



Ministerstwo Zdrowia



Wojskowy Instytut Medyczny

Realizator Zadania



NARODOWE CENTRUM KRWI

Koordynator Programu

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

Wydanie II

Publikacja sfinansowana przez ministra zdrowia w ramach programu
„Zapewnienie samowystarczalności Rzeczypospolitej Polskiej
w zakresie krwi, jej składników i produktów krwiopochodnych”.

Warszawa 2014

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

Wydanie II

Publikacja sfinansowana przez ministra zdrowia w ramach programu
„Zapewnienie samowystarczalności Rzeczypospolitej Polskiej
w zakresie krwi, jej składników i produktów krwiopochodnych”.

Warszawa 2014

Opracował Zespół Ekspertów:

Dr hab. n. med. prof. nadzw. Jolanta Korsak – Zakład Transfuzjologii Klinicznej WIM, Warszawa

Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Baranowski – Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej WIM, Warszawa

Prof. dr hab. n. med. Anna Jung – Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej WIM, Warszawa

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Paśnik – Klinika Chirurgii Ogólnej, Okologicznej, Metabolicznej i Torakochirurgii WIM, Warszawa

Prof. dr hab. n. med. Piotr Radziwon – Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa, Białystok

Dr n. med. Jerzy Ratajczak – Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Rybicki – Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii WIM, Warszawa

Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Sułek – Klinika Chorób Wewnętrznych i Hematologii WIM, Warszawa

© Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa 2014

Publikacja sfinansowana ze środków Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn. „Zapewnienie samowystarczalności Rzeczypospolitej Polskiej w zakresie krwi, jej składników i produktów krwiopochodnych”.

Publikacja została przygotowana przez e-PAGINA Elżbieta Sobolewska

ISBN 978-83-937276-4-3

Wydanie II poszerzone i poprawione

Skład i łamanie: ANTER – Poligrafia Andrzej Leśkiewicz

Druk i oprawa: WEMA Wydawnictwo-Poligrafia Sp. z o.o.

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

prof. dr hab. n. med. Mariana Zębali – Krajowego Konsultanta w dziedzinie Kardiochirurgii
prof. dr hab. n. med. Tomasza Trojanowskiego – Krajowego Konsultanta w dziedzinie Neurochirurgii
prof. dr hab. n. med. Wiesława W. Jędrzejczaka – Krajowego konsultanta w dziedzinie Hematologii (do maja 2014)
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 Poglóda, prof. nadzw. – Krajowego Konsultanta w dziedzinie Transfuzjologii Klinicznej
dr Simon Stanworth – Clinical Working Party International Society of Blood Transfusion (ISBT)
dr Cynthia So Osman – Clinical Working Party International Society of Blood Transfusion (ISBT)

Zespół Ekspertów opracowujący wytyczne dziękuje Konsultantom za wnikliwie opinie i cenne uwagi, które pozwoliły zredagować ostateczną wersję opracowania.

Spis treści

Używane skróty	13
1. Ogólne założenia wytycznych dotyczących optymalnego, klinicznego stosowania składników krwi i produktów krwiopochodnych	17
1.1. Klasyfikacja wskazań do stosowania krwi, jej składników i produktów krwiopochodnych	17
Piśmiennictwo	21
1.2. Uregulowania prawne, zalecenia WHO i Rady Europy	21
1.3. Słownik terminów składników krwi i produktów krwiopochodnych	23
Piśmiennictwo	27
1.4. Gospodarka krwią i jej składnikami w szpitalach	27
1.4.1. Komitet transfuzjologiczny	27
1.4.2. Lekarz odpowiedzialny za gospodarkę krwią w szpitalu	28
1.4.3. Lekarz zlecający przetoczenie	28
1.4.4. Pielęgniarka oddziałowa/koordynująca	29
1.4.5. Pielęgniarka/położna	29
1.4.6. Pracownia immunologii transfuzjologicznej	30
1.4.7. Szpitalny bank krwi	30
1.4.8. Zapewnienie jakości	31
1.4.9. Przetoczenie krwi lub jej składnika	32
1.4.10. Pobranie i opisanie próbki krwi	32
1.4.11. Identyfikacja chorego przed przetoczeniem	32
1.4.12. Stwierdzenie rozbieżności	33
1.4.13. Zasady przetaczania składników krwi	33
1.4.14. Obserwacja zabiegu przetoczenia krwi i jej składników	35
1.4.15. Niepożądana reakcja poprzetoczeniowa	35
1.4.16. Postępowanie po przetoczeniu	36
1.4.17. Zasady przetaczania składników krwi w przypadku pilnego przetoczenia	36
1.5. Wymagana dokumentacja medyczna dotycząca przetoczeń	38
Piśmiennictwo:	39
1.6. Serologiczne podstawy przetoczeń składników krwi	39
1.6.1. Wprowadzenie	39
1.6.2. Antygeny i przeciwciała	40
1.6.3. Badania serologiczne przed przetoczeniem koncentratu krwinek czerwonych	44

1.6.4. Serologiczny dobór koncentratów krwinek płytkowych i granulocytnych oraz osocza.	47
Piśmiennictwo.	47
2. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych.	49
2.1. Fizjologia krwinki czerwonej.	49
2.2. Koncentrat krwinek czerwonych – charakterystyka i oczekiwany skutek terapeutyczny.	52
2.3. Rodzaje koncentratu krwinek czerwonych.	52
2.4. Zmiany biochemiczne i morfologiczne krwinek czerwonych w czasie ich przechowywania.	54
2.5. Wskazania szczegółowe do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych.	56
2.5.1. Zalecenia ogólne.	56
2.5.2. Przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych w ostrej utracie krwi z różnych przyczyn klinicznych.	56
2.5.3. Leczenie chorych z przewlekłą niedokrwistością.	59
2.5.4. Przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych u chorych na nowotwory.	60
2.5.5. Zalecenia do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych u dzieci.	62
2.5.6. Przetaczanie składników krwi w przypadku konfliktu serologicznego płodu i noworodka.	64
2.5.6.1. Przetoczenia wewnątrzmaciczne.	64
2.5.6.2. Transfuzja wymienna.	65
Piśmiennictwo.	67
3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych.	73
3.1. Funkcje fizjologiczne płytek krwi.	73
3.2. Charakterystyka koncentratu krwinek płytkowych i jego rodzaje.	75
3.3. Cel przetoczenia, dawka składnika i oczekiwany skutek terapeutyczny.	77
3.4. Wskazania szczegółowe do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych.	79
3.4.1. Przetaczanie koncentratów krwinek płytkowych u chorych z chorobami nowotworowymi.	79
3.4.1.1. Chorzy z przewlekłą małopłytkowością.	79
3.4.1.2. Chorzy z przyspieszonym niszczeniem krwinek płytkowych.	80
3.4.1.3. Chorzy z upośledzonym wytwarzaniem płytek krwi w następstwie choroby nowotworowej, stosowanej chemioterapii i/lub radioterapii.	81
3.4.1.4. Chorzy z upośledzonym wytwarzaniem płytek krwi i ryzykiem krwawienia.	82
3.4.2. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych w masowym przetoczeniu krwi.	82
3.4.3. Przetaczanie koncentratów krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością poddawanych zabiegom chirurgicznym.	83

3.4.4. Przetaczanie koncentratów krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością poddawanych inwazyjnym zabiegom diagnostycznym	85
3.4.4.1. Nakłucie łądźwiowe.	85
3.4.4.2. Biopsja wątroby	85
3.4.4.3. Punkcja stawów	86
3.4.4.4. Chirurgia stomatologiczna.	86
3.4.4.5. Zabiegi w gastroenterologii	86
3.4.4.6. Bronchoskopia z biopsją	87
3.4.4.7. Angiografia.	87
3.4.4.8. Biopsja szpiku	88
3.4.4.9. Wklucie do żył centralnych	88
3.4.5. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych u chorych z zaburzeniami funkcji płytek krwi	88
3.4.6. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych w posocznicy	90
3.5. Przetaczanie koncentratów krwinek płytkowych u noworodków	91
3.6. Oporność na przetaczane płytki krwi.	92
3.7. Przeciwwskazania do przetoczenia koncentratów krwinek płytkowych.	93
3.8. Badania funkcji płytek krwi	94
3.8.1. Czas okluzji krwinek płytkowych	94
3.8.2. Badanie agregacji płytek krwi	94
3.8.3. Tromboelastometria	95
3.8.3.1. Ograniczenia metody	97
3.8.3.2. Przydatność kliniczna tromboelastometrii	97
Piśmiennictwo:	97
4. Przetaczanie osocza i kriprecypitatu	103
4.1. Fizjologia osocza	103
4.2. Osocze – charakterystyka i oczekiwany skutek terapeutyczny	103
4.3. Rodzaje osocza dostępne do użytku klinicznego	105
4.4. Racjonalne wskazania do przetaczania osocza świeżo mrożonego	107
4.4.1. Zasady ogólne	107
4.4.2. Wskazania szczegółowe do stosowania osocza	108
4.4.2.1. Masywne przetoczenie krwi.	108
4.4.2.2. Uszkodzenie wątroby	110
4.4.2.3. Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC)	111
4.4.2.4. Plamica zakrzepowa małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy u dorosłych	112
4.4.2.5. Wrodzone niedobory niektórych czynników krzepnięcia krwi	112
4.4.3. Specjalne wskazania do przetoczenia osocza u dzieci	113
4.5. Przeciwwskazania do stosowania osocza	114
4.5.1. Przeciwwskazania bezwzględne do stosowania osocza	114
4.5.2. Przeciwwskazania względne do stosowania osocza	114

4.6 Krioprecypitat – charakterystyka i wskazania do jego stosowania	115
Piśmiennictwo.....	116
5. Przetaczanie koncentratów krwinek białych	121
5.1. Przetaczanie koncentratów granulocytarnych.....	121
5.1.1. Charakterystyka składnika i jego kryteria jakościowe.....	121
5.1.2. Metody otrzymywania granulocytów do przetoczenia	122
5.1.3. Funkcje fizjologiczne granulocytów i cel przetoczenia koncentratu ..	122
5.1.4. Zasady przetaczania i dawka składnika	123
5.1.5. Wpływ przechowywania na funkcje granulocytów	124
5.1.6. Wskazania do przetaczania koncentratów granulocytarnych	124
5.1.7. Przeciwwskazania do przetaczania koncentratów granulocytarnych ..	125
5.1.8. Oporność na przetaczanie koncentratów granulocytarnych	125
5.2. Przetaczanie koncentratu limfocytarnego	126
Piśmiennictwo.....	127
6. Niepożądane reakcje i zdarzenia po przetoczeniu składników krwi	129
6.1. Niepożądane immunologiczne reakcje i zdarzenia po przetoczeniu składników krwi	131
6.1.1. Wczesne reakcje immunologiczne	131
6.1.1.1. Ciężka poprzetoczeniowa reakcja hemolityczna wczesna....	131
6.1.1.1.1. Przyczyny wczesnych hemolitycznych reakcji poprzetoczeniowych	132
6.1.1.1.2. Różnicowanie	133
6.1.1.1.3. Badania laboratoryjne	133
6.1.1.1.4. Leczenie	134
6.1.1.2. Niehemolityczna poprzetoczeniowa reakcja gorączkowa	134
6.1.1.2.1. Przyczyny niehemolitycznych poprzetoczeniowych reakcji gorączkowych	135
6.1.1.2.2. Różnicowanie	135
6.1.1.2.3. Leczenie	135
6.1.1.2.4. Zapobieganie.....	136
6.1.1.3. Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc	136
6.1.1.3.1. Przyczyny ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc	137
6.1.1.3.2. Diagnostyka różnicowa	137
6.1.1.3.3. Leczenie	137
6.1.1.3.4. Zapobieganie	138
6.1.1.4. Poprzetoczeniowe reakcje alergiczne i anafilaksja	138
6.1.1.4.1. Przyczyny reakcji alergicznych i anafilaksji	138
6.1.1.4.2. Diagnostyka różnicowa	138
6.1.1.4.3. Leczenie	139
6.1.1.4.4. Zapobieganie.....	139
6.1.2. Opóźnione poprzetoczeniowe reakcje immunologiczne	139
6.1.2.1. Opóźniona poprzetoczeniowa reakcja hemolityczna	139

6.1.2.1.1. Przyczyny opóźnionych poprzetoczeniowych reakcji hemolitycznych	140
6.1.2.1.2. Różnicowanie	140
6.1.2.1.3. Badania laboratoryjne	140
6.1.2.1.4. Leczenie	141
6.1.2.2. Aloimmunizacja poprzetoczeniowa	141
6.1.2.3. Poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa	141
6.1.2.3.1. Przyczyny poprzetoczeniowej skazy małopłytkowej	142
6.1.2.3.2. Różnicowanie	142
6.1.2.3.3. Leczenie	142
6.1.2.3.4. Zapobieganie	143
6.1.2.4. Poprzetoczeniowa choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi	143
6.1.2.4.1. Leczenie	143
6.1.2.4.2. Zapobieganie	144
6.1.2.5. Immunomodulacja i mikrochimeryzm zależne od przetoczenia	144
6.2. Niepożądane nieimmunologiczne reakcje po przetoczeniu składników krwi	145
6.2.1. Wczesne reakcje nieimmunologiczne	145
6.2.1.1. Posocznica poprzetoczeniowa	145
6.2.1.1.1. Przyczyny posocznicy poprzetoczeniowej	145
6.2.1.1.2. Różnicowanie	146
6.2.1.1.3. Leczenie	146
6.2.1.1.4. Zapobieganie	146
6.2.1.2. Poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia	147
6.2.1.2.1. Diagnostyka różnicowa	147
6.2.1.2.2. Leczenie	147
6.2.1.2.3. Zapobieganie	147
6.2.1.3. Poprzetoczeniowa reakcja hipotensyjna	147
6.2.1.3.1. Przyczyny poprzetoczeniowej reakcji hipotensyjnej	148
6.2.1.3.2. Różnicowanie	148
6.2.1.3.3. Leczenie	148
6.2.1.3.4. Zapobieganie	148
6.2.1.4. Ból w czasie przetoczenia	149
6.2.1.4.1. Diagnostyka różnicowa	149
6.2.1.4.2. Leczenie i zapobieganie	149
6.2.1.5. Hipotermia, hiperkaliemia, hipokalcemia, hemoliza nieimmunizacyjna, zator powietrzny	149
6.2.1.5.1. Hipotermia	149
6.2.1.5.2. Hiperkaliemia	150
6.2.1.5.3. Hipokalcemia	150
6.2.1.5.4. Hemoliza nieimmunizacyjna	150
6.2.1.5.5. Zator powietrzny	151

6.2.2. Późne reakcje nieimmunologiczne.....	151
6.2.2.1. Przeciążenie żelazem.....	151
6.2.2.2. Przeniesienie biologicznych czynników chorobotwórczych przez przetoczenie.....	152
6.3. Postępowanie w przypadku niepożądanych reakcji i zdarzeń po przetoczeniu składników krwi	152
Piśmiennictwo.....	153
7. Leczenie roztworami albuminy	159
7.1. Charakterystyka produktu	159
7.2. Funkcje fizjologiczne albuminy.....	160
7.3. Wskazania do klinicznego stosowania roztworów albuminy	161
7.3.1. Leczenie hipalbuminemii u krytycznie chorych	161
7.3.2. Przetaczanie roztworów albuminy u chorych poparzonych.....	163
7.3.3. Uzupełnienie objętości krążącej w zabiegach leczniczej wymiany osocza.....	164
7.3.4. Leczenie stanów niedożywienia i/lub zespołów złego wchłaniania ...	164
7.3.5. Przetaczanie roztworów albuminy w zespole nerczycowym.....	164
7.3.6. Przetaczanie roztworów albuminy w ostrej niewydolności nerek	165
7.3.7. Przetoczenia roztworów albuminy w marskości wątroby	165
7.3.7.1. Przetoczenia roztworów albuminy w zespole wątrobowo-nerkowym.....	165
7.3.7.2. Przetoczenia roztworów albuminy w paracentezie	166
7.3.8. Przetoczenia roztworów albuminy w celu uzupełnienia objętości krwi krążącej.....	166
7.3.9. Przetaczanie roztworów albuminy u dzieci w celu uzupełnienia objętości krwi krążącej.....	167
7.4. Przeciwwskazania do przetaczania roztworów albuminy	167
7.5. Reakcje niepożądane po stosowaniu roztworów albuminy	168
Piśmiennictwo.....	168
8. Lecznicze stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia krwi	171
8.1. Koncentraty czynnika VIII.....	172
8.1.1. Osoczo pochodny koncentrat czynnika VIII z czynnikiem von Willebranda (FVIII/vWF)	173
8.2. Liofilizowane koncentraty czynnika IX – osoczo pochodne lub rekombinowane	174
8.3. Koncentrat czynnika VII	176
8.3.1. Koncentrat czynnika VII osoczo pochodny	176
8.3.2. Koncentrat rekombinowanego aktywowanego czynnika VII.....	176
8.4. Koncentrat czynników zespołu protrombiny	178
8.4.1. Koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny.....	179
8.5. Koncentrat fibrynogenu	181

