

HEMATOLOGICKÁ PODPŮRNÁ PÉČE, KRVÁČIVÉ A TROMBOTICKÉ KOMPLIKACE, HEMOTERAPIE

MUDr. Ondřej Zapletal, Oddělení dětské hematologie, FN Brno

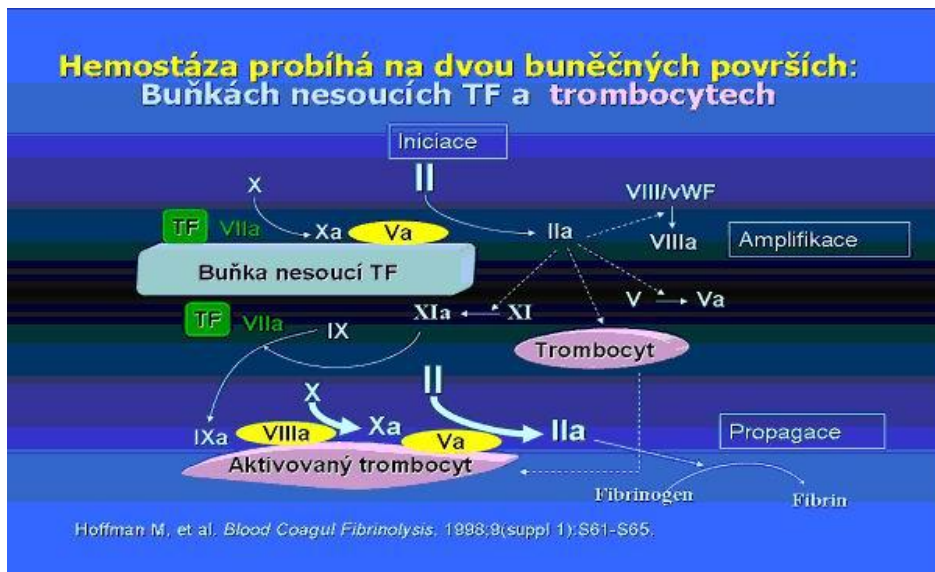


1. Hemostáza a její poruchy
2. Krvácivé komplikace u onkologických pacientů
3. Trombotické komplikace u onkologických pacientů
 - 3.1. CŽK a trombóza
 - 3.2. Zásady správného odběru krve na hemokoagulační vyšetření
4. Hemoterapie
 - 4.1. Hemovigilance
 - 4.2. Transfúzní přípravky
 - 4.3. Erytrocytární přípravky
 - 4.4. Trombocytární přípravky
 - 4.5. Plazma
 - 4.6. Praktické shrnutí
 - 4.7. Krevní deriváty

1. HEMOSTÁZA A JEJÍ PORUCHY

Hemostáza je fyziologický proces vedoucí k zástavě krvácení po poškození cévy. Hemostatickou odpovědí na poškození cévy je vazokonstrikce, vznik primární destičkové zátky a aktivace plasmatického koagulačního systému. Tyto procesy vedou v krátké době k formaci nerozpustné fibrinové sítě. Současně je aktivován systém přirozených inhibitorů krevního srážení, které inaktivují aktivované formy koagulačních faktorů a tím brání rozšíření koagulace mimo místo poranění. Mechanizmy fibrinolýzy pak zajišťují rozpuštění trombu po zhojení cévy.

Hemostatický proces zahajuje fáze **iniciační**, kdy je po porušení endotelu na subendoteliálních strukturách exprimován tkáňový faktor. Ten reaguje s plasmatickými koagulačními faktory (FVIIa) a výsledkem je tvorba malého množství trombinu. V **amplifikační** fázi (amplifikační smyčka) jsou aktivovány i další koagulační faktory (FV, FVIII, FIX, FX) a trombocyty, které adherují a agregují v místě poranění. Vznikají aktivní komplexy koagulačních faktorů, které ve fázi **propagace** zajišťují generaci dostatečného množství trombinu, který štěpí fibrinogen na nerozpustný fibrin. Ten je pak stabilizován FXIII.



Obr. 33 Proces hemostázy

U dětí je schopnost plazmy generovat trombin snižená a zpožděná, u novorozenců až na cca 50%, u kojenců a malých dětí o 25% oproti plazmě dospělých lidí. Navíc je u dětí pozorována i zvýšená inhibice trombinu α -2 makroglobulinem a zřejmě i vyšší antitrombotický potenciál cévní stěny.

Změny v systému krevního srážení u dětských onkologických pacientů mají multifaktoriální etiologii.

Může se na nich podílet:

1. Před začátkem nádorového onemocnění vzniklá (většinou vrozená) porucha krevního srážení.

- ♦ krvácivé stavy (deficit koagulačních faktorů, trombocytopenie či trombocytopenie, porucha cévní stěny, jaterní onemocnění)
- ♦ trombofilní stavy (vrozené deficity přirozených inhibitorů koagulace, mutace koagulačních faktorů, dysfibrinogenemie)
- ♦

2. Základní onemocnění (malignita) přímo nebo nepřímo, a to jak ve smyslu krvácivého tak i trombofilního stavu.

- ♦ krvácivé :
 - ≈ poruchy primární hemostázy: trombocytopenie (infiltrace kostní dřeně hemoblastozou), trombocytopenie (postižení funkce trombocytů při jejich dostatečném počtu)
 - ≈ poruchy produkce koagulačních faktorů při postižení jater tumorem nebo metastázami
 - ≈ invaze tumoru do cév nebo jeho spontánní ruptura
- ♦ trombotické :
 - ≈ aktivace endotelií, vzestup aktivity von Willebrandova faktoru, vzestup aktivity FVIII jako reakce akutní fáze

