	Er(a-)	3
K ₀	92	Ok(a-)	7
K: -11	4	JMH-	7
Fy(a-b-)	1709	En(a-)	3
Jk(a-b-)	127	McLeod	5
Di(b-)	1025		

Tabela A2. Obrażenia wielonarządowe – szacunkowa utrata objętości krwi krążącej

Lokalizacja obrażenia	Szacunkowa utrata objętości krwi krążącej
Płuco	1000 ml na każdą stronę
Ramię	800 ml
Wątroba	2000 ml
Śledziona	2000 ml
Przedramię	400 ml
Miednica	5000 ml
Udo	2500 ml
Podudzie	1000 ml

361

Addendum

Tabela A3. Odsetek śmiertelności i stopień nasilenia wstrząsu krwotocznego w zależności od niedoboru zasad (BE)

Stopień nasilenia wstrząsu	Wartość BE (mEq/l)	Śmiertelność
Łagodny	< 6	11%
Umiarkowany	6–9	23%
Ciężki	10–15	44%
	16–20	53%
	> 20	70%

Tabela A4. Klasyfikacja stopnia utraty objętości krwi krążącej – skala ALTS

Objawy	Utrata objętości krwi krążącej			
	I stopień	II stopień (łagodny)	III stopień (umiarkowany)	IV stopień (ciężki)
	< 15%	15–30%	31–40%	> 40%
Skóra	Bez zmian	Błada, zimna, wilgotna	Błada, zimna, wilgotna	Błada, zimna, sinica obwodowa
Świadomość	Bez zmian	Niepokój	Pobudzenie, splątanie	Zaburzenia świadomości
RR skurcz	=	= lub ↓	↓↓	↓↓↓
RR rozkurcz	=	= lub ↓	↓↓	↓↓↓
Czynność serca	< 100	100–120	120–140	> 140
SpO ₂	=	94–96%	~90%	< 90%
Powrót włośniczkowy	=	2–5 s	> 5 s	
Diureza	> 30 ml/h	20–30 ml/h	10–20 ml/h	< 10 ml/h
OCŻ	=	↓	↓↓	↓↓↓
PAWP	=	10–12 mm Hg	5–10 mm Hg	< 5 mm Hg
Va-vO ₂	=	= lub ↓	↓↓	↓↓↓
Kwas mlekowy	=	1–2 mmol/l	2–5 mmol/l	> 5 mmol/l
Tc _{tr} – Tobw	=	=	> 2°C	

Tabela A5. Utrata objętości krwi krążącej w zależności od masy ciała

Masa ciała (kg)	Objętość krwi krążącej (ml) (70 ml/kg mc)	Utrata objętości (ml)								
		20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%	55%	60%
40	2800	560	700	840	980	1120	1260	1400	1540	1680
45	3150	630	787,5	945	1102,5	1260	1417,5	1575	1732,5	1890
50	3500	700	875	1050	1225	1400	1575	1750	1925	2100
55	3850	770	962,5	1155	1347,5	1540	1732,5	1925	2117,5	2310
60	4200	840	1050	1260	1470	1680	1890	2100	2310	2520
65	4550	910	1137,5	1365	1592	1820		2275		2730
70	4900	980	1225	1470	1715	1960	2205	2450	2695	2940
75	5250	1050	1312,5	1575	1837,5	2100		2625	2887,5	3150
80	5600	1120	1400	1680	1960	2240	2520	2800	3080	3360
85	5950	1190	1487,5	1785		2380	2677,5	2975	3272	3570
90	6300	1260	1575	1890	2205	2520	2835	3150	3465	3780
95	6650	1330	1662,5	1995	2327,5	2660		3325	3357	3990
100	7000	1400	1750	2100	2450	2800	3150	3500	3850	4200
105	7350	1470	1837,5	2205		2940		3675		4410
110	7700	1540	1925	2310	2695	3080	3465	3850	4235	4620
115	8050	1610		2415	2817,5	3220		4025	4427,5	4830
120	8400	1680	2100	2520	2940	3360	3780	4200	4620	5040

PREDYKCJA MASYWNEGO PRZETOCZENIA I KOAGULOPATII U CHORYCH Z OBRAŻENIAMI WIELONARZĄDOWYMI

SKALA ABC (The Assessment of Blood Consumption Score)

Oceniany parametr	Wartość (pkt)
Uraz penetrujący	1
Pozytywny FAST	1
Ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg	1
Czynność serca > 120/min	1
Suma	0–4
Predykcja masywnej transfuzji	2

SKALA ETS (The Emergency Room Transfusion Score) – KONIECZNOŚĆ PRZETOCZENIA W IP/SOR