8.6. Postępowanie w przypadku powstania inhibitorów czynników krzepnięcia krwi	181
8.7. Leczenie substytucyjne innych rzadkich skaz krwotocznych pokrewnych hemofili	183
8.8. Postępowanie w celu odwrócenia działania leków przeciwkrzepliwych	184
8.8.1. Postępowanie w przypadku konieczności szybkiego odwrócenia działania leków przeciwplatek.	185
8.8.2. Postępowanie w sytuacji konieczności szybkiego odwrócenia działania antagonistów witaminy K	186
8.8.3. Postępowanie w sytuacji konieczności szybkiego odwrócenia działania nowych doustnych antykoagulantów(NOACs)	186
Piśmiennictwo	188
9. Preparaty immunoglobulin	193
9.1. Mechanizmy działania immunoglobulin	193
9.2. Rodzaje preparatów, dawki i charakterystyka	194
9.3. Wskazania do leczenia immunoglobulinami	196
9.3.1. Pierwotne zespoły niedoboru immunoglobulin	196
9.3.2. Choroba Kawasaki	197
9.3.3. Małopłytkowość autoimmunizacyjna	198
9.3.4. Poprzeczeniowa skaza małopłytkowa	199
9.3.5. Wtórne zespoły niedoboru immunologicznego u chorych z chłoniakami i szpiczakiem leczonych lekami immunosupresyjnymi oraz po allotransplantacji komórek krwiotwórczych	199
9.3.6. Zespół Guillaina-Barre	200
9.3.7. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna	201
9.3.8. Wieloogniskowa neuropatia ruchowa	202
9.3.9. Miastenia	202
9.3.10. Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona	203
9.3.11. Zapalenie skórno-mięśniowe	204
9.3.12. Zespół sztywnej osoby	204
9.3.13. Neuropatie paraproteinemiczne demielinizacyjne	205
9.3.14. Stwardnienie rozsiane	205
9.3.15. Ciężkie zakażenia bakteryjne i wstrząs septyczny	206
9.4. Reakcje niepożądane stosowania immunoglobulin dożylnych	208
9.5. Stosowanie immunoglobuliny G anty-RhD	209
Piśmiennictwo	211
10. Postępowanie alternatywne do alogenicznych przetoczeń krwi i jej składników	217
10.1. Autotransfuzje	217
10.1.1. Przedoperacyjne pobranie krwi chorego (autotransfuzja przedoperacyjna)	218
10.1.2. Hemodilucja śródoperacyjna	220
10.1.3. Przetoczenie krwi własnej wynaczynionej	223

10.1.3.1. Przetoczenie krwi wynaczynionej śródoperacyjnie.	223
10.1.3.2. Przetoczenie krwi wynaczynionej pooperacyjnie.	225
10.1.4. Reakcje niepożądane po autotransfuzji.	225
10.2. Leki pobudzające hematopoezę.	226
10.2.1. Stosowanie czynników pobudzających erytropoezę (ESA) u osób leczonych chemicznie z powodu nowotworów.	231
10.2.2. Stosowanie ESA w niedokrwistości na tle niewydolności nerek. ...	232
10.2.3. Stosowanie czynników wzrostu układu płytkotwórczego.	234
10.2.4. Stosowanie witaminy B12.	234
10.2.5. Stosowanie kwasu foliowego.	235
10.2.6. Stosowanie preparatów żelaza.	235
Piśmiennictwo.	235
11. Możliwości lekarza w przypadku chorych wymagających przetoczenia składników krwi a niewyrażających zgody na przetoczenie.	239
11.1. Osoby małoletnie poniżej 16 roku życia.	239
11.2. Osoby między 16 i 18 rokiem życia.	240
11.3. Osoby pełnoletnie.	240
11.4. Preparaty posiadające zdolność odwracalnego wiązania tlenu.	240
Piśmiennictwo:	240
12. Zasady postępowania w masynym krwotoku.	241
Piśmiennictwo:	245

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 – adenozyndwufosforan
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
a PCC	– Activated Prothrombin Complex Concentrate – koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny
APTRs	– Acute Pain Transfusion Reactions – ostra bólowa reakcja poprzetoczeniowa
APTT	– czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
ARDS	– Acute Respiratory Distress Syndrom – zespół ostrej niewydolności oddechowej
ASA	– kwas acetylosalicylowy
ATP	– Adenosine Triphosphate – adenozynotrójfosforan
BMI	– Body Mass Index – wskaźnik masy ciała
BTA	– bezpośredni test antyglobulinowy
B19V	– parwowirus B19
CCI	– Corrected Count Increment – skorygowany wskaźnik wzrostu liczby krwinek płytkowych
CFT	– Clot Formation Time – czas tworzenia skrzepu
ChHPN	– choroba hemolityczna płodu / noworodka
CIDP	– Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy – przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna
CLL	– Chronic Lymphoblastic leukemia – przewlekła białaczka limfatyczna
CML	– Chronic Myeloid Leukemia – przewlekła białaczka szpikowa
CMV	– wirus cytomegalii
CT	– Coagulation Time – czas krzepnięcia
DHTR	– Delayed Hemolytic Transfusion Reaction – opóźniona poprzetoczeniowa reakcja hemolityczna

DIC	– Disseminated Coagulation – rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe
DLI	– Donor Leukocyte Infusion – przetoczenie koncentratu leukocytarnego
DNA	– kwas dezoksyrybonukleinowy
2,3 – DPG	– kwas 2,3-dwufosfoglicerynowy
EBV	– wirus Ebsteina-Barr
EDTA	– ethylenediaminetetraacetate, kwas etylenodwuamino czteroocetowy
EFNS	– European Federation of Neurological Societies
EKG	– elektrokardiogram
EPO	– erytropoetyna
ESA	– czynniki pobudzające erytropoezę
FNHTR	– Febrile Nonhemolytic Transfusion Reaction – niehemolityczna poprzetoczeniowa reakcja gorączkowa
F VIII	– czynnik VIII
GBS	– Guillain-Barre Syndrom – zespół Guillaina-Barre
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 Assesment 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
Hb	– 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
HIT	– Heparin – Induced Trombocytopenia – małopłytkowość wywołana przez heparynę
HIV	– Human Immunodeficiency Virus – ludzki retrowirus zespołu nabytego upośledzenia odporności
HLA	– Human Leucocyte Antigen – antygeny na ludzkich leukocytach
HNA	– Human Neutrophil Antigens – swoiste antygeny ludzkich granulocytów
HPA	– Human Platelet Antigens – swoiste antygeny ludzkich krwinek płytkowych
Ht	– hematokryt
HTLV ½	– ludzki wirus T-limfocytotropowy, ludzki wirus białaczki z komórek T
HTR	– Hemolytic Transfusion Reaction – hemolityczna reakcja poprzetoczeniowa

HUS	– Hemolytic – Uremic Syndrom – zespół hemolityczno – mocznicowy
IFN	– interferon
IgA	– immunoglobulina klasy A
IgG	– immunoglobulina klasy G
IgM	– immunoglobulina klasy M
IL 1	– interleukina 1
IL-6	– interleukina 6
INR	– International Normalized Ratio
IT	– Immune Tolerance – tolerancja immunologiczna
ITP	– Immune Thrombocytopenic Purpura – immunizacyjna płamica małopłytkowa
IVIG	– Intravenous Immunoglobulin – immunoglobuliny dożyłne
j.B.	– jednostka Bethesda
KG	– koncentrat granulocytów
KKCz	– koncentrat krwinek czerwonych
KKP	– koncentrat krwinek płytkowych
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
ML	– Maximal Lyse – maksymalna liza skrzepu
MM	– Multiple Myeloma – szpiczak plazmocytowy
MMN	– Multifocal Motor Neuropathy – wieloogniskowa neuropatia ruchowa
MMS	– Myasthenic Muscular Score
NaCl	– chlorek sodowy
NAIH	– niedokrwistość autoimmunohemolityczna
NO	– tlenek azotu
OUN	– ośrodkowy układ nerwowy
PAD	– Preoperative Autologous Donation – przedoperacyjna donacja autologiczna
PCC	– Prothrombin Complex Concentrate – koncentrat czynników zespołu protrombiny
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 Purpure – poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa
RBCs	– krwinki czerwone
R Cof	– aktywność kofaktora rystocetyny
r VIIa	– rekombinowany aktywny czynnik VII
SOP	– standardowa procedura operacyjna
SM	– Sclerosis Multiplex – stwardnienie rozsiane
SPS	– Stiff Person Syndrome – zespół sztywniej 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 – potransfuzyjna 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 przezwłośniczkowej
TNF	– Tumor Necrosis Factor – czynnik martwicy guza
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
VGCC	– Voltage-gated Calcium Chanel – napięciowo zależne kanały wapniowe
vWF	– czynnik von Willebranda
WHO	– World Health Organisation – Światowa Organizacja Zdrowia
WNV	– West Nile Virus – wirus Zachodniego Nilu

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

W transfuzjologii klinicznej procesem 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.

Często nie ma wiarygodnej podstawy, opartej na dowodach klinicznych, określającej najbardziej skuteczne postępowanie lecznicze. Powinna ona opierać się na wynikach prawidłowo przeprowadzonych, kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. W związku z tym wiele zaleceń dotyczących przetoczeń jest opartych o opublikowane badania i dowody, takie jak obserwacje, opisy przypadków, już opracowane wytyczne lub konsensusy wypracowane przez ekspertów.

Niniejsze zalecenia stanowią wskazówki dla lekarzy opiekujących się chorymi, ale nie odnoszą się do wszystkich chorych. Nie mogą one zastąpić podejmowania decyzji przez lekarza – w zależności od indywidualnej charakterystyki klinicznej chorego – mogą jedynie pomóc ją podjąć.

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

Założeniem stworzenia kategorii wskazań do stosowania składników krwi i produktów krwio pochodnych 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 poziomie 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). Charakterystyczną cechą tego systemu jest wyraźne oddzielenie oceny jakości danych od siły zaleceń dotyczących stosowania krwi i jej składników. Zalecenia zostały opracowane prospektywnie i uzgodnione przez Zespół Ekspertów, a następnie poddane konsultacji przez Konsultantów Krajowych z wybranych dziedzin medycyny. Uwzględniają one wiele specjalności medycznych i opisują chorych, których te zalecenia dotyczą.

– Oznaczanie siły zalecenia:

stopień 1 – zalecenie silne do stosowania składników krwi i produktów krwio-pochodnych, w którym korzystne efekty zastosowania zalecenia poprawia stan chorego, zmniejsza uciążliwość dla pracowników służby zdrowia oraz daje oszczędności ekonomiczne i wyraźnie przeważa nad efektami niepożądanymi,

stopień 2 – zalecenie słabe do stosowania składników krwi i produktów krwio-pochodnych, w którym 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 krwio pochodnych zgodnie z zaleceniami przeważają nad możliwymi skutkami niepożądanymi, a siła zalecenia odzwierciedla poziom przekonania zespołu do tej oceny. Czynniki decydujące o przyznaniu siły zaleceniu przedstawiono w Tabeli 1–1. Silne zalecenia zostały sformułowane jako *zalecony*, a słabe jako *sugerujący*.

Tabela 1–1. Czynniki decydujące o przyznaniu siły zalecenia

Co należy wziąć pod uwagę?	Zalecany proces
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 uciążliwości	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:

W przyjętym systemie jakość danych ustalono jako:

- 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 na badaniach 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: 1) niska jakość projektu i realizacji dostępnych badań z randomizacją, co wskazywało na duże prawdopodobieństwo błędu systematycznego, 2) niespójność danych, 3) wyniki nie odnosiły się bezpośrednio do danego pytania klinicznego (odmienne: populacja, interwencja eksperymentalna lub kontrolna, oceniane efekty, porównania pośrednie), 4) nieprecyzyjne wyniki, oraz 5) duże prawdopodobieństwo tendencyjności publikacji.

W przypadku, gdy dana strategia leczenia składnikami krwi i produktami krwiopochodnymi 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 badania nie będą możliwe w przyszłości ze względu na uwarunkowania etyczne. Przyjęto zatem czynniki, które podnosiły jakość danych. Były to: 1) duży zaobserwowany efekt (dane bezpośrednie, ryzyko względne >2 , bez prawdopodobnych czynników zakłócających, 2) bardzo duży zaobserwowany efekt z ryzykiem względnym >5 i bez zagrożeń dla wiarygodności badania (podwyższenie o 2 poziomy), 3) zależność zaobserwowanego efektu od „dawki” interwencji.

Danym, które pochodziły z badań z randomizacją przypisywało się wyjściowo wysoką jakość, jednak mogły one tracić tę ocenę w przypadku 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.

Tabela 1–2. 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 jednoznacznymi wynikami	1 A	Silne zalecenie, dotyczy większości chorych	niezbędne
1	D	Serie przypadków lub opinia ekspertów	D		
1	B	Randomizowane badania o obniżonej jakości lub badania obserwacyjne. Pomimo jednoznacznych wyników badania nie można bezpiecznie przyjąć, że uchybienia metodologiczne nie wpłynęły na wyniki	1 B	Silne zalecenie, prawdopodobnie dotyczy większości chorych	niezbędne
1	C	Badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej, ale z przekonującymi wynikami	1 C	Średniosilne zalecenie, może ulec zmianie wraz z pojawieniem się wiarygodniejszych danych	należy
2	A	Randomizowane badania z grupą kontrolną, bez zastrzeżeń dotyczących metodologii	2 A	Średniosilne zalecenie, wskazany może być różny sposób postępowania w zależności od indywidualnego przypadku.	
2	D	Brak randomizowanych badań z grupą kontrolną, dane z opisów przypadków	D	Wskazanie sugerowane, może być różny sposób postępowania w zależności od indywidualnego przypadku.	można
2	B	Randomizowane badania z grupą kontrolną obciążone poważnymi uchybieniami metodologicznymi	2 B	Wskazanie sugerowane, może być różny sposób postępowania w zależności od indywidualnego przypadku	można
2	C	Prawidłowo przeprowadzone badania obserwacyjne, doniesienia o przypadkach	2 C	Bardzo słabe zalecenie, wskazany może być różny sposób postępowania, w zależności od indywidualnego przypadku	ewentualnie

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

Dotyczyło to głównie zaleceń sklasyfikowanych jako stopień 2 siły zaleceń, w których przetoczenie składników krwi powinno być stosowane w oparciu o obraz kliniczny chorego, a nie tylko o parametry morfologiczne. Klasyfikację zaleceń do stosowania krwi i jej składników przedstawiono w tabeli 1–2 (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, wyd. 2, 2009.
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.

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 stosowaniem oraz ograniczone zasoby, niezbędny jest szczególny nadzór nad całym procesem pozyskiwania, przetwarzania, badania, magazynowania, wydawania oraz stosowania klinicznego krwi i jej składników.

Procedura przetoczenia krwi lub jej składnika definiowana 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 wyznacza:

Ustawa z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi (Dz.U. Nr 106, poz. 681, z 1998 r. z późn. zm).

Warunki udzielania świadczeń zdrowotnych z zakresu krwiolecznictwa określają szczegółowo:

1. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 11 grudnia 2012 r. w sprawie leczenia krwią w podmiotach leczniczych 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 2013 r. nr 1, poz. 5).*,
2. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 marca 2006 r. w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych (Dz.U. z 2006 r. nr 61; poz. 435),*

3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 stycznia 2009 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych (Dz.U. z 2009 r. nr 22; poz. 128).

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 dnia 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.U. L 33 z 8.2.2003),
2. Dyrektywa Komisji 2005/61/WE z dnia 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.U. 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 18th edition. European Committee (Partial Agreement) on Blood Transfusion (CD-P-TS) 2014.

Polskie tłumaczenie: *Zalecenia w zakresie preparatyki, stosowania i zapewnienia jakości składników krwi*. Zalecenie nr R (95) 15. Wydanie 16 European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Redakcja merytoryczna: prof. dr hab.n.med. Piotr Radziwon, 2011.

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 i produktów krwiopochodnych

Krew pełna konserwowana – krew pobrana od zdrowego dawcy do sterylnej pojemnika z tworzywa sztucznego, zawierającego apirogeny płyn konserwujący. Krew pełna jest – głównie – źródłem składników krwi otrzymywanych podczas jej preparatyki. Jedna jednostka to 450 ml krwi pełnej ($\pm 10\%$), zmieszanej z 63–70 ml płynu konserwującego. Zawiera wszystkie składniki krwi, które zachowują niezmienną właściwość tylko przez pewien czas. Krew pełna nie powinna zawierać nieregularnych przeciwciał o znaczeniu klinicznym.

Ubogoleukocytna krew pełna – krew pobrana od zdrowego dawcy do sterylnej, apirogennej pojemnika z tworzywa sztucznego, zawierającego apirogeny płyn konserwujący z wbudowanym „in-line” filtrem do usuwania leukocytów. Jedna jednostka to 450 ml krwi pełnej ($\pm 10\%$), zmieszanej z odpowiednią objętością płynu konserwującego. Pozbawiona jest ona leukocytów i płytek krwi.

Koncentrat krwinek czerwonych – 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.

Koncentrat krwinek czerwonych otrzymany metodą automatycznej aferezy – krwinki czerwone otrzymane metodą automatycznej erytroaferezy (przy użyciu separatora komórkowego) z krwi jednego dawcy.

Koncentrat krwinek czerwonych pozbawiony kożuszka leukocytno-płytkowego – krwinki czerwone uzyskane przez usunięcie z nich frakcji warstwy kożuszka leukocytno-płytkowego oraz niewielkiej objętości osocza i krwinek czerwonych. Zawartość hemoglobiny – 43 g, hematokryt jednostki koncentratu krwinek czerwonych wynosi 65–75%. Składnik ten zawiera zmniejszoną liczbę krwinek białych i płytkowych w porównaniu z koncentratem krwinek czerwonych zawierających „kożuszek”. Zmniejsza to prawdopodobieństwo tworzenia się mikroagregatów podczas przechowywania. Całkowita liczba leukocytów w składniku nie przekracza $1,2 \times 10^9$, co z kolei, zmniejsza ryzyko gorączkowych reakcji poprzetoczeniowych, ale nie zapobiega aloimmunizacji antygenami HLA.