- ≈ hyperleukocytóza u hemoblastóz
- ≈ porucha hybnosti u pacientů s postižením nervového nebo pohybového aparátu (tumory centrálního nervového systému (CNS), kostní tumory)
- ≈ trombozy při přímém útlaku cév tumorem (nádory ledvin s útlakem renální a dolní duté žíly)
- ♦ smíšené :
 - ≈ exprese tkáňového faktoru a jiných prokoagulačních látek může vést k aktivaci koagulace intravaskulárně (diseminované solidní tumory, leukémie - akutní promyelocytární nebo monocytární leukémie), stav může přecházet do diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC), které vede ke konzumpci koagulačních faktorů a trombocytů a spolu s hyperfibrinolýzou vede ke krvácivému stavu

3. Léčba základního onemocnění.

- ♦ Chirurgická léčba :
 - ≈ trombofilní stavy: zavádění katetrů do cévního systému, aktivace koagulace při operaci, imobilita pacienta po operaci (kostní a CNS tumory)
 - ≈ krvácivé stavy: lokální komplikace v operované oblasti, při větších krevních ztrátách a jejich hrazení dochází k diluční nebo konzumpční koagulopatii
- ♦ Chemoterapie :
 - ≈ nepřímě - trombocytopenie při útlumu krvetvorby
 - ≈ kombinace kortikoidů a L-asparginázy při léčbě akutní lymfoblastické leukémie vede k produkční hypofibrinogenemii a snížení antitrombinu
- ♦ Ostatní podpůrná medikace
 - ≈ možné ovlivnění hemokoagulačního systému na mnoha úrovních

2. KRVÁCIVÉ KOMPLIKACE U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

Jak bylo výše uvedeno, možných příčin krvácivého stavu u onkologického pacienta je celá řada. Většinou se kombinuje postižení při základní diagnóze s následky intenzivní léčby.

Krvácivé komplikace většího rozsahu ohrožují pacienta na životě akutně, mohou ale vést i ke zpoždění protinádorové léčby a tím nepříznivě ovlivnit jeho dlouhodobou prognózu.

Pro minimalizaci následků krvácení je potřeba :

- ♦ neprodlené zhodnocení klinického stavu (identifikace zdroje u lokalizovaného krvácení, monitorace vitálních funkcí, odhad krevních ztrát (pokles hemoglobinu, hematokritu)
- ♦ vyšetření laboratorních parametrů (krevní obraz, koagulační vyšetření (aPTT, PT, TT, Fbg, D-Dimery, aktivita jednotlivých koagulačních faktorů, agregace trombocytů a další speciální vyšetření)
- ♦ zhodnocení stavu, výsledků a zahájení léčby

Léčebné možnosti při krvácení :

Chirurgické ošetření zdroje krvácení je zásadní, tam kde lze zdroj krvácení lokalizovat a ošetřit. To však není u onkologických pacientů vždy možné. Často se setkáváme s difúzním slizničním krvácením například v trávicím traktu.

V **konzervativní terapii** krvácení se standardně podává léčba na bázi substituce chybějící nebo nefunkční složky. Substituujeme chybějící trombocyty, erytrocyty, plazmu s koagulačními faktory v příslušných transfuzních přípravcích. Podáváme krevní deriváty - koncentráty fibrinogenu, antitrombinu, směsi koagulačních faktorů a jiné (viz Hemoterapie). Nespecificky lze podpořit adhezi trombocytů etamsylátem. V některých situacích lze využít i synergního účinku antifibrinolytik. Vitamin K je indikován při jeho nedostatku. Účinný prostředek pro zástavu život ohrožujícího krvácení, které špatně reaguje na standardní terapii je rekombinantní aktivovaný FVII.

Jako **život ohrožující krvácení** označujeme masivní a rychlou krevní ztrátu vedoucí bez intenzivní léčby neodvratně ke smrti. Bývá spojeno s náhradou minimálně jednoho objemu cirkulující krve během maximálně 10 hodin (objem cirkulující krve je asi 70-80 ml/kg t.m.). Často se však jedná o ztráty ještě vyšší. Na patofyziologii život ohrožujícího krvácení se podílí diluční koagulopatie, hypotermie a metabolické změny. Při velkých ztrátách plné krve a masivních převodech erytrocytových koncentrátů a krystaloidů je třeba dbát i na udržení hemostatické funkce krve a dodávat i plazmu a trombocyty.

Lokalizované krvácení:

- ♦ epistaxe – kromě celkové léčby je dostupná i lokální ORL terapie – tamponáda, elektrokaustika, případně embolizace přírodních arterií
- ♦ krvácení do trávicí trubice – nejčastěji při mukozitidě po léčbě. Bývá difúzní, v kterémkoli úseku trávicí trubice, špatně ovlivnitelná lokálně i celkově. Navíc se špatně monitoruje velikost krevních ztrát zejména při krvácení do střev. Kromě výše uvedené substituční a další léčby se podávají i léky působící vazokonstrikčně ve splachnické oblasti
- ♦ hematurie – poškození močového systému tumorem, zánětem, nebo chemoterapií. Celková hemostyptická léčba (opatrnosti je potřeba při podávání antifibrinolytik u renální hematurie pro riziko obstrukce tubulů), a hydratace; ve spolupráci s urologem event. nefrologem
- ♦ gynekologické krvácení – kromě celkové hemostyptické terapie je nezbytné gynekologické vyšetření, lokální ošetření a v některých případech medikamentózní léčba včetně hormonální
- ♦ plicní krvácení - vyžaduje většinou umělou plicní ventilaci spolu s celkovou hemostyptickou terapií

Celkové krvácivé stavy :

- ♦ jaterní postižení – jaterní tumory nebo metastázy, léčba antagonisty vitamínu K, infekční nebo toxická hepatopatie, jaterní GvHD. Léčba substituční: ČZP, koncentráty faktorů II, VII, IX, X; eventuálně rFVIIa
- ♦ DIC – komplikace při těžké sepsi, velké operaci, nebo primárně při diagnóze (akutní promyelocytární nebo monocytární leukémie). Jedná se o nepoměr mezi prokoagulační a antikoagulační aktivitou vedoucí z počátku k hyperkoagulaci a trombotizaci mikrocirkulace a dysfunkcí orgánů trombotizací postižených. Nadměrná aktivita krevního srážení poté vede k vyčerpání a konzumpci všech koagulačních faktorů a trombocytů, což se následně projeví krvácením. Léčba: Terapie základní příčiny, substituce chybějícího (trombocyty, fibrinogen, AT, ČZP), někdy lze v počáteční fázi použít i hepariny

TROMBOTICKÉ KOMPLIKACE U ONKOLOGICKÝ PACIENTŮ

Je známa celá řada trombofilních stavů, které mohou u onkologicky nemocného a léčeného pacienta vést k tromboze. Mohou to být jak vrozené defekty krevního srážení, tak získané stavy způsobené maligním onemocněním a jeho léčbou (v tabulce 5 označeny tučně). Získaná rizika mohou maskovat rizika vrozená.