Oceniany parametr	Wartość (pkt)
Wiek 20–60 lat	0,5
Wiek > 60. rż.	1,5
Przyjęcie w trybie pilnym	1
Uraz komunikacyjny	1
Upadek z wysokości > 3 m	1
Ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg	2,5
Ciśnienie skurczowe 90–120 mm Hg	1,5
Uszkodzenie pierścienia miednicy	1,5
Wolny płyn w jamie otrzewnej	2
Suma	0–9
Predykcja masywnej transfuzji	4

364

Addendum

SKALA RAINERA

Oceniany parametr	Wartość (pkt)
Ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg	3
GCS ≤ 8	1
Czynność serca > 120/min	1
Uszkodzenie pierścienia miednicy	1
Pozytywny CT lub FAST	2
BE > 5	1
HGB ≤ 7 g/dl	10
HGB 7–10 g/dl	1
Suma	0–10
Predykcja masywnej transfuzji	6

SKALA TASH (Trauma-Associated Severe Hemorrhage Score) – KONIECZNOŚĆ PRZETOCZENIA

Oceniany parametr	Wartość (pkt)
HGB < 7 g/dl	8
HGB < 9 g/dl	6
HGB < 10 g/dl	4
HGB < 11 g/dl	3
HGB < 12 g/dl	2
BE < 10	4
BE < 6	3
BE < 2	1
Czynność serca > 120/min	2
Wolny płyn w jamie otrzewnowej	3
Niestabilne złamanie miednicy	6
Złamanie kości udowej	3
Płeć męska	1
Suma	0–28
Predykcja masywnej transfuzji	15

365

Addendum

SKALA TBSS (The Traumatic Bleeding Severity Score) – OCENA STOPNIA NASILENIA KRWOTOKU URAZOWEGO

Oceniany parametr	Wartość (pkt)
Wiek > 60. rż.	6
Wiek < 60. rż.	0
Ciśnienie skurczowe po podaniu 1000 ml krystaloidu > 110 mm Hg	0
Ciśnienie skurczowe po podaniu 1000 ml krystaloidu 100–110 mm Hg	4
Ciśnienie skurczowe po podaniu 1000 ml krystaloidu 90–100 mm Hg	8
Ciśnienie skurczowe po podaniu 1000 ml krystaloidu < 90 mm Hg	12
Pozytywny FAST na każdy region	3
Mleczany < 2,5 mg/dl	0
Mleczany 2,5–5 mg/dl	4
Mleczany 5–7,5 mg/dl	8
Mleczany > 7,5 mg/dl	12
Złamanie miednicy typu A	3
Złamanie miednicy typu B	6
Złamanie miednicy typu C	9
Suma	0–57
Predykcja stopnia nasilenia krwotoku	15

SKALA COAST (The Coagulopathy of Severe Trauma Score) – OCENA STOPNIA NASILENIA CIĘŻKIEJ KOAGULOPATII W NASTĘPSTWIE URAZU

Oceniany parametr	Wartość (pkt)
Zakleszczenie/uwięzienie na miejscu zdarzenia	1
Ciśnienie skurczowe < 100 mm Hg	1
Ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg	2
Temperatura ciała < 35°C	1
Temperatura ciała < 32°C	2
Obrażenia klatki piersiowej	1
Obrażenia jamy brzusznej lub miednicy	1
Suma	0–7
Predykcja koagulopatii	3