Koncentrat krwinek czerwonych z roztworem wzbogacającym – krwinki czerwone uzyskane z jednej jednostki krwi pełnej i zawieszone w płynie wzbogacającym, który umożliwia przechowywanie składnika przez 42 dni. Objętość roztworu wzbogacającego wynosi od 80–110 ml. Jedna jednostka zawiera wszystkie krwinki czerwone, obecne w jednej jednostce krwi pełnej oraz różną liczbę krwinek białych i płytek krwi.

Koncentrat krwinek czerwonych w roztworze wzbogacającym, pozbawiony kożuszka leukocytarno-płytkowego – krwinki czerwone uzyskane z jednej jednostki krwi pełnej, z których usunięto osocze i kożuszek leukocytarno-płytkowy, a następnie zawieszono w płynie wzbogacającym. Objętość roztworu wzbogacającego wynosi od 80–110 ml. Zmniejsza to prawdopodobieństwo tworzenia się mikroagregatów podczas przechowywania. Całkowita liczba leukocytów w składniku nie przekracza $1,2 \times 10^9$, a krwinek płytkowych powinna być niż 20×10^9 , co, z kolei, zmniejsza ryzyko gorączkowych reakcji poprzetoczeniowych, ale nie zapobiega aloimmunizacji antygenami HLA.

Przemywany koncentrat krwinek czerwonych – składnik stanowią krwinki czerwone otrzymane z jednej donacji krwi pełnej po usunięciu osocza, przemyte 0,9% roztworem NaCl lub roztworem wzbogacającym. Składnik nie zawiera białek osocza, zawiera obniżoną liczbę leukocytów, krwinek płytkowych i mikroagregatów.

Ubogoleukocytarny koncentrat krwinek czerwonych – koncentrat krwinek pozbawiony większości leukocytów i płytek krwi, powinien zawierać mniej niż 1×10^6 krwinek białych. Składnik zmniejsza ryzyko aloimmunizacji antygenami HLA oraz przeniesienia zakażenia CMV.

Ubogoleukocytarny koncentrat krwinek czerwonych z roztworem wzbogacającym – koncentrat krwinek czerwonych pozbawiony większości leukocytów i płytek krwi z jednostki koncentratu krwinek czerwonych z roztworem wzbogacającym. Zawiera mniej niż 1×10^6 krwinek białych. Składnik zmniejsza ryzyko aloimmunizacji antygenami HLA oraz przeniesienia zakażenia CMV.

Mrożony koncentrat krwinek czerwonych – koncentrat krwinek czerwonych otrzymany z jednej jednostki krwi pełnej i zamrożony, po dodaniu płynu kriochronnego, w ciągu 7 dni od pobrania. Przechowywane w temperaturze od -60° do -80°C lub niższej. Do użytku klinicznego stosowany po rozmrożeniu, przemyciu i zawieszeniu krwinek w izotonicznym roztworze NaCl lub innym roztworze izotonicznym. Składnik przygotowany do użycia klinicznego pozbawiony jest białek osocza, granulocytów i płytek krwi.

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

Koncentrat krwinek płytkowych – 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 – płytki krwi oddzielone z krwi pełnej lub osocza otrzymanego metodą manualnej plazmaferezy od kilku dawców i połą-

czony w jednym pojemniku. Zazwyczaj zlewany koncentrat krwinek płytkowych składa się z 4–8 pojedynczych jednostek płytek krwi.

Zlewany koncentrat krwinek płytkowych w roztworze wzbogacającym – stanowią go krwinki płytkowe, oddzielone w postaci kożuszków leukocytarno-płytkowych z krwi pełnej konserwowanej połączone w jednym pojemniku w mieszaninie osocza i roztworu wzbogacającego. Zawiera $3\text{--}5 \times 10^{11}$ krwinek płytkowych oraz różną liczbę leukocytów i krwinek czerwonych.

Koncentrat krwinek płytkowych z aferezy – są to płytki krwi otrzymane metodą automatyczną 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.

Koncentrat krwinek płytkowych z aferezy w roztworze wzbogacającym – są to płytki krwi otrzymane metodą automatyczną przy użyciu separatora komórkowego od jednego dawcy, a następnie zawieszone w mieszaninie osocza i roztworu wzbogacającego.

Ubogleukocytny koncentrat krwinek płytkowych – jest to składnik krwi uzyskany przez usunięcie większości leukocytów z koncentratu krwinek płytkowych zlewanych lub z aferezy. Nie powinien zawierać więcej niż 1×10^6 krwinek białych.

Ubogleukocytny koncentrat krwinek płytkowych po inaktywacji biologicznych czynników chorobotwórczych – składnik stanowią krwinki płytkowe otrzymane przez usunięcie większości leukocytów z koncentratu krwinek płytkowych zlewanych lub z aferezy, a następnie poddany procedurze inaktywacji biologicznych czynników chorobotwórczych. Mrożony koncentrat krwinek płytkowych – koncentrat krwinek płytkowych zlewany lub z aferezy, zamrożony po dodaniu płynu kriochronnego i przechowywany w temperaturze poniżej -80°C . Przed użyciem płytki krwi są rozmrażane, przemywane i zawieszane w rozmrożonym osoczu zgodnym grupowo lub w mieszaninie osocza z roztworem wzbogacającym.

Rekonstituowany koncentrat krwinek płytkowych – jest to składnik zawierający krwinki płytkowe zawieszone w osoczu zgodnym grupowo z biorcą lub w osoczu grupy AB.

Przemywany koncentrat krwinek płytkowych – składnik stanowią krwinki płytkowe zlewane lub z aferezy, pozbawione osocza, przemyte i zawieszone w 0,9% roztworze NaCl lub w innym roztworze izotonicznym.

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

Koncentrat granulocytarny – składnik stanowią granulocyty zawieszone w osoczu. Otrzymywane są 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 w sytuacjach i wymaga zgody komisji etycznych. Składnik zawiera także znaczną liczbę zanieczyszczeń komórkowych: pozostałe krwinki białe, krwinki czerwone i płytki krwi.

Osocze świeżo mrożone – 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 – 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 okres 16 tygodni od pobrania i obserwowaniu w tym czasie wyników badań markerów wirusowych dawcy, z którego krwi otrzymano składnik. 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 – osocze uzyskane z krwi pełnej lub metodą automatycznej aferezy, poddane procedurze inaktywacji czynników chorobotwórczych przenoszonych przez krew.

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

Albumina ludzka – jest 5 lub 20% roztworem oczyszczonej albuminy osocza ludzkiego w roztworze chlorku sodowego. Roztwór albuminy jest wolny od biologicznych czynników chorobotwórczych, nie zawiera substancji pirogennych, uczulających i toksycznych.

Immunoglobulina ludzka – zawiera ludzką immunoglobulinę klasy G (IgG) w stężeniu 93–96%. Dodatkowo może zawierać immunoglobulinę A (IgA) nie więcej niż 40–50mg/g białka. Substancjami pomocniczymi są cukry proste lub złożone, chlorek sodu.

Koncentrat czynników zespołu protrombiny – lek uzyskiwany z ludzkiego osocza. Zawiera II (24–45 j.m./ml), VII (ok. 25 j.m./ml), IX (ok. 30 j.m./ml) i X (ok. 30 j.m./ml) czynnik krzepnięcia krwi. Dodatkowo preparat może zawierać: chlorek sodu, cytrynian sodu dwuwodny, heparynę i ok. 0,75–1,5 j.m./ml antyprotrombiny III.

Piśmiennictwo

1. Łętowska M. (red.), *Medyczne zasady pobierania krwi, oddzielania jej składników i wydawania, obowiązujące w jednostkach organizacyjnych publicznej służby krwi*, IHiT, Warszawa 2014.
2. *Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components*, Recommendation No. R (95) 15. 16th ed. EDQM 2011.

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 ze 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 jest w znacznym stopniu zależne od prawidłowej organizacji krwiolecznictwa w szpitalu. Niezbędnymi jej elementami są:

- Komitet transfuzjologiczny
- Lekarz odpowiedzialny za gospodarkę krwią
- Bank krwi i jej składników
- Pracownia immunologii transfuzjologicznej
- Lekarze
- Pielęgniarki/położne
- Dokumentacja

1.4.1. Komitet transfuzjologiczny

Komitet transfuzjologiczny powoływany jest w podmiocie, w którym w więcej niż na czterech oddziałach przetacza się krew i jej składniki. W skład komitetu transfuzjologicznego wchodzi osoba kierująca oddziałami lub ich zastępcy, lekarz odpowiedzialny za gospodarkę krwią, anestezjolog, kierownik pracowni immunologii transfuzjologicznej, kierownik banku krwi oraz przedstawiciel pielęgniarek i położnych.

Do zadań komitetu transfuzjologicznego należy:

- 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 poprzetoczeniowej reakcji niepożądaney wraz z oceną postępowania,
- analiza raportów o wszelkich nieprzewidzianych zdarzeniach związanych z przetoczeniem, a w szczególności o błędach i wypadkach,
- opracowanie programu kształcenia lekarzy i pielęgniarek (położnych) w dziedzinie leczenia krwią i 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

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

Do obowiązków lekarza odpowiedzialnego za gospodarkę krwią w szpitalu należy:

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

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 ustnej 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 nieprzewidzianych zdarzeniach, 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,
- 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 wykonują przetoczenie krwi i jej składników, muszą jednak posiadać stosowne uprawnienia nadawane po odbytych szkoleniu przez jednostkę 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 grup 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,
- 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, 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 pielęgniarских.

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 należy 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 z 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 zostać wprowadzona i wystawiana 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 i jej składników,
- nazwy, numery donacji, grupę krwi, liczbę, datę pobrania, datę ważności krwi i jej składników,
- dane osób dokonujących wpisu do dokumentacji,
- dane dostawcy i odbiorcy krwi i jej składników,
- dane biorcy krwi lub jej składnika,
- rejestr temperatur urządzeń służących do magazynowania krwi i jej składników.

1.4.8. Zapewnienie jakości

Wszystkie czynności związane z przyjmowaniem, magazynowaniem, wydawaniem, reklamacją, zwrotem krwi i jej składników, postępowaniem związanym z wystąpieniem związanej z przetoczeniem niepożądanego reakcji lub zdarzenia, pobieraniem próbek krwi od pacjenta, wykonywaniem badań z zakresu immunologii transfuzjologicznej, dokumentowaniem wykonanych czynności, walidacją i serwisem urządzeń, 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 w szpitalu za gospodarkę krwią. SOP zatwierdza dyrektor szpitala.

Aparatura i sprzęt stosowany w szpitalnych bankach krwi i pracowniach immunologii transfuzjologicznej oraz na oddziałach szpitalnych powinny być poddawane walidacji i/lub kalibracji przed rozpoczęciem użytkowania oraz ponownej walidacji, jeden raz w roku.

Walidacja powinna być przeprowadzana po naprawie lub po modyfikacji systemu pracy.

Odstępy czasu między przeglądami oraz walidacjami muszą być określone dla każdego sprzętu z osobna.

Należy 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 powinien być sprecyzowany.

Każda seria odczynników powinna być walidowana 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. Przetoczenie krwi lub jej składnika

Przetoczenie krwi lub jej składnika wymaga uzyskania przynajmniej ustnej zgody biorcy. Brak zgody wymaga pisemnego oświadczenia chorego. Wiarygodnymi wynikami grupy krwi, które mogą być podstawą zamówienia krwi lub jej składnika są:

- wynik z pracowni immunologii transfuzjologicznej (oparty na dwóch niezależnych badaniach),
- karta identyfikacyjna grupy krwi,
- wpis w legitymacji honorowego dawcy 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 danych uzyskanych od niego, wpisuje się na etykiecie próbek:

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

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

W przypadku braku możliwości uzyskania danych pacjenta na etykiecie i na skierowaniu na badania należy wpisać symbol NN oraz numer księgi głównej i numer księgi oddziałowej.

Po pobraniu krwi osoba pobierająca sprawdza, czy dane pacjenta są zgodne z danymi na etykiecie próbki 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 polega na:

- identyfikacji 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 porównujemy w bezpośredniej rozmowie z biorcą lub, jeśli to niemożliwe, z danymi zawartymi w historii chorego.
- porównaniu wyników grupy krwi na formularzu z grupą krwi na etykiecie pojemnika;
- porównaniu numeru krwi lub jej składnika na pojemniku z numerem na formularzu zawierającym wynik próby zgodności lub na karcie zgodności;
- sprawdzeniu daty ważności składnika.

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 razie 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 formularzem próby zgodności serologicznej lub karty zgodności,
- blokuje się składnik przed ponownym dopuszczeniem do użytku.

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 walidowanego sprzętu chłodniczego. Wszystkie wyżej wymienione warunki muszą być określone w SOP-ach, a ich spełnienie udokumentowane.

1.4.13. Zasady przetaczania składników krwi

- Przetoczenie krwi lub jej składnika, z wyjątkiem koncentratu krwinek płytkowych (KKP) i osocza, pobranych z banku krwi należy rozpocząć nie później niż w ciągu 30 minut od ich dostarczenia.

- Przetoczenie KKP, KG i rozmrożonego osocza należy rozpocząć niezwłocznie po ich otrzymaniu.
- Z banku krwi w przypadku przetoczenia kilku jednostek powinno się sukcesywnie pobierać pojedyncze jednostki krwi i jej składników.
- W wyjątkowych przypadkach, jeżeli przewiduje się dłuższy czas do rozpoczęcia przetoczenia, krew należy przechowywać w zwalidowanej, przeznaczonej wyłącznie do tego celu lodówce, w temperaturze od 2°C 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, zwykle jest to ok. 60 kropli na minutę.

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 lub koncentratu krwinek czerwonych (KKCz).
- Jeżeli składnik krwi jest podawany strzykawką, należy zastosować specjalny filtr.
- 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 zaopatrzonym 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,
- biorcy 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 – dłużej niż 30 minut,

- po odłączeniu ponownie podłączyć choremu tego samego zestawu do przetoczeń lub składnika krwi,
- przetaczać przez jeden zestaw do przetoczeń więcej niż 1 jednostkę krwi pełnej lub KKCz,
- przetaczać jedną jednostkę krwi pełnej lub KKCz dłużej niż 4 godziny,
- po zakończonym przetoczeniu używać tego samego zestawu do podania płynów infuzyjnych,
- niezużytego w całości składnika krwi przetoczyć 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.

Po 15 minutach od rozpoczęcia przetaczania kolejnej jednostki krwi lub jej składnika należy dokonać pomiaru i rejestracji ciepłoty ciała i tętna.

Wykonane pomiary należy udokumentować.

Chorego należy pouczyć o konieczności niezwłocznego zgłoszenia każdego niepokojącego objawu, a w szczególności dreszczy, wysypki, zaczerwienienia skóry, duszności, bólu kończyn lub okolicy łędźwiowej.

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.

Jeżeli wyniki tych pomiarów oraz towarzyszące im objawy wskazują na ostrą niepożądaną reakcję poprzetoczeniową, należy niezwłocznie przerwać przetoczenie i wdrożyć stosowne postępowanie, opisane w SOP i w 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 temp. 2–6°C, w chłodziarce specjalnie do tego przeznaczonych.

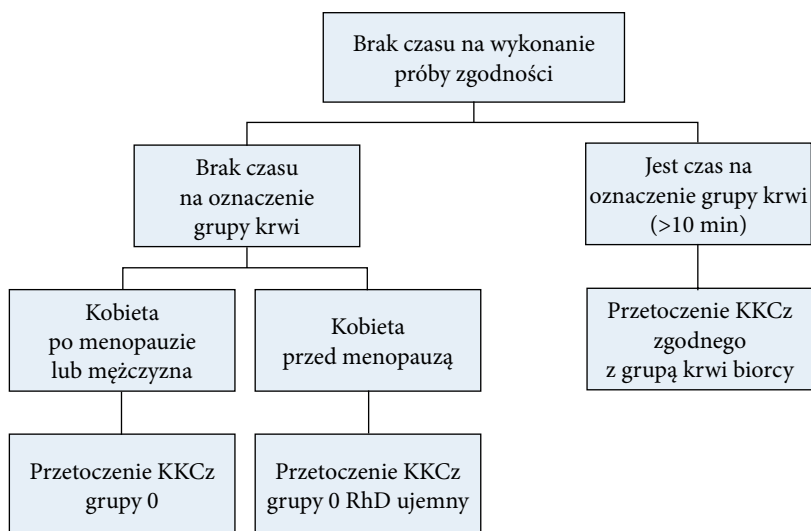
Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi, tętna i ciepłoty ciała.

Chorego należy obserwować przez 12 godzin po zakończeniu przetoczenia. Pacjent, któremu przetoczono krew w warunkach ambulatoryjnych, może być wypisany z podmiotu leczniczego po okresie krótszym niż 12 godzin tylko na własne żądanie.

1.4.17. Zasady przetaczania składników krwi w przypadku pilnego przetoczenia

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.

Do pilnego przetoczenia dobiera się KKCz grupy O lub zgodnej z grupą krwi biorcy (jeśli jest znana) zgodnie z algorytmem przedstawionym na rycinie 1–1.



Rycina 1–1. Algorytm doboru koncentratu krwinek czerwonych do pilnego przetoczenia

Do dalszych przetoczeń należy dobierać krew jednoimienną z biorcą w układzie ABO i antygenie D z układu Rh.

Dopuszczenie do przetoczenia krwinek różnoimiennych w układzie ABO z grupą krwi biorcy

Dopuszcza się przetaczanie KKCz grupy O chorym innej grupy krwi w następujących okolicznościach:

- niedokrwistość wymagająca przetoczeń krwi,
- brak zgodnej krwi jednoimiennej dla biorcy z obecnymi aloprzeciwciałami odpornościowymi,
- bardzo słaba ekspresja antygenu A lub B albo trudności w oznaczeniu grupy w układzie ABO,
- 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 koncentratów krwinek czerwonych i koncentratów krwinek płytkowych w takich sytuacjach przedstawiono w tabeli 1–3 i 1–4.