Nejčastější rizikové faktory (žilní) trombozy v dětském věku	
Získané	Vrozené
Věk: Nezralí novorozenci, adolescenti a dospělí	F V Leiden (G1691A)
Onkologické onemocnění a jeho léčba	F II (G20210A)
Trauma, chirurgický výkon	Hyperhomocysteinemie
Cizí povrchy v cévách (zejména CŽK)	Deficit AT (typ I, II)
Autoimunitní choroby, přítomnost APA, LA	Deficit PC (typ I, II)
Cévní anomálie	Deficit PS
Těžké infekce, sepse	Hyper Lp(a)

Medikace vč. hormonální antikoncepce	Dysfibrinogenemie
---	-------------------

Tab. 5: Nejčastější rizikové faktory trombozy v dětském věku

Trombozy u dětí postihují hlavně hluboký žilní systém. Arteriální trombóza je u dětí vzácná a nejčastěji bývá spojena s katetrizačními výkony nebo jiným poškozením tepny.

Hluboká žilní tromboza se projevuje otokem postižené oblasti, tvorbou kolaterál a možným postižením funkce v oblasti drénované postiženou cévou. Pokud se vyskytne na dolních končetinách, jsou tyto příznaky většinou dobře vyjádřené. V povodí horní duté žíly však může být klinický obraz zprvu méně nápadný, v některých případech i zcela asymptomatický. Hluboká žilní trombóza se může vyskytnout i v mozkových splavech, portální žíle nebo v žilách splanchnické oblasti.

Trombóza může být komplikována plicní embolií (PE), u dětí naštěstí vzácně.

Diagnostika trombozy a PE:

- ♦ klinické známky (otok, zarudnutí, zvýšená žilní kresba, bolestivost, omezení hybnosti či funkce)
- ♦ zobrazovací a funkční vyšetření (UZ Doppler, angiografie, CT, MR angiografie a další)
- ♦ laboratorní vyšetření (krevní obraz, aPTT, PT, Fbg, D-Dimery, fibrin-degradační produkty (FDP) a další)
- ♦ pro diagnostiku plicních embolií (PE) u dětí se doporučuje vyšetření spirálním CT nebo ventilačně perfuzní scintigrafie, na které je patrný výpadek prokrvení embolizované oblasti při zachované ventilaci

Léčba trombozy a PE :

- ♦ režimová opatření – klid na lůžku, elevace končetiny, bandáž končetiny, hydratace pacienta, časná správná rehabilitace k prevenci postflebitického syndromu
- ♦ medikamentózní terapie :
 - ≈ trombolytická při PE nebo rozsáhlé trombotizaci, která je život nebo končetinu ohrožující. Používá se rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu (r-tPA), výhodná je semiselektivní trombolýza katetrem zavedeným k trombu (menší riziko krvácení při nižší dávce r-tPA)
 - ≈ antikoagulační, v současnosti jsou lékem volby nízkomolekulární hepariny (LMWH) podávané v dávce 200-240 IU/kg/d, 2xd s.c. nebo i.v. kontinuálně, dále lze použít nefrakcionovaný heparin. Úvodní léčba trvá dle efektu 10-14 dní, následně je podávána terapie profylaktická po dobu minimálně 3 měsíce. Jejím účelem je zabránit recidivě trombózy. V této následné léčbě lze použít u pacientů, kteří již nejsou intenzivně léčeni antagonisty vitamínu K podávané perorálně
 - ≈ antiagregační k prevenci tepenné trombozy

≈ venotonika a další podpůrné léky

- ♦ chirurgická terapie:

- ≈ chirurgické odstranění sraženiny (trombektomie, embolektomie) se provádí jen vzácně v závažných život nebo končetinu ohrožujících stavech

„Typický“ onkologický pacient intenzivně protinádorově léčený je tedy vystaven značnému riziku vzniku hluboké žilní trombózy – má maligní onemocnění, polymedikaci podávanou pomocí CŽK a opakované útlumy krvetvorby, často komplikované těžkou infekcí. K tomu může být přidružen vrozený trombofilní stav (7-10% populace). Proto se u zvýšeně rizikových pacientů podává preventivní antikoagulační léčba po dobu intenzivní onkologické terapie, většinou LMWH 100-120 IU/kg/d v jedné denní dávce s.c. Zvyklosti na jednotlivých pracovištích se mohou odlišovat.

3.1. CŽK A TROMBÓZA

U dětských onkologických pacientů se nejčastěji setkáváme s trombózou v souvislosti se zavedením CŽK. U novorozenců je trombosa v přímé souvislosti s CŽK až v 80%, u větších dětí cca ve 40%. Cizí povrch CŽK a omezení průtoku krve kolem CŽK lze prokazatelně považovat za jedno ze získaných trombofilních rizik. Pro snížení rizika se používají heparinem potažené CŽK. Možností je i preventivní „miniheparinizace“ za hospitalizace, většinou v dávce 1 IU nefrakcionovaného heparinu (UFH) /kg/hodinu a proplachy CŽK roztokem UFH, většinou v koncentraci 100 IU/ml. I přes tato opatření k trombóze v souvislosti s CŽK může dojít. Lokalizace odpovídá místům, kam se CŽK obvykle zavádí, v povodí horní duté žíly (podklíčková a jugulární žíla), nebo femorální žíly. Lokalizace CŽK v povodí horní duté žíly komplikuje diagnostiku trombózy, neboť oblast není dobře přístupná ultrazvukovému vyšetření a není také možná komprese postižené cévy při vyšetření. Proto je někdy vhodné provést venografii. Léčba s CŽK asociované trombózy závisí na stavu pacienta, u významných klinických projevů lze uvažovat o lokální trombolýze pomocí r-tPA podané přímo do CŽK. Alespoň částečně bývá úspěšná i léčba LMWH podávaná s.c. nebo i.v. do periferní žíly, nebo přímo do CŽK tam, kde je to možné. Při septickém stavu, jehož příčinou je infikovaný trombus asociovaný s CŽK je nutné katetr extrahovat.