366

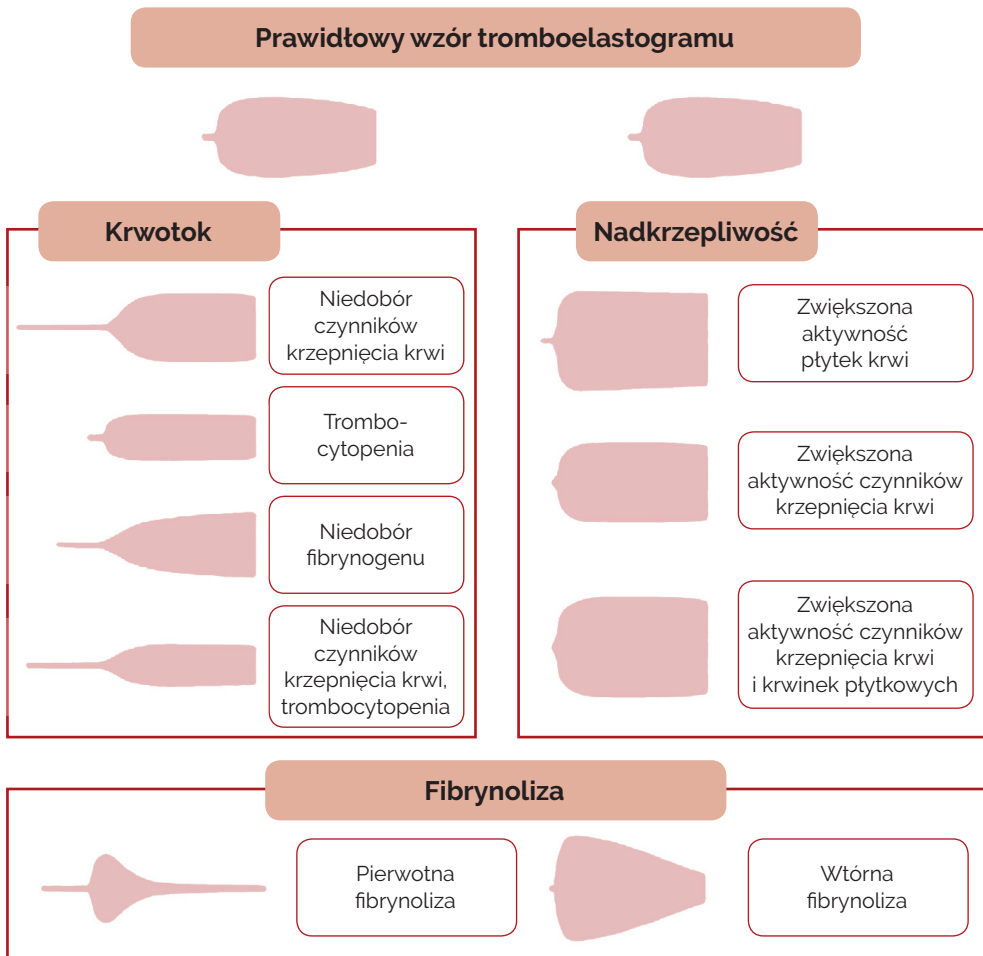
Addendum

SKALA TICCS (The Trauma-Induced Coagulopathy Clinical Score) – OCENA RYZYKA WYSTĄPIENIA KOAGULOPATII UWARUNKOWANEJ URAZEM

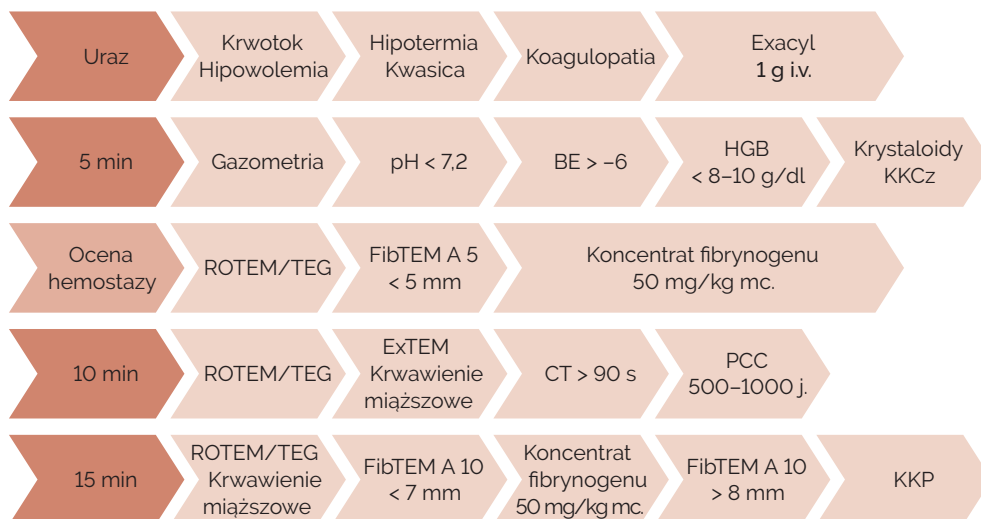
Oceniany parametr	Wartość (pkt)
Przyjęcie do sali resuscytacji	2
Ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg	5
Obrażenia OUN	1
Obrażenia klatki piersiowej	2
Obrażenia jamy brzusznej	2
Obrażenia miednicy	2
Obrażenia wszystkich kończyn	1
Suma	0–18
Predykcja koagulopatii	10

SKALA MTS (The Massive Transfusion Score) – KONIECZNOŚĆ WDROŻENIA PROTOKOŁU MASYWNEJ TRANSFUZJI

Oceniany parametr	Wartość (pkt)
INR > 1,5	1
Ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg	1
HGB < 11 g/dl	1
BE > 6	1
Czynność serca > 120/min	1
Pozytywny FAST	1
Uraz penetrujący	1
Suma	0–7
Predykcja masywnej transfuzji	2



Rycina A4. Przykłady zapisów tromboelastogramów.



KKCz – koncentrat krwinek czerwonych, KKP – koncentrat krwinek płytkowych

Rycina A5. Algorytm szybkiej resuscytacji hemostazy w koagulopatii indukowanej urazem.

370

Addendum