Tabela 1–3. Dopuszczenie do przetoczeń krwinek czerwonych różnoimiennych w układzie 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 ⁻

Tabela 1–4. Dopuszczenie do przetoczeń koncentratu krwinek płytkowych różnoimiennych w układzie 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 RhD. 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

- Standardowe procedury operacyjne (SOP) – opisują czynności związane z poszczególnymi etapami procesu przetaczania oraz zalecenia odnoszące się do przetaczania składników krwi. Zawierają informacje dotyczące procesów towarzyszących leczeniu i opieki nad chorym, a także stanowią istotną część kryteriów oceny postępowania. Należy zapewnić spójność informacji w procedurach, ponadto należy je okresowo przeglądać i aktualizować. Standardowe procedury powinny przynajmniej dotyczyć:
 - 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,
 - kontroli zgodności biorcy i składnika krwi przeznaczonego do przetoczenia,
 - postępowania podczas i po przetoczeniu,
 - opieki i monitorowania chorych podczas i po przetoczeniu,
 - postępowania w przypadku poprzetoczeniowych reakcji i zdarzeń niepożądanych.
- książka transfuzjologiczna
- zapotrzebowania na składniki krwi
- skierowanie na próbę zgodności serologicznej
- skierowanie na badanie grupy krwi
- skierowanie na badania konsultacyjne
- zgłoszenie poprzetoczeniowej niepożądanego reakcji lub zdarzenia
- zapotrzebowanie do pilnego przetoczenia
- protokół zwrotu składników krwi

Piśmiennictwo:

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 11 grudnia 2012 r. w sprawie leczenia krwią w podmiotach leczniczych 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 2013 r. nr 1, poz. 5).
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 stycznia 2009 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych (Dz. U. z 2009 Nr 22 poz. 128).

1.6. Serologiczne podstawy przetoczeń składników krwi – Jadwiga Fabijańska-Mitek, Zakład Immunohematologii CMKP, Warszawa

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, potem (1904 rok) do czterech grup. W obrębie grupy można było dobrać dawcę i biorcę krwi. Niezgodna serologicznie krew potencjalnego dawcy i biorcy ulegała *in vitro* aglutynacji, natomiast *in vivo* mogła spowodować hemolizę z poważnymi objawami klinicznymi, łącznie ze śmiercią biorcy. W 1930 roku za odkrycie grup krwi przyznano Karolowi Landsteinerowi nagrodę Nobla. Przyczyną obserwowanej przez niego aglutynacji była reakcja między antygenami A lub/i B, obecnymi na krwinkach czerwonych, a naturalnymi (powstają bez wcześniejszego kontaktu z krwią), regularnymi (regułą jest ich posiadanie lub brak) 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, bowiem w żadnym innym układzie nie występują przeciwciała naturalne i regularne; jeżeli powstają przeciwciała naturalne, to są nieregularne, czyli pojawiają się rzadko i zanikają lub powstają przeciwciała odpornościowe w wyniku kontaktu z krwią. W tabeli 1–5 przedstawiono pochodzenie przeciwciał grupowych.

Tabela 1–5. Pochodzenie przeciwciał grupowych na przykładzie najczęściej wykrywanych swoistości

Przeciwciała			
naturalne (IgM)		odpornościowe (IgG)	
regularne	nieregularne		
-A, -B	-M, -N, -S, -P ₁ , -Le ^a , -Le ^b	-D, -C, -c, -E, -e, -K, -k, -Fy ^a , -Fy ^b , -Jk ^a , -Jk ^b , -s	

1.6.2. Antygeny i przeciwciała

Klasyfikacja antygenów grupowych

W ciągu ponad 100 lat od odkrycia K. Landsteinerja poznano i sklasyfikowano łącznie 33 układy grupowe (prawdopodobnie wkrótce do klasyfikacji wejdą kolejne dwa układy), które zostały przedstawione w tabeli 1–6, a w nich ponad 300 antygenów, nie licząc tak zwanych podgrup, odmian, wariantów (3, 6, 9, 20).

Tabela 1–6. Układy grupowe krwinek czerwonych

Nr ISBT	Nazwa układu grupowego	Główne antygeny	Lokalizacja w chromosomie
001	ABO	A ₁ , A, B, AB	9
002	MNS	M, N, S, s, U	4
003	PIPK	P1 P ^k , LKE	22
004	Rh	D, C, c, E, e	1
005	Lutheran	Lu ^a , Lu ^b	19
006	Kell	K, k, Kp ^a , Kp ^b , Js ^a , Js ^b	7
007	Lewis	Le ^a , Le ^b	19
008	Duffy	Fy ^a , Fy ^b , Fy ³	1
009	Kidd	Jk ^a , Jk ^b , Jk ³	18
010	Diego	Di ^a , Di ^b , Wr ^a , Wr ^b	17
011	Yt	Yt ^a , Yt ^b	7
012	Xg	Xg ^a ,	X
013	Scianna	Sc1, Sc2	1
014	Dombrock	Do ^a , Do ^b , Gy ^a , Hy, Jo ^a	12
015	Colton	Co ^a , Co ^b , Co ³	7
016	Landsteiner-Weiner	LW	19
017	Chido/Rogers	CH/RG	6
018	H	H	19
019	Kx	Kx	X
020	Gerbich	Ge2, Ge3, Ge4	2
021	Cromer	Cr ^a	1
022	Knops	Kn ^a , Kn ^b	1
023	Indian	In ^a , In ^b	11
024	Ok	Ok ^a	19
025	Ralph	MER2	11
026	John Milton Hagan	JMH	15
027	I	I	6

Nr ISBT	Nazwa układu grupowego	Główne antygeny	Lokalizacja w chromosomie
028	Globozyd	P	3
029	Gill	GIL	9
030	RHAG	Duclos, Ol ^a , DSLK	6
031	Forssman	FORS1	9
032	Langereis	Lan	2
033	Junior	Jra	4

Antygeny grupowe są składnikami błony komórkowej i stymulują układ odpornościowy osoby nieposiadającej ich do wytworzenia swoistych przeciwciał. Pod względem budowy biochemicznej są białkami, lipidami, węglowodanami oraz połączeniami tych związków, czyli glikolipidami i glikoproteinami (4, 5, 7, 10, 17). W doborze krwi do przetoczenia zasadnicze znaczenie ma obecność lub brak antygenów na krwinkach czerwonych, czyli ich fenotyp. Badanie genotypu jest przydatne w zrozumieniu nietypowego dziedziczenia antygeny lub występowania nietypowych jego odmian (1, 2, 3, 11, 17, 18). Czasem ma walor praktyczny np. podczas nieinwazyjnego oznaczenia – przewidywania antygeny krwinek płodu na podstawie DNA izolowanego z osocza matki.

Dziedziczenie

Antygeny grupowe dziedziczą się zgodnie z pierwszym prawem Mendla, dominująco, recesywnie lub współdominująco (6, 7, 13). Geny różnych układów grupowych znajdują się w 22 autosomach dwóch układów w chromosomie płciowym X. Różnice genetyczne zdecydowanej większości antygenów krwinek czerwonych, a także płytek krwi i granulocytów, w obrębie tego samego układu są niewielkie i dotyczą substytucji jednego lub kilku nukleotydów, albo delecji pojedynczego nukleotydu (np.: ABO). Czasem różnice dotyczą obecności lub braku całego genu (np.: Rh).

Ekspresja antygenów w ciągu życia

Antygeny grupowe w zasadzie przez całe życie są niezmiennie. Większość najważniejszych klinicznie układów grupowych (np.: Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS) rozwija się już we wczesnym okresie życia płodowego i ich ekspresja na krwinkach czerwonych jest tak samo silnie wyrażona jak u osób dorosłych. Niektóre antygeny (np.: A, B, H) rozwijają się jednak później i w chwili urodzenia mogą być trudne do wykrycia. Antygeny niektórych układów grupowych są obecne na innych komórkach poza krwinkami czerwonymi, np. antygeny układu ABO występują we wszystkich narządach poza układem nerwowym oraz w postaci rozpuszczonych substancji grupowych w osoczu i w wydzielinach. 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 spokoju kobiety, bowiem przeciwciała te nie wywołują choroby hemolitycznej płodu/norodka, gdyż nie przechodzą przez łożysko. Podobnie może zanikać ekspresja powszechnego antygeny LW.

Poważne zaburzenia w syntezie antygenów grupowych zdarzają się w przebiegu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego. 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 posiada 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, bowiem nie dobiera się dawcy i biorcy w zakresie tych antygenów. Po przyjęciu przeszczepu i pojawieniu się kompletnego chimeryzmu chory ma grupę krwi i cały fenotyp wszystkich komórek krwi taki, jaki miał dawca komórek krwiotwórczych z wyjątkiem układu Lewis, który jest nabyty z osocza biorcy (15).

Przeciwciała grupowe

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 (4, 8, 9, 10, 11, 14, 16). Najgroźniejsze są przeciwciała z układu ABO. Przeciwciała anti-A i anti-B silnie aktywują składniki dopełniacza i w reakcji z krwinkami czerwonymi wywołują hemolizę wewnątrznaczyniową. Następne klinicznie ważne przeciwciała anti-D z układu Rh powstają u osób RhD ujemnych przez kontakt z krwinkami RhD dodatnimi i są przeciwciałami odpornościowymi. W polskiej populacji, podobnie jak w całej rasie kaukaskiej, jest ok. 20% ludzi RhD ujemnych i odpowiednio ok. 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 i inne też są silnymi immunogenami. Niezależnie od tej charakterystyki należy pamiętać, że każdy antygen dawcy może wywołać reakcję u konkretnego biorcy i może być dla niego klinicznie istotny.

Cechy przeciwciał a objawy kliniczne

Przeciwciała skierowane do antygenów krwinek czerwonych i pozostałych komórek krwi należą do klasy IgG i IgM, bardzo rzadko do klasy IgA. Częsteczkami IgG są monomerami, IgM pentamerami, IgA monomerami i dimerami. W warunkach laboratoryjnych częsteczki IgM najsilniej reagują w temperaturze kilku stopni

Celsjusza oraz w temperaturze pokojowej, a cząsteczki IgG w 37°C. Powinowactwem przeciwciał określa się siłę ich wiązania z determinantą antygenową. Im większe powinowactwo cząsteczek IgG do krwinek czerwonych, tym bardziej nasilona hemoliza pozanaczyniowa. Makrofagi śledziony niszczą krwinki czerwone opłaszczone przeciwciałami z siłą, która oprócz powinowactwa zależy też od swoistości przeciwciał i liczby cząsteczek na krwince. Powinowactwo przeciwciał klasy IgM jest zazwyczaj znacznie mniejsze niż klasy IgG. Jednak 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, aż do powstania kompleksu ataku na błonę komórkową, „podziurawienia” jej i ucieczki hemoglobiny. Przeciwciała IgG niszczą krwinki czerwone, z którymi reagują, gdyż są rozpoznawane przez receptory 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 i możliwej, choć bardzo rzadkiej, swoistości związanej z antygenami krwinek czerwonych. 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 wpływają na objawy kliniczne niszczenia krwinek czerwonych. W tabeli 1–7 zostały przedstawione czynniki wpływające na kliniczne znaczenie przeciwciał.

Tabela 1–7. Czynniki wpływające na kliniczne znaczenie przeciwciał

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 itd.
Stężenie	Im większe, tym bardziej możliwa silniejsza reakcja
Awidność	Reakcja z dużą liczbą determinant antygenowych
Liczba determinant antygenowych	Im większa na krwince, tym bardziej możliwa silniejsza reakcja
Powinowactwo do antygeny	Im większe, tym bardziej możliwa silniejsza reakcja
Reakcja z receptorami makrofagów	IgG, IgA – hemoliza pozanaczyniowa
Wiązanie dopełniacza	IgM, IgA – hemoliza wewnątrznaczyniowa lub IgG – pozanaczyniowa
Aktywność komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego	Im większa, tym silniejsza hemoliza pozanaczyniowa

Odpowiedź pierwotna na antygen krwinek czerwonych rozwija się długo, a wytwarzane przeciwciała pojawiają się przeważnie po 3–6 miesiącach. Dzięki temu uodpornienie kobiety w danej ciąży zazwyczaj nie jest groźne dla rozwijającego się płodu, a dopiero dla kolejnego płodu w następnej ciąży. Wyjątkowo po przetoczeniu dużej objętości krwi przeciwciała mogą pojawić się wcześniej, np. po 3–4 tygodniach od przetoczenia. Podczas kolejnego kontaktu z antygenem występuje wtórna odpowiedź immunologiczna, w której przeciwciała klasy IgG pojawiają się bardzo szybko, np. w ciągu kilku godzin. Czasem wtórna reakcja na antygen może wynosić nawet kilka minut, ale może też wystąpić reakcja opóźniona, której skutki pojawiają się po kilku – kilkunastu dniach (6, 8, 9, 10, 13, 14, 16, 18, 20).

Składniki krwi dawcy muszą być tak dobrane pod względem immunologicznym dla danego biorcy, by nie wywołały reakcji niepożądaną i by przetoczenie odniosło oczekiwany skutek terapeutyczny. W tym celu przeprowadza się badania serologiczne dawcy oraz biorcy danego składnika krwi (12, 18, 19, 20).

1.6.3. Badania serologiczne przed przetoczeniem koncentratu krwinek czerwonych

Oznaczanie antygenów układu ABO i Rh

Ze względu na omówioną wcześniej rolę układu ABO i antygenu RhD, podstawowe oznaczenie grupy krwi polega na ocenie układu ABO u danej osoby i stwierdzeniu obecności lub braku antygenu RhD. Do wykrycia antygenów A i B stosuje się odczynniki monoklonalne anti-A i anti-B, a do wykrycia przeciwciał w surowicy/osoczu wzorcowe krwinki czerwone, odpowiednio od dawców grupy A₁ i B. Interpretacja obu składowych badania pozwala określić grupę krwi ABO dawcy lub biorcy. Inaczej jest z badaniem u noworodków i niemowląt, które mogą mieć słabą ekspresję antygenu, a przeciwciała naturalne anti-A i anti-B wytwarzają najwcześniej od trzeciego miesiąca życia, zazwyczaj do drugiego roku. Oznaczenie grupy krwi wykonuje się u niemowląt i małych dzieci tylko w przypadku konieczności przetoczenia krwi i w przyszłości musi być ono zweryfikowane. Odmienne, antygen RhD jest dobrze wykształcony na krwinkach czerwonych już w pierwszym trymestrze życia płodowego. Osoby, u których stwierdza się słabą ekspresję antygenu RhD (tzw. RhD słaby) lub antygen RhD nieposiadający części epitopów (RhD częściowy lub RhDII – VI) są wprawdzie oznaczane jako RhD dodatnie, ale do przetoczeń należy im dobierać składniki grupy RhD ujemny. Ze względu na możliwość występowania słabych odmian antygenu D badanie wykonuje się przy użyciu dwóch rodzajów przeciwciał monoklonalnych anti-D. U biorców krwi, dziewczynek oraz kobiet w wieku rozrodczym, nie powinno się badać słabych odmian, w tym częściowego antygenu DVI (najczęściej występująca w Europie kategoria D częściowego; 0,02–0,05% populacji RhD dodatniej).

Wykrywanie przeciwciał odpornościowych

W wyniku przetoczenia krwinek czerwonych oraz przebytej ciąży może dojść do wytworzenia przeciwciał odpornościowych o dowolnej swoistości w zakresie antygenów czerwokrwinkowych. Przeciwciała odpornościowe należą do klasy IgG. Zasada ich badania polega na tym, żeby wykryć nawet najslabsze reakcje swoistych przeciwciał. Jeżeli uzyska się wynik lub wyniki dodatnie w badaniu surowicy z krwinkami czerwonymi służącymi do wykrywania przeciwciał, należy określić ich swoistość. Biorcom, u których wykryto przeciwciała odpornościowe w aktualnym 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 nazwa test Coombsa ciągle jest stosowana, zamiennie z nazwą test antyglobulinowy. Dzięki zastosowaniu przeciwciał skierowanych przeciw cząsteczkom ludzkich IgG, można spowodować aglutynację, gdy cząsteczki te są związane z powierzchnią krwinek czerwonych. Ułatwia ona wykrycie przeciwciał wiążących dopełniacz. 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 badaniem w rozpoznawaniu: 1) reakcji niepożądaney po przetoczeniu składnika krwi, 2) choroby hemolitycznej płodu i noworodka, 3) niedokrwistości autoimmunohemolitycznej. Na krwinkach wykrywa się odpowiednio: 1) alloprzeciwciała biorcy związane z przetoczonymi krwinkami dawcy, 2) alloprzeciwciała matki, które przeszły przez łożysko i są obecne na krwinkach noworodka, 3) autoprzeciwciała na autologicznych krwinkach czerwonych chorego lub pozostałe po ich reakcji składniki dopełniacza. PTA polega na wywołaniu reakcji przeciwciał obecnych w surowicy osoby badanej z antygenami wzorcowych krwinek czerwonych lub krwinek dawcy, którego jednostka koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) ma być przetoczona. Test składa się z dwóch etapów. W pierwszym z nich krwinki czerwone inkubuje się z surowicą pacjenta w temperaturze 37°C. W tych warunkach zachodzi reakcja między antygenami a przeciwciałami klasy IgG. W drugim etapie opłaszczony *in vitro* krwinki czerwone kontaktuje się z przeciwciałami antyglobulinowymi i ocenia aglutynację. PTA stosuje się: 1) u biorcy krwi do wykrywania alloprzeciwciał odpornościowych przed przetoczeniem, 2) u kobiety podczas badania profilaktycznego związanego

z chorobą hemolityczną płodu/novorodka (ChHPN) w ciąży i po porodzie, 3) w surowicy chorego, gdy ma on autoprzeciwciała.