Krvácivé a trombotické komplikace se u dětských pacientů vyskytují poměrně často a svou závažností mohou ovlivnit i celkové výsledky léčby. V současné době máme k dispozici účinné postupy k jejich léčbě. Některým stavům se dá poměrně účinně předcházet preventivní léčbou, zejména v oblasti trombózy.

3.2. ZÁSADY SPRÁVNÉHO ODBĚRU KRVE NA HEMOKOAGULAČNÍ VYŠETŘENÍ

Důležitým ukazatelem aktuálního stavu hemokoagulačního systému jsou laboratorní vyšetření. Při krvácivých nebo trombotických stavech jsou to zejména parametry krevního obrazu a hemokoagulační vyšetření. Dle jejich výsledků, klinického stavu a dalších parametrů se řídí léčba. Chceme-li dospět k validním výsledkům, je nutné striktně dodržovat zásady správného odběru. Jako preanalytická fáze je označována doba, než se vzorek dostane do laboratoře. Vlastnímu odběru předchází volba správné zkumavky pro indikovaná vyšetření, její označení, řádné vyplnění žádanky. Na žádanku je třeba uvést i současnou terapii léky, které ovlivňují krevní srážlivost (kumariny, hepariny, prokoagulační léky atd.). Odběr, zejména na hemokoagulační vyšetření, by měl být odebrán z nové venepunkce (u dlouhodobě intenzivně léčených pacientů toto není vždy možné, pak odběr

provést po důkladném proplachu CŽK fyziologickým roztokem). Paži před venepunkcí minimálně zatáhneme, krev neodebíráme z místa kde je poškozen kožní kryt nebo např. hematom. Vzorek krve, který je určen pro hemokoagulační vyšetření odebíráme jako druhý v pořadí přímo do patřičné zkumavky. Pokud je tento odebrán jako první, může tkáňový faktor uvolněný při venepunkci zkreslit výsledek vyšetření; po delším kontaktu jehly s cévním endotelem dochází k aktivaci srážení. Zkumavka musí být naplněna krví po rysku. Poměr mezi krví a antikoagulans je dán přesným výpočtem a jakékoliv jeho nedodržení má za následek zkreslení výsledku vyšetření. Po odběru zkumavku jemně promícháme nejlépe několikerým obrácením. Zásadně netřepeme! Odebraný a řádně označený materiál musí být nejdéle do dvou hodin doručen do příslušné laboratoře (lépe ihned). Laboratoř nemůže zpracovat vzorky, ve kterých se objeví sraženiny, neboť při procesu srážení dochází ke spotřebování koagulačních faktorů. Tím jsou ovlivněny jak krevní obraz (zejména trombocyty), skupinové testy (apTT, PT) tak i stanovení jednotlivých složek (fibrinogen, AT, jednotlivé koagulační faktory, D-Dimery).

Laboratoř garantuje správnost poskytovaných výsledků systémem externích i interních kontrol kvality, ale vstupní materiál k vyšetřením je dodáván z jednotlivých oddělení. Jen vzorky odebrané dle zásad správného odběru přinesou výsledky, které odrážejí skutečný stav pacienta.

HEMOTERAPIE

Hemoterapií se rozumí léčebné podávání přípravků, které obsahují lidskou krev nebo její součásti. Cílem takovéto léčby je ve většině případů nahradit pacientovi chybějící složku krve. Většinou se jedná o přechodné podávání do doby, než pomine daný deficit. U některých vrozených stavů může být potřeba dlouhodobé opakované hemoterapie k prevenci komplikací a zlepšení kvality života pacienta.

Při každé indikaci takovéto léčby je nezbytné dodržovat zásady **účelné hemoterapie**, tedy správné indikace správného přípravku ve správný čas, s posouzením očekávaného přínosu pro pacienta, rizik transfuze a rizik nepodání transfuze. Při rozhodování o podání hemoterapie hrají roli nejen takové faktory, jako aktuální klinický stav pacienta, plánovaný léčebný postup a laboratorní výsledky, ale i další, například dostupnost alternativních postupů (autotransfuze, šetrnější operační techniky, cell-saver, minimalizace krevních ztrát při opakovaných odběrech, léčba erythropoetinem...), doporučení a zvyky na konkrétním pracovišti, dostupnost přípravků a jiné.

4.1. HEMOVIGILANCE

je systém dohledu nad všemi aktivitami v transfuzním řetězci, který je založen na hlášení neočekávaných reakcí u dárců krve a příjemců krevních složek s cílem zvýšit bezpečnost transfuzního procesu. Právě potransfuzní reakce jsou závažnou a potenciálně život ohrožující komplikací podávání složek krve. Týkají se zejména transfuzních přípravků, některé se však mohou vyskytnout i při podání krevních derivátů. Do potransfuzních reakcí řadíme transfuzí přenesené infekce, imunní komplikace, kardiovaskulární a metabolické komplikace transfuze. Viz tabulka 6. Pokud se při nebo po podání krevní složky vyskytne stav, který by mohl být potransfuzní reakcí, je nezbytné, kromě okamžité adekvátní léčby, řádné hlášení reakce a dodání materiálu k dovyšetření a potvrzení (zejména u imunních reakcí) či vyloučení takové nežádoucí reakce. Proto musí být vaky po transfuzi uschovány 24 hodin v ledničce na oddělení. Často je odlišení potransfuzní reakce od jiného chorobného stavu velmi obtížné či téměř nemožné, zejména u závažně nemocných pacientů.

Potransfuzní reakce :

1. Transfuzí přenosné infekce :

- ≈ virové, bakteriální a parazitární infekce: detekce stejného agens u příjemce i v krevním produktu; infekce u příjemce před transfuzí nebyla přítomna

2. Imunní komplikace transfuze :

- ≈ hemolytická reakce **akutní** (do 24 hodin), **pozdní** (až do 28 dnů) – febrilie a eventuálně další příznaky, laboratorní známky hemolýzy; je způsobena hemolýzou podaných erytrocytů protilátkami příjemce – diagnostika pomocí pozitivního přímého antiglobulinového testu a pozitivní zkoušky kompatibility
- ≈ febrilní nehemolytická potransfuzní reakce: febrilie, třesavka, nauzea, zvracení do 4 hod po transfuzi bez jiné příčiny
- ≈ TRALI (akutní poškození plic způsobené transfuzí) : dušnost, bilaterální plicní infiltráty na rtg bez jiné příčiny, prokazujeme pozitivní antigranulocytové protilátky
- ≈ TA-GvHD (s transfuzí asociovaná reakce štěpu proti hostiteli) : horečka, kožní léze, poškození jater, GIT, cytopenie do 6 týdnů po transfuzi bez jiné příčiny (medián nástupu 8 dní po transfuzi), je způsobena reakcí dárcovských lymfocytů proti antigenům příjemce, diagnostikuje se biopsií poškozených orgánů a průkazem chimérismu. Tato vzácná reakce je zatížena mortalitou 75-90%.
- ≈ alergické reakce : erytém, dušnost, stridor, edém, pruritus, urtika do 24 hod po transfuzi
- ≈ anafylaktická reakce : hypotenze (pokles krevního tlaku >30mm Hg) s aspoň jedním z příznaků uvedených u alergické reakce
- ≈ potransfuzní trombocytopenická purpura : trombocytopenie a purpura do 12 dnů po transfuzi, průkaz nálezem antitrombocytárních protilátek u příjemce
- ≈ transfuzí indukovaná AIHA (autoimunní hemolytická anemie), alloimunizace proti antigenům krevních buněk nebo plazmatických bílkovin

3. Kardiovaskulární nebo metabolické komplikace transfuze

- ≈ oběhové přetížení: dušnost tachykardie, zvýšení TK, na rtg plicní edém
- ≈ hyperkalemie při rozpadu erytrocytů
- ≈ hypokalcemie při nadměrném přívodu citrátů z krevního vaku
- ≈ potransfuzní hemosideroza při opakovaných převodech erytrocytů, každá podaná transfuzní jednotka zatíží organismus až 200 mg železa, které organismus není schopen vyloučit, nadměrné ukládání způsobuje poškození orgánů – zejména jater, myokardu, plic a endokrinních žláz
- ≈ hypotenze a hypertenze, hypotermie

Akutní reakce	Obvyklá příčina	Nález
časná hemolytická reakce	protilátky proti erytrocytům (záměna vaku!!!)	febrilie, dušnost, bolesti zad a na hrudi, známky hemolýzy
febrilní nehemolytická reakce	protilátky proti leukocytům, trombocytům	febrilie, třesavka, zimnice, nauzea
alergická reakce, anafylaxe	protilátky proti bílkovinám plazmy, proti IgA	urtika, otoky, pruritus, erytém... + šokový stav
TRALI (akutní poškození plic)	protilátky proti leukocytům, aktivace komplementu	dušnost, nález na rtg
septický šok	bakteriální kontaminace	šokový stav, febrilie
srdeční selhání	objemové přetížení	otoky, dušnost...
srdeční arytmie	citrátová toxicita	EKG...
Pozdní reakce	Obvyklá příčina	Nález
pozdní hemolytická reakce	protilátky proti erytrocytům	anemizace, známky hemolýzy
TA-GvHD	proliferace darovaných lymfocytů	různé poškození orgánů, průkaz chimerismu
přetížení železem	mnohočetné transfuze	poškození orgánů, vysoký ferritin
tromboflebitida	kanylace žíly	lokální nález v místě vpichu

Tab č. 6 Nejčastější potransfuzní reakce

4.2. TRANSFUZNÍ PŘÍPRAVKY (TP)

Jsou připravovány přímo na transfuzních odděleních. Jsou to jednotlivé složky krve získané zpravidla jedním odběrem od jednoho dárce. Příprava kvalitních a bezpečných TP vyžaduje řadu kroků :

1. Posouzení způsobilosti dárce :

Darování krve nebo jejích jednotlivých složek je dobrovolné. Dárce musí splňovat obecná kritéria dárcovství (věk 18-65 let, svéprávnost, dobrý zdravotní stav, zdravotní pojištění, souhlasy s vyšetřením, vedením dokumentace atd.). Způsobilost posuzuje lékař, a to na základě vyplněného dotazníku, klinického a laboratorního vyšetření (správné hodnoty krevního obrazu, případně ještě základní biochemie a vyšetření moči).

2. Vlastní odběr plné krve nebo aferéza složek (plazma a trombocyty) :

Po řádné dezinfekci místa vpichu je z venepunkce odebráno dané množství plné krve (dle hmotnosti pacienta) do jednorázové uzavřené odběrové soupravy pro další zpracování. Při aferéze je TP připraven do vaku přímo při odběru. Současně jsou vždy odebrány vzorky pro vyšetření infekčních markerů (HIV 1/2, HB, HC, syfilis), jaterních testů (ALT), krevní skupiny a antierytrocytárních protilátek.

3. Zpracování plné krve :

V uzavřeném systému vaků je po centrifugaci oddělena do zvláštních vaků plazma, buffy-coat (leukocyty a trombocyty) a erytrocyty. Část TP (minimálně 1%) je použita pro kontrolu kvality. Vše probíhá dle postupů správné výrobní praxe.