Próba zgodności serologicznej

Do wykonania próby zgodności serologicznej potrzebna jest świeżo pobrana próbka krwi chorego oraz próbki krwi dawców, które dołączone są do pojemników z KKCz. U biorców leczonych krwią oraz u osób, którym przetaczano krew w okresie ostatnich 3 miesięcy, należy bezwzględnie przestrzegać czasu ważności próby zgodności, 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. Probki 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: 1) kontroluje się antygeny biorcy i dawcy w zakresie antygenów grupowych ABO; sprawdza się obecność antygenu RhD u biorcy, a kiedy jest on RhD ujemny, sprawdza się antygen D u dawcy, aby mimo wcześniejszych badań nie przetoczyć krwinek RhD dodatnich osobie RhD ujemnej, 2) przeprowadza się testy na obecność odpornościowych przeciwciał w surowicy biorcy, 3) wykonuje się próbę zgodności serologicznej między surowicą biorcy a krwinkami czerwonymi dawcy. Zgodność serologiczną dawcy i biorcy akceptuje się wówczas, gdy: 1) kontrola ABO i RhD potwierdza wcześniejsze wyniki oznaczeń w tym zakresie, 2) surowica biorcy nie reaguje z krwinkami dawcy, 3) badanie na obecność przeciwciał w stosunku do panelu krwinek wzorcowych jest ujemne lub nie wykrywa się dodatkowych przeciwciał oprócz wcześniej zidentyfikowanych. Jeżeli podczas wykonywania próby zgodności serologicznej wystąpi aglutynacja surowicy biorcy z krwinkami wzorcowymi i dodatkowo BTA jest dodatni, to podejrzewa się obecność autoprzeciwciał klasy IgG na krwinkach lub składników C3 dopełniacza. Mogą to być autoprzeciwciała typu ciepłego klasy IgG lub zimne aglutyniny. 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. Zimne autoprzeciwciała są patogenne, gdy mają poszerzoną amplitudę cieplną reakcji co najmniej do 26–28°C. Chorym z obecnością autoprzeciwciał typu ciepłego dobiera się KKCz zgodną fenotypowo w układzie Rh i antygenie K z układu Kell. Wynik próby zgodności serologicznej brzmi wówczas następująco: próba serologicznie niezgodna (autoprzeciwciała), fenotypowo zgodna. Krew można przetoczyć choremu.

1.6.4. Serologiczny dobór koncentratów krwinek płytkowych i granulocytarnych oraz osocza

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 posiada duże stężenie przeciwciał anti-A i/lub anti-B. Może być też nieefektywne ze względu na obecność antygenów A lub B na krwinkach płytkowych. Jeżeli biorca jest RhD ujemny, szczególnie, gdy jest to dziewczynka lub kobieta w wieku rozrodczym, to dobiera się KKP od dawcy RhD ujemnego. W przypadku konieczności pilnego przetoczenia i dostępności tylko KKP od dawcy RhD dodatniego, wymienionym biorcom płci żeńskiej należy podać immunoglobulinę anti-RhD, przeliczając dawkę przeciwciał anti-D zgodnie z zasadami profilaktyki konfliktu RhD. Rutynowo nie dobiera się KKP w zakresie HLA i HPA.

Koncentrat granulocytów (KG) rutynowo nie jest dobierany pod względem zgodności swoistych antygenów HNA ani antygenów HLA, natomiast dobiera się go pod względem zgodności antygenów grupowych ABO i RhD. Ze względu 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 doboru KG w ABO i RhD, to autorzy niektórych doniesień zalecają procedurę zredukowania objętości krwinek czerwonych do 2,5 ml w jednostce KG. Osocze dobiera się na zasadzie zgodności układu ABO biorcy i dawcy, czyli jednoimienne. Można podać osocze różnoimienne, które nie zawiera przeciwciał do antygeny biorcy, czyli osocze dawcy grupy AB dla wszystkich biorców oraz osocze każdego dawcy dla biorcy grupy O (9, 11, 12, 18).

Piśmiennictwo

1. Armstrong B., Hardwick J., Raman L., Smart E., Wilkinson R., *Introduction to Blood Transfusion Technology*, ISBT Science Series 2008; 3: 1–109.
2. Avent N.D., *New insight into the Rh system: structure and function*, ISBT Science Series 2007; 2: 35–43.
3. Cartron J.P., *Blood groups: genetics and physiology*, ISBT Science Series 2010; 5: 27–45.
4. Daniels G., *Human Blood Groups*, wyd. 2, Blackwell Science 2002.
5. Daniels G., *Structure and function of red cell surface antigens*, ISBT Science Series 2006; 1: 3–8.
6. Daniels G., Bromilow I., *Essential Guide to Blood Groups*, wyd. 2, Wiley Blackwell 2010.
7. Fabijańska-Mitek J. (red.), *Immunologia krwinek czerwonych. Grupy krwi*, Wydawnictwo OINpharma, Warszawa 2007.

8. Fabijańska-Mitek J. (red.), *Immunologia krwinek czerwonych. Niedokrwistości immunohemolityczne*, Wydawnictwo OINpharma, Warszawa 2008.
9. Fabijańska-Mitek J., *Immunohematologiczne podstawy współczesnej transfuzjologii*, [w:] Korsak J., Łętowska M. (red.), *Transfuzjologia kliniczna*, α-medica Press 2009: 38–68.
10. Husebekk A. i wsp., *Blood group antigen and immune responses-detailed knowledge is necessary to present immunization and to follow up immunized individuals*, ISBT Science Series 2010; 5: 24–26.
11. Klein H.G., Anstee D.J., *Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine*, wyd. 12, Wiley Blackwell 2014.
12. Łętowska M., *Medyczne zasady pobierania krwi, oddzielania składników i wydawania, obowiązujące w jednostkach organizacyjnych publicznej służby krwi*, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa 2014.
13. Mariańska B., Fabijańska-Mitek J., Windyga J., *Badania laboratoryjne w hematologii*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003: 227–285.
14. Mintz P.D. (red.), *Transfusion therapy: Clinical principles and practice*, wyd. 2, AABB 2005.
15. Nowak J., Fabijańska-Mitek J. (red.), *Podstawy immunogenetyki transplantacyjnej*, ProPharmacia Futura, Warszawa 2012.
16. Petz L.D., Garratty G., *Immune hemolytic anemias*, wyd. 2, Elsevier 2004.
17. Reid M.E., Lomas-Francis C., *The blood group antigen*, wyd. 2, Elsevier 2004.
18. Roback J.D., Grossman B.J., Hillyer C.D., *Technical Manual*, wyd. 16, AABB 2008.
19. White J., *Pre-transfusion testing*, ISBT Science Series 2009; 4: 37–44.
20. Wieczorek K., Bochenek-Jantczak D., Grajewska A., *Immunologia krwinek czerwonych. Pracownia serologii transfuzjologicznej, organizacja i metodyka badań*, ProPharmacia Futura, Warszawa 2011.

2. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych

2.1. Fizjologia krwinki czerwonej

Krwinki czerwone są wyspecjalizowanymi komórkami krwi, które nie posiadają jądra komórkowego, cytoplazmatycznych organelli komórkowych oraz charakteryzują się ograniczonym metabolizmem. Ich zadaniem jest przenoszenie hemoglobiny, białka odpowiedzialnego za transport i wymianę gazów oddechowych, tlenu i dwutlenku węgla, pomiędzy organizmem oddychającym a otoczeniem tych gazów. Krwinki czerwone wytwarzane są w szpiku kostnym czerwonym. Dojrzałe krwinki pozostają w krążeniu obwodowym przez około 120 dni. Krwinka czerwona ma specyficzny kształt dwuwklęsłego dysku. Średnica krwinki wynosi około 8 μm , a więc jest nieco większa od średnicy naczyń włosowatych, ale dzięki właściwości mechanicznego czasowego odkształcania się może przechodzić nawet przez bardzo cienkie naczynia krwionośne (2). Tę właściwość czasowego odkształcania się zawdzięcza obecności tak zwanego cytoszkieletu zbudowanego ze specyficznych białek strukturalnych – spektryny i ankiryiny. Spektryna jest białkiem posiadającym strukturę czwartorzędową – tworzy ją łańcuch alfa (m.cz. około 260 kD) i łańcuch beta (m.cz. 246 kD). Częsteczki spektryny formują struktury cytoszkieletu z udziałem innych białek (aktyna, białko). Ankiryna natomiast znajduje się w wewnętrznej warstwie siatki cytoszkieletu. 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 (pękania krwinek czerwonych) jest roztwór 0,48% NaCl, przy stężeniu NaCl wynoszącym 0,33% hemoliza jest całkowita (2, 3).

Dojrzała krwinka czerwona jest komórką unikalną – nie posiada jądra komórkowego i cytoplazmatycznych organelli komórkowych. Rolę organelli komórkowych pełni cytoszkielet krwinki czerwonej, warunkujący powstanie uporządkowanych przedziałów metabolicznych.

Najważniejszym białkiem funkcyjnym krwinki czerwonej jest hemoglobina – złożone białko tetrameryczne (składające się z 4 podjednostek) o całkowitej masie cząsteczkowej około 64,5 kD. Częsteczka hemoglobiny składa się z czterech cząsteczek globiny, z których każda przylacza jedną cząsteczkę hemu, czyli

porfiryny zawierającej jon żelaza (Fe^{2+}). Strukturę czwartorzędową i integralność cząsteczki hemoglobiny warunkują oddziaływania elektrostatyczne oraz wiązania niekonwalencyjne reszt aminokwasowych łańcuchów globiny.

Najbardziej znaną i najważniejszą z metabolicznego punktu widzenia rolę hemoglobiny jest rola tego białka w transporcie tlenu.

Tlen jest transportowany we krwi dwiema drogami. Zasadnicza objętość tlenu jest transportowana przez krew w postaci połączenia tlenu z hemoglobiną. Cząsteczka tlenu przyłącza się do reszt histydynowych występujących w pozycji 58 i 63 odpowiednio łańcucha alfa i beta globiny, wykorzystując wiązanie imidazolowe. Miejsca wiązania tlenu przez cząsteczki globiny znajdują się przy tych samych aminokwasach, które wiążą cząsteczki hemu. Mimo to żelazo zawarte w hemie nie zmienia swojego stopnia utlenienia, pozostając jako Fe^{2+} . Hemoglobina wiążąc się z tlenem, wytwarza oksyhemoglobinę w proporcji jedna cząsteczka hemoglobiny i cztery cząsteczki tlenu – wzór sumaryczny to Hb_4O_8 . Jest to reakcja utlenowania, a nie utlenienia. 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 (3, 11)

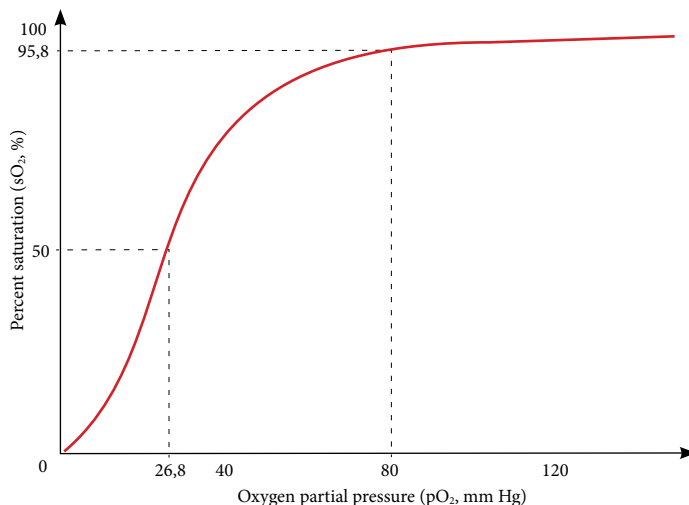
Przy ciśnieniu tlenu równym lub większym od 100 mmHg (13,3 kPa) hemoglobina jest wysycona tlenem w 100%. Jeden gram hemoglobiny może maksymalnie przyłączyć 1,34 ml tlenu. Obliczono, że przeciętna pojemność tlenowa krwi wynosi około 200 ml/l. W tej wartości mieści się objętość 3,3 ml tlenu rozpuszczonego fizycznie w 1 litrze krwi. W warunkach spoczynkowych przy stężeniu tlenu we krwi tętniczej równym 100 mmHg, a we krwi żyłnej 40 mmHg, 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 mmHg, objętości transportowanego tlenu wzrastają ponad trzykrotnie.

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.

Przesunięcie to może zostać spowodowane takimi czynnikami jak: wzrost stężenia jonów wodorowych (kwasica), wzrost stężenia dwutlenku węgla, wzrost temperatury, wzrost stężenia 2,3 DPG w krwinkach czerwonych. 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 .



Rycina 2-1. Krzywa dysocjacji tlen-hemoglobina (11)

Odwrotne zjawisko, tzn. przesunięcie krzywej dysocjacji tlen-hemoglobina w lewo, obserwujemy w kapilarach płucnych, w których krew, oddając CO_2 , podwyższa pH, a więc powoduje wzrost powinowactwa hemoglobiny do O_2 . Na zdolność oddawania i przyłączania tlenu do hemoglobiny wywiera wpływ szereg czynników (34). Przesunięcie krzywej dysocjacji w prawo powoduje łatwiejsze oddawanie tlenu w tkankach w danych warunkach prężności tego gazu. Do czynników powodujących to zjawisko należy: 1) kwasica, 2) wzrost stężenia dwutlenku węgla, 3) wzrost temperatury i 4) wzrost stężenia 2,3-DPG. 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 warunkach 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 Hb przy danej prężności tego gazu (2, 34).

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 części osocza i stanowi jego 1 jednostkę. Wartość hematokrytu składnika wynosi 65–75% (0,65–0,75); każda jednostka koncentratu krwinek czerwonych powinna zawierać minimum 45g hemoglobiny (46).

Koncentrat krwinek czerwonych zawiera wszystkie krwinki czerwone obecne w jednej jednostce pełnej 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 (17, 46).

Przetoczenie 1 jednostki koncentratu krwinek czerwonych dorosłemu choremu z prawidłowym BMI, bez stwierdzanego krwawienia i objawów sugerujących skrócenie czasu przeżycia krwinek, spowoduje wzrost stężenia hemoglobiny o ok. 1g/dl, a wartości hematokrytu o 3–4% (90).

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 10g/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 (18, 46):

- **Koncentrat krwinek czerwonych pozbawiony kożuszka leukocytno-płytkowego**

Jest to składnik krwi otrzymany z 1 donacji krwi pełnej o objętości 450 ml \pm 10%, z której usunięto kożuszek leukocytno-płytkowy wraz z towarzyszącą mu objętością osocza i krwinek czerwonych. Hematokryt koncentratu krwinek czerwonych wynosi 65–75% (0,65–0,75); każda jednostka składnika zawiera minimum 43g hemoglobiny. Całkowita liczba leukocytów w składniku nie przekracza $1,2 \times 10^9$ komórek na jednostkę.

- **Koncentrat krwinek czerwonych z roztworem wzbogacającym**

Składnik krwi uzyskany z jednej donacji krwi pełnej o objętości 450 ml $\pm 10\%$ po usunięciu z niej większości osocza i dodaniu odpowiedniej objętości płynu wzbogacającego. Wartość hematokrytu koncentratu krwinek czerwonych zależy od natury płynu wzbogacającego i metody preparatyki oraz objętości osocza pozostawionego w składniku. Wynosi ok. 70% (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.

- **Koncentrat krwinek czerwonych w roztworze wzbogacającym, pozbawiony kożuszka leukocytarno-płytkowego**

Są to krwinki czerwone otrzymane z jednej donacji krwi pełnej o objętości 450 ml $\pm 10\%$, z której usunięto osocze i kożuszek leukocytarno-płytkowy. Do krwinek czerwonych dodano następnie płyn wzbogacający. Wartość hematokrytu koncentratu krwinek czerwonych zależy od natury płynu wzbogacającego, metody preparatyki oraz objętości pozostawionego osocza w składniku, i nie powinna przekraczać 70% (0,70). Każda jednostka składnika zawiera minimum 45g hemoglobiny. Całkowita liczba leukocytów w składniku nie przekracza $1,2 \times 10^9$ komórek na jednostkę.

- **Przemywany koncentrat krwinek czerwonych**

Składnik krwi otrzymany z jednej donacji krwi pełnej o objętości 450 ml $\pm 10\%$, z której usunięto osocze, poddany przemyciu i 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 i krwinki płytkowe. Wartość hematokrytu składnika może być dostosowana do potrzeb klinicznych, a każda jednostka krwinek czerwonych zawiera minimum 40 g hemoglobiny.

- **Ubogoleukocytarny koncentrat krwinek czerwonych**

Składnik krwi uzyskany przez usunięcie większości leukocytów z jednostki koncentratu krwinek czerwonych. Liczba leukocytów nie może być wyższa niż 1×10^6 komórek w jednej jednostce. Każda jednostka koncentratu krwinek czerwonych zawiera minimum 40 g hemoglobiny.

- **Napromieniowany koncentrat krwinek czerwonych**

Jest to jednostka koncentratu krwinek czerwonych poddana promieniowaniu jonizującemu w dawce 25 Gy. Krwinki czerwone po napromieniowaniu mogą być przetaczane do 28 dni od daty pobrania.

- **Mrożony koncentrat krwinek czerwonych**

Składnik krwi otrzymany z 1 donacji krwi pełnej o objętości 450 ml $\pm 10\%$, do którego dodano płyn kriochronny i zamrożono w ciągu 7 dni od pobrania. Przechowywane są w temp. -60°C – -80°C . Przed użyciem klinicznym

krwinki są rozmrażane, przemywane 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 czerwonych zawiera minimum 36g hemoglobiny.