4. Uvolnění TP :

Jedná se o uvolnění ke klinickému použití po kontrole výsledků všech předepsaných vyšetření a po ověření, že všechny postupy proběhly správně. Součástí je značení TP štítkem se všemi nezbytnými údaji. Následné úpravy jako např. ozáření jsou označeny dalšími samolepicími štítky. Každý TP má určeny podmínky uchovávání a délku expirace.

Cílem uvedeného postupu je zajistit maximální kvalitu přípravku (kompatibilita, funkčnost, infekční bezpečnost, čistota atd.). Správná dokumentace celého procesu pak umožní identifikaci příjemce každého TP i zpětné dohledání dárce ke každému TP. TP nejsou v ČR v současné době protivirově ošetřeny. Zavádí se protivirové ošetření plazmy metodou solvent detergent. Obecně se TP používají pro substituci chybějící složky krve, se současnou minimální kontaminací ostatními složkami. Nežádoucí je zejména příměs leukocytů, které mohou být zodpovědné za některé komplikace hemoterapie. Jednotlivé TP dělíme dle požadované krevní složky na erytrocytární, tromboctární a plazmu. Leukocytární přípravky jsou používány jen výjimečně (granulocytární koncentráty u agranulocytozy a závažné infekce, dárcovské lymfocytární koncentráty po allogenní transplantaci) a připravovány individuálně pro konkrétního pacienta.

4.3. ERYTROCYTÁRNÍ PŘÍPRAVKY

Jsou získávány z odběru plné krve. Podávají se při léčbě klinicky významné anemie. Cílem není většinou úprava anemie do normálních hodnot, ale pouze do takové míry, kdy již nehrozí akutní komplikace těžké anemie (hypoxické poškození orgánů a další).

Jsou definované tyto druhy erytrocytárních přípravků: erytrocytový koncentrát, erytrocyty resuspendované, erytrocyty resuspendované bez buffy coatu (EBR), erytrocyty deleukotizované (ERD) a erytrocyty promyté (EP). Pro substituci jsou používány nejčastěji EBR a ERD, výjimečně EP (u pacientů s anti IgA protilátkami).

Jedna transfuzní jednotka (TU) má 250-270 ml, hematokrit 0,5-0,7 a obsahuje minimálně 40 g hemoglobinu (hb). Leukocytů je méně než $1,2 \times 10^9$ na TU (EBR) a $< 1 \times 10^6$ /TU u ERD. Deleukotizace

se provádí buď v rámci výroby nebo před vydáním přípravku na transfuzní stanici, a nebo po vydání při podávání u lůžka pacienta. Erytrocytární přípravky jsou uchovávány v lednici při teplotě $4 \pm 2^\circ\text{C}$, maximálně 42 dní. Před vydáním pacientovi se provádí při hledání vhodného vaku zkouška kompatibility na transfuzní stanici. Musí být dodržena kompatibilita v AB0 systému, rovněž v Rh(D) a za jistých okolností i v některých dalších antigenních systémech. Lze také podat transfuzi skupiny 0 Rh(D) negativní (vitální indikace bez křížové zkoušky, s následným ověřením kompatibility). Před podáním se vak nechá 30 min při pokojové teplotě nebo se podává přes ohřívač, do 6 hodin po vydání. Dále se na oddělení provádí kontrola neporušenosti vaku, kontrola dokumentace, ověření krevní skupiny pacienta i TP, předtransfuzní vyšetření pacienta (teplota, krevní tlak, pulz), na začátku transfuze pak tzv. biologický pokus (rychlé podání 10-20 ml přípravku a následně vyčkat min 1-2 minuty zda se neobjeví akutní reakce, pak ještě jednou opakovat). Teprve poté, za stálého sledování pacienta, transfuze během 2-3 hodin vykape. Prázdný vak se uchovává v lednici 24 hod. Předtransfuzní vzorek na test kompatibility se uchovává 7 dní. Po transfuzi se kontroluje opět klinický stav pacienta, teplota, TK, pulz a moč.

4.4. TROMBOCYTÁRNÍ PŘÍPRAVKY

Jsou získávány z aferézy (trombocyty z aferézy TA, trombocyty z aferézy de leukotizované TAD) a nebo z odběru plné krve z buffy coatu TB. Trombocytní přípravky se podávají pacientům s trombocytopenií preventivně nebo při krvácení. U přípravků z buffy coatu se mísí trombocyty 6-8 dárců (jediná výjimka mezi TP, kde nepochází všechen materiál z jednoho odběru od jednoho dárce) tak, aby byl dosažen dostatečný počet trombocytů v transfuzní jednotce.

Jedna TU obsahuje $> 200 \times 10^9$ trombocytů, žádné erytrocyty a $< 1 \times 10^6$ /TU leukocytů u TAD. Trombocytní koncentráty se uchovávají při teplotě $22 \pm 2^\circ\text{C}$ za stálého promíchávání na agitátorech. Expirace je 5 dní, při podání se dodržuje AB0 a pokud možno i Rh(D) kompatibilita. A to i přesto, že antigeny AB0 systému jsou na povrchu trombocytů exprimovány slabě a antigeny Rh(D) se na trombocytech nenacházejí. Po transportu na oddělení je potřeba, po kontrole dokumentace, neporušenosti vaku a vzhledu přípravku, jej ihned aplikovat. Pokud to není možné, musí být trombocytní koncentrát stále promícháván při pokojové teplotě a podán do 6 hodin od vydání. Aplikace pacientovi má být rychlá, vak se nechá volně vykat většinou za 30 minut - 1 hodinu. Podávání přes infuzní pumpu by mohlo mechanicky poškodit transfundované trombocyty.

4.5. PLAZMA (ČERSTVÁ ZMRAŽENÁ PLAZMA (ČZP, FFP))

Je získávána z odběru plné krve (P, 230 ml) nebo z aferézy (PA, 600 ml). Neobsahuje leukocyty ani erytrocyty, pouze malé množství trombocytů ($< 50 \times 10^9$ /TU). Celková bílkovina je > 50 g/l. Obsahuje normální množství albuminu a imunoglobulinů, normální množství stabilních koagulačních faktorů a přirozených inhibitorů koagulace, odpovídající poměrům v plazmě dárce.

Po odběru je rychle zamrazena na teplotu nižší než -30°C a uschována v karanténě. Pro klinické použití je uvolněna až v případě, že stejný dárce přijde po 6 měsících na nový odběr a neobjeví se u něj známky infekčního onemocnění nebo jiná patologie.

ČZP je indikována při nutnosti substituce koagulačních faktorů u pacientů s krvácením nebo preventivně při deficitu koagulačních faktorů, pokud není k dispozici vhodný protivirově ošetřený krevní derivát. Rovněž je ČZP indikována u pacientů s trombotickou trombocytopenickou purpurou k substituci chybějící metaloproteázy ADAMTS-13, při výměnné plazmaferéze a u výměnné transfuze.

Expirace je 2 roky při skladování v teplotě $< -30^{\circ}\text{C}$, při vyšších teplotách pak klesá (pouze 3 dny při teplotě -5 až -18°C). Po rozmražení v 37°C musí být ČZP podána bezprostředně, nejdéle do 6 hodin. Má zachovány minimálně 70% aktivitu labilních koagulačních faktorů (FVIII a FV). ČZP se podává kompatibilní v AB0 systému nebo lze jako "universální" plasmu použít přípravek skupiny AB (neobsahuje anti-A ani anti-B protilátky). Při opakované substituci narůstá riziko oběhového přetížení pacienta a citrátové toxicity (náběrový roztok ACD-A, AB16 nebo CPD obsahuje citráty).

TP jsou pro vybrané pacienty upravovány **deleukotizací**, a to před, při nebo po vydání přípravku. Cílem je snížení rizika přenosu infekce (CMV, EBV, HTLV, priony, parvovirus B19, malárie a další netestované infekce), snížení rizika alloimunizace, TRALI a TA-GvHD. Deleukotizace je indikována u dětí do 1 roku, intrauterinních transfuzí, imunokompromitovaných a polytransfundovaných pacientů, nemocných s perspektivou transplantace kostní dřeně či orgánu, anamnézou febrilních nehemolytických potransfuzních reakcí nebo s pozitivními antileukocytárními protilátkami. Deleukotizace je prováděna přes deleukotizační filtry, což snižuje mírně buněčnost TP. Pokud je deleukotizace prováděna při podání (bed side), může vést k reakci příjemce na cytokiny uvolněné v průběhu deleukotizace do transfundovaného TP.

Ozařování TP dávkou 25-50 Gy má za cíl zahubit reziduální imunokompetentní lymfocyty a tím předejít TA-GvHD. Je indikováno zejména u nemocných s těžkým vrozeným či získaným imunodeficitem (pacient po transplantaci kostní dřeně), u transfuze od příbuzného a u intrauterinní transfuze. TP se ozařuje většinou bezprostředně před vydáním na oddělení.

Jak je řečeno v předchozích odstavcích, dávkování TP se řídí mimo jiné hmotností pacienta. Standardní transfuzní jednotka TP může být pro malé děti příliš objemná. Transfuzní stanice na vyžádání připraví z ERD nebo ČZP vaky „pediatrické“, u ERD do 150 ml a u ČZP kolem 80 ml, ozářené. Vaky TAD se nedělí, lze ale připravit menší z trombocytů z buffy coatu.

Onkologičtí pacienti většinou naplňují kriteria rizikovosti při podávání TP jako imunokompromitovanost, výhled opakovaných transfuzí, perspektiva transplantace a další, proto jsou jim podávány TP deleukotizované a některým i ozářené.

4.6. PRAKTICKÉ SHRNUÍ

1. ERD :

- ♦ uchování v lednici při $T 4\pm 2^{\circ}\text{C}$, před podáním nechat 30 min při pokojové teplotě nebo podat přes ohřívač, do 6 hodin. Kompatibilita v AB0 i Rh(D) systému, před podáním ověření KS, biologický pokus, dávka 10-20 ml/kg t.hm., kape rychlostí 5 ml/kg/hod, většinou ne více než 150 ml/hod, celkový čas podání nemá přesáhnout 4 hod, vak uschovat 24 hod v lednici.
- ♦ Indikace při: anemii, krevních ztrátách. Doporučované hodnoty podání transfuze jsou hemoglobin (hb) <70 g/l a hematokrit $< 0,19$, s možnými odchylkami oběma směry, dle klinického stavu pacienta, projevů anemického syndromu, věku, dynamiky anemizace, atd.

Očekávaný vzestup lze přibližně vypočítat dle vzorce:

$$VZESTUP(g/l) = \frac{PODANÝ HB(g)}{HMOTNOST PACIENTA(kg)} \times \frac{1}{0,07(ml\ krvena\ kg\ hmotnosti)} \quad kde,$$

Podaný HB (g) je obvykle v rozmezí 40-43 g hb na 1 TU

Příklad : pokud 30 kg dítě dostane 1 TU ERD, je očekávaný vzestup hb asi o 20 g/l. (40:30:0,07)

2. TAD :

- ♦ Uchování v pokojové teplotě 22+2°C, za stálého promíchávání, podání ihned. Kompatibilita v AB0 i Rh(D) systému, před podáním kontrola KS, dávka dle tíže trombocytopenie a klinického stavu, 10-20 ml/kg t.hm. u dětí pod 15 kg, u větších 1 a více TU, kape bez infuzní pumpy rychlostí 10-20 ml/kg/hod, tedy 30 minut - 1 hodina, vak uschovat 24 hod v lednici.
- ♦ Indikace při trombocytopenii a současném krvácení, nebo k operačnímu výkonu (velký výkon trombocyty > 100x10⁹/l, malý výkon > 50x10⁹/l, lumbální punkce > 20x10⁹/l), pokud pacient nekrváčí je spodní hranice pro indikaci substituce individuální nejčastěji při hodnotách trombocytů <(5)-10x10⁹/l, u rizikových stavů jako je například leukémie v indukční léčbě či mozkový tumor je spodní hranice samozřejmě vyšší.