- **Koncentrat krwinek czerwonych otrzymany metodą automatycznej aferezy**

Składnik ten stanowią krwinki czerwone otrzymane metodą automatyczną przy użyciu separatora komórkowego w procesie aferezy od jednego dawcy. Typowa afereza pozwala na otrzymywanie 1 lub 2 jednostek koncentratu krwinek czerwonych od tego samego dawcy. Każda jednostka zawiera minimum 40g hemoglobiny.

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 w przekształceniu ich w tzw. końcowe produkty. 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 do obniżenia stężenia S-nitrosohemoglobiny w krwince czerwonej. Przechowywanie krwinek powoduje również obniżenie w nich stężenia 2,3-DPG. Obniżenie stężenia 2,3-DPG powoduje przesunięciem krzywej dysocjacji hemoglobiny w lewo, co z kolei, wiąże się ze wzrostem powinowactwa hemoglobiny do tlenu (5, 35, 87).

Zmiany związane z przechowywaniem krwinek czerwonych są częściowo odwracalne. Krwinki, w których nastąpił rozpad 2,3-DPG w czasie przechowywania w ciągu 48–72 godz. po przetoczeniu, syntetyzują ten związek w ustroju biorcy. Według dostępnego piśmiennictwa nie można jednoznacznie określić, jaki wpływ na transport tlenu i samego chorego mają po przetoczeniu 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 (52, 83). Degradacja 2,3-DPG ma prawdopodobnie niewielki wpływ na uwolnienie O₂ (89). Badania chorych w stanie krytycznym po urazie i po zabiegu chirurgicznym wykazały związek między czasem przechowywania przetaczanych koncentratów krwinek

czerwonych a śmiertelnością, zachorowalnością, występowaniem zakażeń oraz długością hospitalizacji (30, 60, 80, 87). 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 (41, 80). W dyskusji zwrócono uwagę, że prawdopodobnie jest to wynikiem zmian morfologicznych krwinek, zmian zachodzących w błonie komórkowej krwinek, tworzeniem się mikroagregatów oraz obecnością cytokin (2, 5, 35, 57, 87).

W badaniach TRALI2 porównujących grupy chorych leczonych w Oddziałach Intensywnej Terapii wentylacją mechaniczną i otrzymujących koncentraty krwinek czerwonych przechowywanych 6 dni oraz 26 dni nie wykazano różnic w liczbie występowania zaburzeń funkcji układu oddechowego, zaburzeń immunologicznych i koagulopatii (69, 88). 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 (22).

Zmiany morfologiczne zachodzące w krwinkach czerwonych w czasie przechowywania przebiegają podobnie jak w ustroju, a różnice sprowadzają się do ilościowego nasilenia tych zmian. Zmianom tym towarzyszy 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 (76). 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 (3, 77). Wartością graniczną, przy której składnik nadaje się do przetoczenia jest zawartość minimum 70% nieuszkodzonych krwinek czerwonych. W piśmiennictwie brakuje dostatecznych danych uzasadniających kliniczne stosowanie koncentratów 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 5–7 dni	1 C
Krwinki czerwone przechowywane do 5 dni warunkowo powinny być stosowane u wcześniaków i noworodków	1 C

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, a nie tylko stężenie hemoglobiny i/lub wartość Ht. 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.

Ponadto, podejmując decyzję o przetoczeniu, należy również ocenić wyniki badań klinicznych dotyczących korelacji pomiędzy niedokrwistością, zastosowanym koncentratem krwinek czerwonych i klinicznym przebiegiem choroby. U każdego chorego z ostrą lub przewlekłą niedokrwistością lekarz prowadzący musi starać się wykryć jej przyczynę i jeżeli to tylko możliwe – zastosować leczenie przyczynowe.

Jeżeli chory nie zgłasza skarg i nie obserwuje się żadnych objawów związanych z niedokrwistością, to niezależnie od stwierdzonego stężenia hemoglobiny nie należy przetaczać krwinek czerwonych. Jeżeli jednak takie skargi i objawy pojawiają się, to należy przetoczenie krwinek rozważyć i to indywidualnie dla każdego chorego.

Zatem przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych jest uzasadnione w przypadkach zagrożenia hipoksją i chorobą niedokrwinną serca. Restrykcyjna praktyka przetaczania koncentratu krwinek czerwonych zakłada unikanie niepotrzebnych przetoczeń i nie wiąże się z podwyższonym ryzykiem śmiertelności w większości grup chorych (31, 49, 86).

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 stężenia hemoglobiny nie niższego niż 6 g/dl i wartości hematokrytu 18% (48, 80, 85) Objawy kliniczne, które mogą wskazywać na hipoksemię przy zachowaniu normowolemii są następujące (8, 72, 74):

- Objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego:
 - tachykardia,
 - spadek ciśnienia tętniczego,
 - duszność,
 - oliguria,
 - ból wieńcowy,
 - zaburzenia świadomości.
- Zmiany w EKG charakterystyczne dla niedokrwienia:
 - świeżo występujące podwyższenie lub obniżenie załamka ST,
 - świeżo występujące zaburzenia rytmu,
 - świeżo występujące miejscowe zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego,
- 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 (51, 55, 82).

Chorzy o prawidłowej czynności sercowo-naczyniowej zwykle całkowicie kompensują obniżoną objętość krwi, przy stężeniu hemoglobiny 6 g/dl i wartości hematokrytu ok. 20% (92).

Częściowe wyrównanie zachodzi przy wartościach hemoglobiny 5 g/dl i Ht – 15%. Przy stężeniu Hb<6g/dl krytycznego zmniejszenia dostarczania tlenu do poszczególnych narządów nie da się jednoznacznie zdiagnozować. Dlatego też 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 >7g/dl lub przez czasowe podanie tlenu. Podawanie tlenu do oddychania jest zalecane jako postępowanie pierwszego rzutu w ostrej hipokserii wywołanej obniżeniem stężenia hemoglobiny, zanim rozpoczniemy przetaczanie krwinek czerwonych (45, 53, 78, 90, 91).

W oparciu o obserwacje kliniczne i biorąc pod uwagę czynniki ryzyka, wartość Ht 15% (stężenie Hb 5–4,5 g/dl) należy uznać za wartość progową stanowiącą bezwzględne wskazanie do przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (87). Należy również pamiętać o tym, że u chorych z hipowolemią wartość Ht 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 (28, 43, 79).

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratu krwinek czerwonych w ostrej niedokrwistości

Niezbędna jest indywidualna analiza wszystkich kryteriów: stężenie Hb, wydolność mechanizmów kompensacyjnych i czynników ryzyka u każdego chorego			
Stężenie Hb	Zdolność do kompensacji / czynniki ryzyka	Implikacje dotyczące przetoczenia	Sila dowodu
≤ 6g/dl (<3,7 mmol/l)	niewydolne mechanizmy kompensacyjne	1) przetaczać	1 D
>6–8g/dl (3,7–5,0 mmol/l)	wystarczająca kompensacja, brak czynników ryzyka	nie przetaczać	1 D
	ograniczona kompensacja wobec istniejących czynników ryzyka (np. chor. niedokrwienna serca, niewydolność skurczowa serca, niewydolność mózgowo-naczyniowa)	przetaczać	1 D
	objawy niedokrwistości, np. tachykardia, hipotensja, cechy świeżego niedokrwienia w EKG i kwasica	przetaczać	1 D
>8–10g/dl (5,0–6,2 mmol/l)	objawy niedokrwistości, np. tachykardia, hipotensja, niedokrwienie w EKG, kwasica	przetaczać	2 C
>10g/dl (≥6,2 mmol/l)	–	2) nie przetaczać	1 A

- 1) W indywidualnych przypadkach niższe stężenie hemoglobiny może być tolerowane bez potrzeby przetaczania pod warunkiem wydolnych mechanizmów kompensacyjnych i braku czynników ryzyka.
2) W indywidualnych przypadkach może być wskazane przetoczenie krwinek czerwonych.

Uwaga:

- samo stężenie hemoglobiny nie jest wystarczającym parametrem do oceny stopnia dostarczania tlenu do tkanek,
- w przypadku hipowolemii wartość hematokrytu może nie określać rzeczywistego niedoboru krwinek czerwonych,
- czynniki indywidualne chorego mogą stanowić wskazanie odbiegające od zaleceń.

W piśmiennictwie brakuje wystarczających danych dotyczących chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi, szczególnie chorych ze stabilną chorobą serca, 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 wynosi między 8–10 g/dl, stabilnych hemodynamicznie z ryzykiem sercowo-naczyniowym, przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych nie poprawia przeżywalności i zachorowalności (87). Stężenie hemoglobiny wynoszące 7–8 g/dl i wartość hematokrytu wynosząca 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 (9, 13, 14, 26, 27, 28, 29, 65, 84, 85).

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 (20, 34, 73).

W przypadku poważnego krwotoku i niekontrolowanego krwawienia (np. uraz wielonarządowy lub krwawienie z przewodu pokarmowego) właściwe jest podanie w fazie ostrej obok koncentratu krwinek czerwonych osocza, płytek krwi i czynników krzepnięcia (25, 38, 75). Jednoczesne przetoczenie składników krwi (krwinek czerwonych, płytek krwi i osocza) w proporcji 1:1:1 daje możliwość utrzymania hematokrytu na granicy 29%, liczby krwinek płytkowych ok. $88 \times 10^9/l$ i aktywności czynników krzepnięcia na poziomie ok. 65% wartości prawidłowych (33, 59).

2.5.3. Leczenie chorych z przewlekłą niedokrwistością

Chorzy z niedokrwistością przewlekłą (np. w przebiegu niewydolności nerek, 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 (20, 34, 37, 42, 45, 73). Wzrost stężenia hemoglobiny w tym przypadku poprawia zarówno obiektywnie jak i subiektywnie parametry u tych chorych, a także zmniejsza liczbę i czas hospitalizacji (12, 16, 34, 73).

Decyzja o przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych powinna opierać się na całości obrazu klinicznego, a nie tylko na wynikach badań laboratoryjnych (stężeniu Hb, wartości Ht, liczby RBC). Sugeruje się, aby we wskazaniu oprzeć się również na oznaczeniu bezwzględnej liczby retikulocytów. Wartości retikulocytów <85 tys./ml wskazują na niedokrwistość nieregenerującą się.

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 obniży się poniżej 8–7 g/dl (Ht 24–21%), a niedokrwistość nie prowadzi do objawów klinicznych.

Chory 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 (63). Leczenie lekami stymulującymi erytropoezę może zmniejszyć potrzebę przetoczeń u chorych z chorobami nowotworowymi i/lub poddawanych chemoterapii. W świetle ostatnich danych z piśmiennictwa erytropoetyna może mieć negatywny wpływ u pacjentów z chorobami nowotworowymi, u których stwierdzono przerzuty. Dlatego też podawanie jej powinno być ograniczone do chorych zakwalifikowanych do chemioterapii. Częstotliwość terapii i dawkowanie zależą od rodzaju i ciężkości niedokrwistości (1, 62).

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratu krwinek czerwonych u chorych z przewlekłą niedokrwistością

Zalecenia	Siła dowodu
Chorzy z przewlekłą niedokrwistością (Ht–24%–21% i Hb<8–7 g/dl) powinni otrzymywać przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych	1 C

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 pozbawiać chorego otrzymania ratującego życie przetoczenia krwinek czerwonych (61).

Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych łącznie z odpowiednią farmakoterapią w celu ratowania życia chorych z NAIH i bardzo niskim stężeniem hemoglobiny oraz potencjalnie śmiertelnym przełomem hemolitycznym przeważa nad możliwymi skutkami niepożądanymi (18).

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.

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.

U chorych na nowotwory leczenie niedokrwistości powinno się rozpoczynać już przy stężeniu hemoglobiny poniżej 9 g/dl, a nawet poniżej 10 g/dl, jeśli występują objawy niedokrwistości (męczliwość, objawy niedotlenienia narządów). W celu złagodzenia objawów niedokrwistości należy szybko podnieść stężenie hemoglobiny poprzez przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, a następnie rozważyć możliwość kontynuacji leczenia niedokrwistości lekami stymulującymi erytropoezę (ESA). Celem stosowania ESA jest poprawa jakości życia oraz unikanie przetoczeń krwinek czerwonych. ESA są wskazane u chorych z niedokrwistością poddawanych chemioterapii. Nie ma wystarczających dowodów uzasadniających rozpoczynanie podawania ESA już przy stężeniu hemoglobiny 10–12 g/dl. Indywidualna decyzja w takich przypadkach musi być podejmowana w oparciu o stan kliniczny pacjenta. Jednak nie wolno stymulować erytropoezy powyżej stężenia hemoglobiny 12 g/dl ze względu na wzrost ryzyka zakrzepicy. 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 uzasadnionym 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 (7).

Brak jest jednoznacznych dowodów, że przetoczenia ubogoleukocytarnych koncentratów 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 koncentratkach (niehemolityczny odczyn gorączkowy, TRALI, immunizacja, przeniesienie CMV), wskazane jest stosowanie ubogoleukocytarnych koncentratów 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 bezwzględnie wskazane jest napromieniowanie koncentratów 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 Hb < 9 g/dl	1 C
Ubogoleukocytarne koncentraty krwinek czerwonych	2 A
Napromieniowane koncentraty krwinek czerwonych (choroba Hodgkina, leczenie analogami puryn)	1 D

2.5.5. Zalecenia do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych u dzieci

W piśmiennictwie światowym dostępnych jest niewiele doniesień dotyczących wskazań do przetoczenia 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, jatrogenna strata 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 (4, 6, 17, 46, 47, 50).

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratu krwinek czerwonych u dzieci

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

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 (23, 42). Należy również uwzględnić dodatkowe czynniki, do których zalicza się obecność chorób układu oddechowego, zaburzeń oddychania, niewydolności oddechowej, obniżających tolerancję niedokrwistości (24, 46, 47, 56, 67).

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 przy spełnieniu następujących kryteriów:			1 D
wiek (dni)	śr. Ht (%)	Wskazania do przetoczenia: progowa wartość Ht i/lub występowanie czynników ryzyka	
1	56	<40%	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie mechanicznej wentylacji, $\text{FiO}_2 > 0,4$, • 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 Ht 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, Hb 8–10 g/dl, jeżeli dziecko jest w trakcie chemioterapii i spodziewane jest dalsze obniżenie parametrów morfologicznych (24).

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratu krwinek czerwonych u dzieci od 4 miesiąca życia

Zalecenia	Siła dowodu
Przy podejmowaniu decyzji o przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych u dzieci >4 miesiąca życia zaleca się stosowanie następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • przedoperacyjna niedokrwistość i $\text{Ht} < 24\%$, $\text{Hb} < 8$ g/dl, • utrata $\frac{1}{4}$ objętości krwi lub więcej, • objawowa niedokrwistość i $\text{Ht} < 24\%$; $\text{Hb} < 8$ g/dl, • chemioterapia i/lub radioterapia, $\text{Ht} \leq 24\%$; $\text{Hb} \leq 8$ g/dl, • poważne choroby serca lub płuc, $\text{Ht} \leq 30\%$; $\text{Hb} \leq 10$ g/dl, • objawowa niedokrwistość w przypadku niedokrwistości dziedzicznych. 	1 D

Niedawno przeprowadzone randomizowane badania grupy dzieci w stanie krytycznym wykazały, że restrykcyjna strategia przetoczeń opierająca się na progowych wartościach Hb – 7,0 g/dl i Ht – 21% znacząco zmniejszyła zapotrzebowanie na przetoczenia krwinek czerwonych bez zwiększenia liczby zdarzeń niepożądanych (44).

Nie dotyczy to wcześniaków oraz dzieci, u których stwierdza się hipoksemię, niestabilność hemodynamiczną, aktywne krwawienie oraz dzieci z sinicznymi chorobami serca (23, 43).

Dopuszczalna objętość przetaczanego koncentratu krwinek czerwonych, szczególnie u wcześniaków i noworodków, powinna wynosić 5–15 ml/kg masy ciała. Większe objętości krwi mogą być konieczne w przypadku wstrząsu krwotocznego, dużych zabiegów chirurgicznych i krążenia pozaustrojowego (23, 42, 74).

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

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

objętość krwi krążącej u noworodków ok. 90 ml/kg masy ciała

objętość krwi u starszych dzieci ok. 80 ml/kg masy ciała

2.5.6. Przetaczanie składników krwi w przypadku konfliktu serologicznego płodu i noworodka – *Jadwiga Fabjańska-Mitek*, Zakład Immunohematologii CMKP, Warszawa

2.5.6.1. Przetoczenia wewnątrzmaciczne

Krwinki czerwone przetacza się płodom w stanach niedokrwistości spowodowanej niszczeniem krwinek czerwonych przez przeciwciała matki (choroba hemolityczna płodu) lub parwowirus B19, krwotokiem płodu do krążenia matki, krwawieniem między bliźniętami jednojajowymi, wrodzonym defektem krwinek czerwonych np. w talsemii α . (10, 15, 40, 54, 66). Płytki krwi przetacza się głównie w aloimmunizacyjnej lub wrodzonej małopłytkowości zagrażającej wylewem śródczaszkowym (15, 40, 54, 66).

Objętość koncentratu krwinek czerwonych do przetoczenia może być wyliczana według następującego wzoru (52, 64, 68):

$$V_{\text{przetaczana}} (\text{mL}) = [V_{\text{płodowo-łożyskowa}} (\text{mL}) \times (\text{Ht}_{\text{końcowy}} - \text{Ht}_{\text{początkowy}})] / \text{Ht}_{\text{krwi przetaczanej}}$$

Całkowitą objętość krwi płodu i łożyska ($V_{\text{płodowo-łożyskowa}}$) oblicza się mnożąc oceniony ultrasonograficznie ciężar ciała płodu przez 0,14 ml/g.

Tabela 2–1. Wymagania dotyczące wewnątrzmacicznych przetoczeń krwi (10, 14, 20, 37, 44)

Cechy składnika krwi	Wymagania
Antygeny i przeciwciała przetaczanego koncentratu krwinek czerwonych	Najczęściej przetacza się krwinki czerwone O RhD ujemne
	Ogólna zasada: na krwinkach dawcy nieobecne antygeny, z którymi reagują przeciwciała matki np. anty-A, anty-B, anty-D, anty-c itp.
	Jeżeli konieczne jest przetoczenie krwinek czerwonych matki, to osocze zawierające jej przeciwciała musi być całkowicie usunięte
	Próbę zgodności serologicznej wykonuje się z surowicą matki i krwinkami czerwonymi dawcy
Antygeny i przeciwciała przetaczanego koncentratu krwinek płytkowych	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 kolejnych przeciwciał
	Krwinki płytkowe nie mogą zawierać swoistego antygeny płytkowego, do którego matka wytworzyła przeciwciała
Okres przechowywania koncentratu krwinek czerwonych	Osocze nie może zawierać przeciwciał skierowanych do antygenów ABO płodu. Jeżeli płytki są grupy O, to muszą być zawieszone w osoczu AB (bez przeciwciał) lub w 0,9% roztworze NaCl
	Zaleca się przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych przechowywanego poniżej 5 dni i do 24 godzin po napromieniowaniu, ponieważ wzrasta stężenie jonów K ⁺ uwalnianych z przechowywanych krwinek czerwonych
Wartość hematokrytu koncentratu krwinek czerwonych	0,70–0,85
Ryzyko zakażenia	Stosowanie ubogoleukocytarnych krwinek czerwonych i krwinek płytkowych w celu zmniejszenia liczby leukocytów przenoszących CMV
Profilaktyka poprzetoczeniowej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi	Napromieniowanie krwinek czerwonych i krwinek płytkowych promieniami jonizującymi w celu zahamowania zdolności proliferacyjnej limfocytów

Objętość KKP musi być <30 ml i zawierać $0,45\text{--}0,85 \times 10^{11}$ krwinek płytkowych (5). Można też obliczać ją wg wzoru (48):

$$V = V_{\text{płodowo-łożyskowa (mL)}} \times (C_{\text{oczekiwane}} - C_{\text{płodu}}) / C_{\text{dawcy}} \quad [C = \text{stężenie płytek krwi}]$$

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) (15, 21, 40, 54, 64, 66). Stosuje się krew pełną od pojedynczego dawcy lub preparat przygo-

towany z koncentratu krwinek czerwonych i świeżo mrożonego osocza lub 5% roztworu albuminy (15, 48, 54).

Tabela 2–2. Wymagania dotyczące transfuzji wymiennej (14, 20, 39, 53, 63, 65, 92)

Cechy przetaczanej krwi	Wymagania
Antygeny i przeciwciała przetaczanego koncentratu krwinek czerwonych lub krwi pełnej	W przypadku choroby hemolitycznej noworodka spowodowanej przeciwciałami anti-RhD do transfuzji wymiennej 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), przetacza się preparat przygotowany z koncentratu krwinek czerwonych i osocza dawcy zgodnego z grupą krwi dziecka.
	Jeżeli matka ma grupę krwi O, a dziecko A lub B, przygotowuje się krwinki czerwone grupy O zawieszone w osoczu AB lub jednoimien- nym z grupą krwi dziecka.
	Zaleca się dobieranie koncentratu krwinek czerwonych od dawcy o niskim mianie odpowiednich przeciwciał anti-A i/lub anti-B (miano przeciwciał <16).
	Próbę zgodności serologicznej wykonuje się z surowicą matki i krwinkami czerwonymi dawcy; jeżeli matka jest niedostępna, próbę zgodności wykonuje się z surowicą noworodka i krwinkami czerwonymi dawcy.
Okres przechowywania krwi pełnej lub koncentratu krwinek czerwonych	Zaleca się przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych i krwi pełnej, przechowywanych poniżej 5 dni i do 24 godzin po napromieniowaniu, ponieważ wzrasta stężenie jonów K ⁺ uwalnianych w przechowywanych składnikach.
Wartość hematokrytu koncentratu krwinek czerwonych i krwi pełnej	0,4–0,6 zależnie od kontrolnych badań Ht noworodka.
Profilaktyka zakażenia CMV	Stosowanie ubogoleukocytarnej krwi i koncentratu krwinek czerwonych w celu zmniejszenia liczby leukocytów.
Profilaktyka potransfuzyjnej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi	Napromieniowanie promieniami jonizującymi w celu zahamowania zdolności proliferacyjnej limfocytów.

Zalecenia dotyczące transfuzji wymiennej można stosować też w przypadku przetaczania krwi noworodkom z niedokrwistością różnego pochodzenia (np. krwotok, posocznica, masa ciała <1200g, operacja kardiochirurgiczna) (15, 51, 61). Do 4 miesiąca życia dziecka powinno się wykonywać próby zgodności serologicznej z krwią matki (15, 21, 40, 54, 64, 66, 93).

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. 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.
3. Baranowski W., *Fizjologia i biochemia krwi*, [w:] Korsak J., Łętowska M. (red.), *Transfuzjologia kliniczna, a-medica press* 2009.
4. 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.
5. Bennett-Guerrero E., Veldman T.H., Doctor A. i wsp., *Evolution of adverse changes instored RBCs*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104: 17063–17068.
6. 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.
7. 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.
8. Bounar J., *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* 2000: 14.
9. Bracey A.W., Radovancevic R., Riggs S.A. i wsp., *Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome*, *Transfusion* 1999; 39: 1070–1077.
10. Brennan J., Cameron A., *Fetal anaemia: diagnosis and management*, *Best Pract. Res. Clin., Obstet. Gynaecol.* 2008; 22: 15–29.
11. Burr A.H.J., Hunt P., Wagar D.R. i wsp., *A hemoglobin with an optical function*, *J. Biol. Chem.* 2000: 4810–4815.
12. Carson J.L., Hebert P., *Anemia and Red Blood Cell Transfusion*, [w:] Simon E.L., Snyder B.G., Solheim B.G., Strowell C.D., Strauss R.G., Patriides M., AABB 2009.
13. 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.
14. 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.
15. Contreras Med., *ABC for transfusion 4th edition*, Wiley-Blackwell 2009: 33–39.
16. 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.
17. Desmet L., Lacroix J., *Transfusion in pediatrics*, *Crit. Care Clin.* 2004; 20: 299–311.
18. Duffy T.P., *Autoimmune Hemolytic Anemia and Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*, [w:] Simon E.L., Snyder B.G., Salheim B.G., Strowell C.D., Strauss R.G., Patriides M., AABB 2009.

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, wyd. 15, 2009.
20. 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.
21. Fabijańska-Mitek J. (red.), *Immunologia krwinek czerwonych. Niedokrwistości immunohemolityczne*, OINpharma, Warszawa 2008: 86–104.
22. Fergusson D.A., Hebert 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.
23. 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.
24. Gipson B.E.S., Todd A., Roberts i wsp., *Transfusion guidelines for neonates and older children*, *Br. J. Hematol.* 2004; 124: 433–453.
25. 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.
26. 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.
27. Hardy J.F., *Current status of transfusion triggers for red blood cell concentrates*, *Transfus. Apher. Sci.* 2004; 31: 55–66.
28. Hebert 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.
29. Hebert 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.
30. 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.
31. 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.
32. Hogue C.W., Jr., Goodnough L.T., Monk T.G., *Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level in patients undergoing radical prostatectomy*, *Transfusion* 1998; 38: 924–931.
33. 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.
34. 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.

35. Hovav T., Yedgar S., Manny N., Barshtein G., *Alteration of red cell aggregability and shape during blood storage*, Transfusion 1999; 39: 277–281.
36. Janicki K., *Hematologia*, PZWL, Warszawa 2001.
37. 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.
38. Ketchum L., Hess J.R., Hupala S., *Indication for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate and platelet transfusion in trauma*, J. Trauma. 2006; 60 (Suppl): 51.
39. Kirpalani H., Whyte R.K., Anderson 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.
40. Klein H.G., Anstee D., *J. Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine*, wyd. 11, Wiley Blackwell 2005: 496–610.
41. 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.
42. Korsak J., *Przetaczanie składników krwi u wcześniaków i noworodków – zalecenia*, Standardy Medyczne/Pediatrica 2011; 8: 948–955.
43. Lacroix J., Hebert P.C., Hutchison J.S. i wsp., *Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units*, N. Engl. J. Med. 2007; 356: 1609–1619.
44. 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.
45. 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.
46. Luban N.L., *Neonatal red blood cell transfusions*, Curr. Opin. Hematol. 2002; 9: 533–536.
47. Luban N.L., *Neonatal red blood cell transfusions*, Vox Sang. 2004; 87 (Suppl 2): 184–188.
48. Łętowska M. (red.), *Medyczne zasady pobierania krwi, oddzielania jej składników i wydawania, obowiązujące w jednostkach organizacyjnych publicznej służby krwi*, IHiT, Warszawa 2014.
49. Madjdpour C., Spahn D.R., Weiskopf R.B., *Anemia and perioperative red blood cell transfusion: a matter of tolerance*, Crit. Care Med. 2006; 34: S102–108.
50. Madsen L.P., Rasmussen M.K., Bjerregaard L.L. i wsp., *Impact of bloodsampling in very preterm infants*, Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2000; 60: 125–132.
51. Malare D.L., Hess J.R., Finderkut A., *Massive transfusion practices around the globe and a suggestion for a common massive transfusion protocol*, J. Trauma. 2006; 60 (Suppl.): 91.
52. Marik P.E., Sibbald W.J., *Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis*, JAMA 1993; 269: 3024–3029.
53. 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.

54. Mintz P.D. (red.), *Transfusion therapy: Clinical principles and practice 3rd ed.*, AABB 2011: 209–263.
55. Mc Langhlin 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.
56. Murray N.A., Roberts I.A., *Neonatal transfusion practice*, Arch. Dis. Child Fetal Neonatal., Ed 2004; 89: 101–107.
57. Napolitano L.M., Corwin H.L., *Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill*, Crit. Care Clin. 2004; 20: 255–268.
58. Omi E.C., Gamelli R.L., *Transfusion Therapy in the Care of Trauma and Burn Patients*. [w:] Siman E.L., Snyder B.G., Sdheim B.G., Stowell C.P., Strauss R.G., Patrides M., *Rossi's Principles of Transfusion Medicine*, wyd. 4, AABB 2009.
59. Paluszkiwicz P.: *Przetaczanie krwi i jej składników w chirurgii i traumatologii*, [w:] Korsak J., Łętowska M. (red.), *Transfuzjologia kliniczna, a-medica press* 2009.
60. 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.
61. Petz L.D., Garrathy G., *Immune Hemolytic Anaemias*, wyd. 2, Elsevier Inc, Philadelphia 2004, USA.
62. Phillips T.M., Kim K., Vlashi E. i wsp., *Effects of recombinant erythropoietin on breast cancer-initiating cells*, Neoplasia 2007; 9: 1122–1129.
63. Pronzato P., *Cancer-related anaemia management in the 21st century*, Cancer Treat. Rev. 2006; 32 (Suppl 2): S1–3.
64. Quinley E.D., *Immunohematology: Principles and practice 3rd ed*, Lippincott Williams & Wilkins 2011: 283–296.
65. 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.
66. Roback J.D., Combs R.A., Grossman B.J., Hillyer Ch.D., *Technical Manual*, wyd. 16, AABB 2008: 629–663.
67. Roseff S.D., Luban N.L., Manno C.S., *Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion*, Transfusion 2002; 42: 1398–1413.
68. 68. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 11 grudnia 2012 r. w sprawie leczenia krwią w podmiotach leczniczych 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 2013 r. nr 1, poz. 5).
69. 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.
70. Schiferer A., Pauzer S., Reesink W. i wsp., *Red cell transfusion in elective cardiac surgery patients*, Vox Sang. 2009; 97: 172–182.
71. Schumacher B., Moise K.J., *Fetal Transfusion for red blood cell alloimmunization in pregnancy*, Obstet. Gynecol. 1996; 88: 137–150.
72. 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.

73. Silverberg D.S., Wexler D., Sheps D. i wsp., *The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study*, J. Am. Col. Cardiol. 2001; 37: 1775–1780.
74. Spahn D.R., Dettori N., Kocian R., Chassot P.G., *Transfusion in the cardiac patient*, Crit. Care Clin. 2004; 20: 269–279.
75. Stainsby D., MacLennan S., Thomas D. i wsp., *Guidelines on the management of massive blood loss*, Br. J. Haematol. 2006; 135: 634–641.
76. Strauss R.G., *Red blood cell storage and avoiding hyperkalemia from transfusions to neonates and infants*, Transfusion 2010; 50: 1862–1865.
77. 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.
78. Toy P., Feiner J., Viele M.K. i wsp., *Fatigue during acute isovolemic anemia in healthy, resting humans*, Transfusion 2000; 40: 457–460.
79. 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.
80. vanStraten A.H., Soliman Hamad M.A., vanZundert 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.
81. Vincent I.L., Piaquereli M., *Transfusion in intensive care unit*, Crit. Care Med. 2006; 34 (Suppl): 97.
82. Vincent I.L. (red.), *Year book of intensive care and emergency medicine*, Springer Berlin 2008.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. Walsh T.S., Saleh E.E., *Anaemia during critical illness*, Br. J. Anaesth. 2006; 97: 278–291.
87. 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.
88. Von de Watering, *Effects of red blood cell storage in heavily transfused patients*, Curr. Opin. Anesthesiol. 2013; 26: 204–207.
89. Weiskopf R.B., Feiner J., Hopf H. i wsp., *Fresh blood and aged stored blood are equally effective in immediately reversing anemia-induced brain oxygenation deficits in humans*, Anesthesiology 2006; 104: 911–920.
90. 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.
91. 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.

92. Weiskopf R.B., Viele M.K., Feiner J. i wsp., *Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia*, JAMA 1998; 279: 217–221.
93. Wieczorek K, Bochenek-Jantczak D, Gajewska A., *Immunologia krwinek czerwonych. Pracownia serologii transfuzjologicznej, organizacja i metodyka badań*, Fundacja Pro Pharmacia Futura, Warszawa 2011: 141–158.
94. 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.

3. Wskazania do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

3.1. Funkcje fizjologiczne 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 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 (25). Wytwarzanie krwinek płytkowych regulowane jest przez czynniki pobudzające kolonie, które kontrolują wytwarzanie megakariocytów. Błona komórkowa krwinki płytkowej zbudowana jest z trzech warstw z licznymi kanalikami, służącymi do przenikania substancji uwalnianych z ziarnistości wewnętrznych. Warstwę zewnętrzną błony stanowi otoczka 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 rolę w procesach transportowych oraz bierze udział w procesach adhezji i wydzielania. Odgrywa również rolę w procesie krzepnięcia krwi, będąc źródłem lipidów – aktywatorów tego procesu (19, 25).

Cytoplazma płytkowa zawiera czynnik krzepnięcia XIII i płytkowopochodny czynnik wzrostowy komórek śródbłonka, jony wapniowe oraz enzymy kierujące przemianami kwasu arachidowego zgromadzone w układzie kanalików. Wewnątrz płytek krwi, oprócz lizosomów i niewielkiej liczby mitochondriów, znajdują się dwa typy ziarnistości:

- ziarnistości alfa – zawierające płytkowy czynnik krzepnięcia III, czynniki wzrostu, trombospondynę, fibrynogen, czynnik von Willebrandta;
- ziarnistości gęste, które zawierają ADP, ATP, serotoninę i histaminę oraz jony wapnia. W procesie aktywacji krwinek płytkowych zawartość tych ziarnistości zostaje uwolniona (25).

Główną funkcją płytek krwi jest udział w procesach krzepnięcia krwi i ochronne działanie na śródbłonek naczyń. Z ich udziałem zostaje wytworzony hemo-

statyczny 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 jest następnie wzmocniony włóknami fibryny (19, 73).

Pierwszym etapem hemostazy płytkowej jest adhezja, którą określa się zdolność krwinek płytkowych do przylegania do obcych powierzchni. W przypadku uszkodzenia naczynia krwionośnego czynnikami tymi 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.

Następną fazą jest 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 (11, 82). Na ich powierzchni stwierdzono zagęszczenie prokoagulacyjnych fosfolipidów. Agregacja płytek krwi jest kolejnym etapem hemostazy płytkowej, która określa właściwość łączenia się krwinek w większe konglomeraty i wzajemnej między nimi interakcji. Warunkiem agregacji jest utworzenie mostków fibrynogenowych między płytkami krwi (19, 73).

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 (19, 25).

3.2. Charakterystyka koncentratu krwinek płytkowych i jego rodzaje

Koncentraty krwinek płytkowych otrzymywane są dwiema metodami: z krwi pełnej i przy użyciu separatorów komórkowych. 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 koncentratów płytkowych (43).

Koncentrat krwinek płytkowych z krwi pełnej otrzymuje się z osocza bogatopłytkowego lub z kożuszków leukocytno-płytkowych, które zostają oddzielone z krwi po odpowiednim jej wirowaniu (43).

- **Koncentrat krwinek płytkowych otrzymany z osocza bogatopłytkowego**

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

- **Koncentrat krwinek płytkowych otrzymany z kożuszka leukocytno-płytkowego**

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

- **Zlewany koncentrat krwinek płytkowych**

Składnik ten stanowią krwinki płytkowe z 4–8 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.