Opět lze orientačně vypočítat očekávaný vzestup po podání trombokoncentrátu:

$$VZESTUP = \frac{PODANÉ TROMBOCYTY (X \times 10^9 / l)}{HMOTNOST PACIENTA (kg)} \times \frac{1}{0,07 (ml / krvena kg hmotnosti)} \times 0,67 \quad kde,$$

Podané trombocyty - 1 TU TAD je > 200x10⁹ trombocytů 0,67 - koeficient u pacientů s normální slezinou, při hypersplenismu či konzumpci koeficient klesá pod 0,5

Příklad : pokud 30 kg dítě dostane 1 TU TAD, je očekávaný vzestup trombocytů asi o 60x10⁹/l oproti výchozí hodnotě. (200:30:0,07x0,67). U onkologického polytransfundovaného pacienta je ale většinou vzestup menší.

3. ČZP :

uchování v -30°C, před podáním rozmražení v lázni 37°C, podat do 6 hodin. Kompatibilita v AB0 systému, nebo plazma skupiny AB, před podáním kontrola KS, dávka 10-20 ml/kg t.hm., rychlostí 10-20 ml/kg/hod, tedy asi do 1 hodiny, vak uschovat 24 hod v lednici.

Přípravek	T skladování (°C)	Exspirace	Kompatibilita
ERD, EBR	2-6	42 dní	ABO, Rh
TB, TAD	22-26, stálá agitace	5 dní	ABO, (Rh)

P, PA	< -30	2 roky	ABO
-------	-------	--------	-----

Tab č. 7 Základní charakteristika TP

Postup při podezření na potransfuzní reakci :

Pečlivé vedení dokumentace včetně vitálních funkcí, léčbu řídí lékař, včetně hlášení na transfuzní oddělení. K došetření se posílá zbytek TP (i prázdný vak) s transfuzním setem, vzorek krve pacienta (10 ml srážlivé krve). Jsou vyšetřeny imunohematologicky i mikrobiologicky. Odhalení příčiny potransfuzní reakce je pak důležité pro strategii hemoterapie v budoucnu.

4.7. KREVNÍ DERIVÁTY

Jsou přípravky hromadně vyráběné frakcionací lidské plazmy ve velkých šaržích (od tisíců dárců). Jsou víceúrovňově antivirově ošetřeny, používají se techniky jako nanofiltrace, solvent detergent, tepelné inaktivace a další. Jsou to koncentráty jednotlivých plazmatických proteinů nebo jejich skupin a používají se k substituci u jejich vrozených či získaných deficitů. Mezi krevní deriváty se funkcí řadí i jejich analoga vyráběná rekombinantní technologií na zvířecích tkáňových kulturách (například buňky ovarií čínské křečka) bez přítomnosti lidských proteinů. V současnosti se jedná zejména o deriváty koagulačních faktorů FVIIa, FVIII, FIX, jsou připravovány antitrombin, von Willebrandův faktor (vWF) a fibrinogen.

Lidský albumin, většinou ve formě 20% roztoku, je používán k substituci při hypalbuminemii, má zároveň plazmaexpanzivní účinek. 5% roztok albuminu je izoonkotický a plazmaexpanzivní účinek nemá. Dávkování závisí na hmotnosti pacienta, oběhových parametrech a hladině albuminu.

Imunoglobuliny (Ivlg) slouží k substituci u pacientů s vrozeným či získaným imunodeficitem nebo k imunomodulaci u chorob jako je imunitní trombocytopenická purpura, Guillain-Barré syndrom, Kawasakiho choroba, po allogenní transplantaci kostní dřeně a dalších. Jsou vyráběny různé typy, hlavně přípravky s širokospektrými (protinfekčně) IgG protilátkami. Podává se 0,4-2g/kg t.hm. denně či obden dle stavu (například 1g/kg t.hm. obden 3x či 0,4g/kg t.hm. 5 dní). Poměrně časté jsou reakce při podání (teplota, třesavka, zimnice, nauzea, zarudnutí, urtika, dušnost a další), proto před podáním podáváme jako premedikaci antihistaminikum a antipyretikum, u opakovaných reakcí i kortikoid.

Koncentráty koagulačních faktorů se používají u pacientů s vrozeným či získaným deficitem při krvácení nebo preventivně s cílem krvácení předejít. V současnosti jsou k dispozici koncentráty FVIII pro substituci u hemofiliků A, FIX u pacientů s hemofilií B (oboje včetně rekombinantních derivátů), koncentráty FXI a FXIII pro pacienty s jejich vrozeným deficitem. Koncentráty vWF slouží k léčbě krvácení u pacientů s von Willebrandovou chorobou. Dále jsou vyráběny kombinované přípravky s obsahem faktorů FII, FVII, FIX, FX pro léčbu krvácení u pacientů předávkovaných perorálními antikoagulanty, chorobami jater či deficitem vitamínu K. Pro léčbu hemofiliků s inhibítorem FVIII/FIX je třeba použít preparáty s by-passovou aktivitou, a to buď rFVIIa nebo komplex faktorů FII, FIX, FX, a FVIIa. rFVIIa se dále používá u vrozeného deficitu FVII, získané hemofilie, Glanzmannovy trombastenii a u život ohrožujícího krvácení nezladatelného standardní terapií. Koncentrát fibrinogenu je podáván při vrozené či získané hypofibrinogenemii a dysfibrinogenemii.

Přirozené inhibitory koagulace: je dostupný koncentrát antitrombinu (AT) a proteinu C v aktivované i neaktivované formě. Podávají se při vrozených či získaných deficitech, ale i k ovlivnění sepse.

V péči o dětské pacienty s malignitou se nejčastěji uplatňují KD při korekci koagulopatií, ať už krvácivých stavů nebo při deficitu přirozených inhibitorů koagulace (zejména AT). Dále se často podávají Ivlg a albumin.

Hemoterapie je nedílnou součástí komplexní podpůrné péče o dětského onkologického pacienta, která nemá v současnosti alternativu. Správně indikovaná hemoterapie, se znalostí jejích potenciálních rizik, může mít vliv i na celkovou úspěšnost léčby základního onemocnění.