- **Koncentrat krwinek płytkowych z aferezy**

Są to krwinki płytkowe uzyskane metodą automatyczną przy użyciu separatora komórkowego w procesie aferezy od pojedynczego dawcy. Zależnie od rodzaju stosowanego separatora koncentrat zawiera od 2 do 8×10^{11} komórek, zawieszonych w 200–300 ml osocza lub płynu wzbogacającego. Typ aparatu i używanego zestawu decyduje o ilości zanieczyszczeń leukocytami i krwinkami czerwonymi.

- **Przemywany koncentrat krwinek płytkowych**

Jest to składnik otrzymany z koncentratu krwinek płytkowych zlewane lub z aferezy, z którego usunięto osocze, poddano przemyciu i 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.

- **Ubogoleukocytny koncentrat krwinek płytkowych**

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.

- **Napromieniowany koncentrat krwinek płytkowych**

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.

- **Mrożony koncentrat krwinek płytkowych**

Jest to koncentrat krwinek płytkowych otrzymany metodą manualną lub automatyczną, do którego dodano płyn kriochronny i zamrożono. Przechowywane są w temperaturze poniżej -80°C . Przed użyciem klinicznym krwinki są rozmrożone, przemywane i zawieszone w rozmrożonym osoczu zgodnym grupowo lub mieszaninie osocza z roztworem wzbogacającym.

- **Rekonstruowany koncentrat krwinek płytkowych**

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 koncentratu krwinek płytkowych z aferezy i zawieszeniu płytek krwi w osoczu grupy AB lub zgodnym z grupą krwi biorcy. Każdy koncentrat powinien zawierać minimum 3×10^{11} płytek krwi.

- **Koncentrat krwinek płytkowych w roztworze wzbogacającym**

Składnik krwi uzyskany z jednej jednostki krwi pełnej lub z aferezy, z którego usunięto część osocza i zawieszono w mieszaninie osocza i płynu wzbogacającego. Liczba płytek krwi w koncentracie nie powinna być niższa od 3×10^{11} .

- **Koncentrat krwinek płytkowych po redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych**

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

3.3. Cel przetoczenia, dawka składnika i oczekiwany skutek terapeutyczny

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 wg WHO.

Tabela 3–1. Klasyfikacja krwawienia wg WHO (34)

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

Profilaktyczne przetoczenia krwinek płytkowych stosowane są w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia zagrażającego 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 (49).

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

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

Bezwzględny wzrost liczby płytek jest zadawalający, gdy wynosi $10 \times 10^9/l$ lub $5 \times 10^9/l$, mierzony odpowiednio po 1 godzinie lub 24 godzinach od zakończenia przetoczenia (38).

Wzrost liczby krwinek płytkowych zależy zarówno od liczby płytek krwi znajdujących się w przetaczanym składniku krwi jak i od wzrostu i masy chorego, dlatego zalecane jest obliczenie procentowego wzrostu liczby krwinek płytkowych (38).

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

$$\frac{\text{Liczba płytek krwi po przetoczeniu } (10^{11}) - \text{liczba płytek krwi } (10^{11}) \text{ przed przetoczeniem} \times \text{masa ciała (kg)} \times 0,075^{(1)}}{\text{Liczba przetoczonych płytek krwi } (10^{11})} \times 100\%$$

¹⁾ objętość krwi 75 ml ml/kg mc.

Zwykle po 1 godzinie od przetoczenia 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 zadawalający uznaje się 40% wzrost liczby krwinek płytkowych po przetoczeniu.

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

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

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

* powierzchnia ciała (m²)

Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych jest skuteczne terapeutycznie, jeżeli skorygowany wskaźnik wzrostu jest wyższy od 7,5 po 1 godzinie od przetoczenia, natomiast jako nieskuteczne, jeżeli CCI jest niższy od 7,5 po 1 godzinie i niższy od 5 po 24 godzinach od przetoczenia. Niskie wartości skorygowanego wskaźnika wzrostu poprzetoczeniowego płytek krwi po 1 godzinie od przetoczenia świadczą o immunologicznych przyczynach niszczenia krwinek płytkowych.

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

Zaleca się jednorazowe przetoczenie 1 jednostki koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej na 10 kg masy ciała (zwykle 4–6 jednostek) lub 1 koncentrat krwinek płytkowych z aferezy. Dawka składnika powinna spowodować wzrost liczby płytek krwi o 30 do $50 \times 10^9/l$ u chorego o powierzchni ciała $1,8 \text{ m}^2$.

3.4. Wskazania szczegółowe do przetaczania koncentratu krwinek płytkowych

Lecznicy 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 w oparciu o ocenę 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 (54).

3.4.1. Przetaczanie koncentratów 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] (46, 64, 67).

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

- przetoczenie profilaktyczne przy liczbie płytek krwi $< 10 \times 10^9/l$;
- liczba płytek krwi powyżej $10 \times 10^9/l$, ale w wywiadzie niedawne krwawienie lub temperatura ciała przekraczająca 38°C ;
- liczba krwinek płytkowych powyżej $10 \times 10^9/l$, dodatkowo duże krwawienie (3° wg WHO) lub planowany zabieg chirurgiczny (23, 63, 67, 72).

Nie ma dowodów naukowych o jakichkolwiek korzyściach wynikających z przetaczania koncentratów 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, 3, 13, 22, 68, 78).

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratów krwinek płytkowych u chorych z przewlekłą małopłytkowością

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

3.4.1.2. Chorzy z przyspieszonym niszczeniem krwinek płytkowych

Do grupy tej należą chorzy z małopłytkowością w wyniku immunologicznego lub nieimmunologicznego niszczenia płytek krwi. W piśmiennictwie brakuje wyników badań prospektywnych, które dotyczyłyby profilaktycznego przetaczania koncentratów krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością o podłożu immunizacyjnym. U tych chorych przetaczanie płytek krwi zalecane jest tylko w krwawieniach zagrażających życiu (4^o wg WHO), a skuteczność terapeutyczną można uzyskać po podaniu wysokich dawek – liczba krwinek płytkowych w koncentracie $4,0 \times 10^{11}$. Bardzo ważne jest również równoległe leczenie farmakologiczne – wysokimi dawkami glikokortykosteroidów lub immunoglobulin dożylnych (13, 26).

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 u chorych w przebiegu DIC lub posocznicy, chociaż w tych przypadkach zaleca się stosowanie koncentratów krwinek płytkowych, gdy wystąpi poważne krwawienie (18).

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

Zalecenie	Siła dowodu
Małopłytkowość o podłożu immunizacyjnym – tylko w przypadku krwawienia 4 ^o wg WHO	2 C
Chorzy z zespołem hemolityczno-mocznicowym i plamicą zakrzepową małopłytkową tylko w przypadku nieskuteczności pozostałych metod terapeutycznych	2 C
Chorzy z posocznicią i DIC tylko w przypadku krwawienia 3 ^o i 4 ^o wg WHO	2 C

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 (22, 71, 77, 83).

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.

Tylko nieliczne opublikowane prace przedstawiają badania kliniczne dotyczące profilaktycznego przetaczania krwinek płytkowych i ich dawki u chorych po transplantacji komórek krwiotwórczych (69). U tych chorych często krwawienie występuje z powodu powikłań potransplantacyjnych. Natomiast u chorych stabilnych liczba płytek krwi wynosząca $10 \times 10^9/l$ jest szeroko akceptowana jako wartość progowa (13, 22, 23, 29, 30, 40, 75, 78).

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. W przypadku wystąpienia u tych chorych powikłań w postaci krwawień 3° lub 4° wg 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

Zalecenie	Siła dowodu
Profilaktycznie u chorych z ostrą białaczką z liczbą płytek krwi $10 \times 10^9/l$ lub jeśli pojawi się krwawienie (skaza krwotoczna)	1 A
Profilaktycznie u dzieci z ostrą białaczką bez ryzyka urazu z liczbą płytek krwi $10 \times 10^9/l$ lub w przypadku skazy krwotocznej	1 C
Chorzy po transplantacji komórek krwiotwórczych, u których nie wystąpiły powikłania, przy liczbie płytek krwi $10 \times 10^9/l$ lub w przypadku skazy krwotocznej	1 C
Chorzy z guzami nowotworowymi przy liczbie płytek krwi $10 \times 10^9/l$ lub w przypadku skazy krwotocznej	1 C

3.4.1.4. Chorzy z upośledzonym wytwarzaniem płytek krwi i ryzykiem krwawienia

Grupa obejmuje chorych, u których wytwarzanie krwinek płytkowych jest upośledzone oraz występują dodatkowe czynniki ryzyka wystąpienia krwawienia. Szczególnym czynnikiem ryzyka wystąpienia ciężkiego krwawienia u dzieci jest ich aktywność fizyczna i związana z tym możliwość urazu (6, 24). Istnieją pewne czynniki ryzyka wystąpienia powikłań w postaci ciężkiego krwawienia 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. GvHD
- temperatura ciała powyżej 38°C
- zwiększona liczba krwinek białych
- osoczowa skaza krwotoczna
- gwałtowny spadek liczby krwinek płytkowych
- zmiany tkanek o charakterze martwicznym
- leki upośledzające funkcje liczby płytek krwi (pochodne kwasu acetylosalicylowego, leki przeciwdepresyjne, antagoniści receptora ADP, blokery receptorów GP II/IIIa)
- leki przeciwzakrzepowe (doustne antykoagulanty, heparyny)

U chorych tej grupy decyzję o profilaktycznym przetoczeniu koncentratu krwinek płytkowych należy podejmować przy liczbie płytek krwi $20 \times 10^9/l$ (6, 24).

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

Zalecenie	Siła dowodu
Chorzy z liczbą płytek krwi $20 \times 10^9/l$ i dodatkowymi czynnikami ryzyka krwawienia	2 C
W przypadku wystąpienia skazy krwotocznej	1 C

3.4.2. Przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych w masywnym przetoczeniu krwi

W przypadku dużego krwawienia może się rozwinąć małopłytkowość z powodu rozcieńczenia będąca następstwem masywnych przetoczeń krwinek czerwonych. Decyzję o przetoczeniu koncentratu krwinek płytkowych podejmowane są w oparciu o liczbę i funkcję płytek krwi, stopień utraty krwi oraz ciężkość krwotoku. W przypadku krwawienia zagrażającego życiu, ryzyka uszkodzenia narządów, krwawienia wymagającego przetoczenia >10 j. koncentratu krwinek

czerwonych należy utrzymywać liczbę płytek krwi równą $100 \times 10^9/l$, bez względu na przyczynę krwawienia (31, 33, 34). 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 przypadku masywnych przetoczeń uzyskuje się przetaczając 1 jednostkę koncentratu krwinek płytkowych na 1 jednostkę krwinek czerwonych (31, 34). 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° wg WHO, zwykle nie są wskazaniem do stosowania płytek krwi (28, 35, 36, 47).

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratu krwinek płytkowych w masywnym przetoczeniu krwi

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

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

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 (62). Zabiegi chirurgiczne o niskim ryzyku krwawienia, w których hemostazę uzyskuje się przez ucisk naczyń obwodowych, można wykonać przy liczbie płytek krwi między 20 – $50 \times 10^9/l$. 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, gdy liczba płytek krwi wynosi poniżej wartości 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 – $100 \times 10^9/l$ wymagają monitorowania liczby płytek krwi podczas i po zabiegu. Do zabiegów o szczególnie wysokim ryzyku krwawienia, np. zabiegi neurochirurgiczne, zabiegi okulistyczne lub operacje ucha środkowego, zalecane jest utrzymywanie liczby płytek krwi o wartości $100 \times 10^9/l$. Nie zaleca się profilaktycznego przetaczania koncentratów krwinek płytkowych chorym

przygotowywanym do zabiegów kardiochirurgicznych 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 (24, 48).

U chorych z zaburzeniami funkcji krwinek płytkowych i krwawieniem zaleca się przetoczenie koncentratu płytek krwi przy liczbie $50 \times 10^9/l$, a stosowanie składnika należy kontynuować do czasu uzyskania hemostazy.

Przy znieczuleniu zewnątrzoponowym zalecana jest progowa wartość płytek krwi $>80 \times 10^9/l$. Przy wartościach niższych należy uwzględnić alternatywną metodę znieczulenia. Przy znieczuleniu podpajęczynówkowym progowa wartość płytek krwi wynosi $50 \times 10^9/l$ (5, 32).

W nabytych zaburzeniach czynności krwinek płytkowych (mocznica, leczenie przeciwplatek, krążenie pozaustrojowe) nie można podejmować decyzji o przetoczeniu koncentratów krwinek płytkowych na podstawie ich liczby we 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 (54, 61).

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

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

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

3.4.4.1. Nakłucie lędźwiowe

Ryzyko krwawienia wywołane nakłuciem lędźwiowym jest niewielkie. Jednak ze względu na poważne następstwa krwawienia w pobliżu rdzenia kręgowego większość ekspertów zaleca jako progową wartość płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ 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 posocznicą, u których nakłucie lędźwiowe 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 lędźwiowe można wykonać.

Zalecenia dotyczące przetoczenia koncentratów krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością poddawanych nakłuciu lędźwiowemu

Zalecenie	Siła dowodu
Przetaczać koncentrat krwinek płytkowych przed wykonaniem nakłucia lędźwiowego, jeżeli liczba krwinek płytkowych wynosi $\leq 50 \times 10^9/l$	1 C
Profilaktycznie przetaczać koncentrat krwinek płytkowych u chorych leczonych skojarzoną terapią inhibitorami agregacji płytek	2 C

3.4.4.2. Biopsja wątroby

Biopsję wątroby bez przetaczania koncentratów krwinek płytkowych można wykonać nawet u chorych z ciężką małopłytkowością. Jednak zaleca się, aby w przypadku biopsji wątroby liczba krwinek płytkowych wynosiła $> 50 \times 10^9/l$ (8, 69).

Zalecenia dotyczące przetoczenia koncentratów krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością poddawanych biopsji wątroby

Zalecenie	Siła dowodu
Profilaktycznie przetaczać koncentrat krwinek płytkowych u chorych poddanych biopsji wątroby, jeżeli liczba płytek krwi wynosi $< 50 \times 10^9/l$	1 C

3.4.4.3. Punkcja stawów

U chorych poddawanych punkcji stawów należy monitorować funkcję i liczbę płytek krwi. Brak 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.

Zalecenia dotyczące przetoczenia koncentratów krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością i wykonywaną punkcją 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	2 C

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 $>50 \times 10^9/l$ (1, 4, 80).

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, 80).

Zalecenia dotyczące przetoczenia koncentratów krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością i wykonywanymi zabiegami 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	2 C

3.4.4.5. Zabiegi w gastroenterologii

U chorych – nawet z poważną małopłytkowością – zabiegi gastroscopowe mogą być przeprowadzane bez przetaczania koncentratów 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 (62).

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

Zalecenia dotyczące przetoczenia koncentratów krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością i wykonywanymi zabiegami gastroscopowymi

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

3.4.4.6. Bronchoskopia z biopsją

Zabieg bronchoskopii może być przeprowadzony u chorych z małopłytkowością bez przetaczania koncentratów krwinek płytkowych (74). Przetoczenie płytek krwi jest wskazane, gdy ich liczba wynosi poniżej $20 \times 10^9/l$, a w przypadku bronchoskopii z biopsją poniżej $50 \times 10^9/l$ (64, 69).

Profilaktycznie koncentrat krwinek płytkowych należy przetoczyć w sytuacjach nagłych u chorych leczonych lekami przeciwplatekowymi (64, 69).

Zalecenia dotyczące przetoczenia koncentratów krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością i wykonywaną bronchoskopią z biopsją

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

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. W przypadku niższych wartości wskazane jest przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych w przypadku diagnostyki miejsca krwawienia lub diagnostyki układu naczyniowego. Nie wskazane 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 zalecane są, jeśli pojawi się zwiększone krwawienie po zabiegu (20).

Zalecenia dotyczące przetoczenia koncentratów krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością i wykonywanym zabiegiem angiografii

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

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 $<20 \times 10^9/l$, ale niezbędny jest długotrwały ucisk miejsca wkłucia, zwłaszcza po trepanobiopsji (4, 64).

Zalecenia dotyczące przetoczenia koncentratów krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością i wykonywaną biopsją szpiku

Zalecenie	Siła dowodu
Nie jest niezbędne profilaktyczne przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych przed biopsją szpiku, gdy liczba płytek krwi $>10 \times 10^9/l$	1 C

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 (20, 56).

Zalecenia dotyczące przetoczenia koncentratów krwinek płytkowych u chorych z małopłytkowością i wykonywanym wkłuciem do żył centralnych

Zalecenie	Siła dowodu
Należy przetoczyć koncentrat krwinek płytkowych przed wkłuciem do żył centralnych u chorych z małopłytkowością i ryzykiem krwawienia, jeżeli liczba płytek krwi wynosi $<20 \times 10^9/l$	2 C

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

Praktyczna kliniczna klasyfikacja defektów funkcji płytek krwi, zwanych trombocytopatiami, 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, 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 (12, 39, 52).

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

W leczeniu wrodzonych skaz krwotocznych na tle trombocytopatii może zachodzić konieczność przetoczenia koncentratów krwinek płytkowych, ponieważ jak dotąd nie ma skutecznych form farmakologicznego wspomaganie czynności płytek krwi (52).

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 w 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 (52). Istotnym problem jest również immunizacja antygenami układu HLA, ponieważ wymusza stosowanie składnika zgodnego w tych antygenach.

W przypadku zaburzeń wydzielania ziarnistości gęstych przetoczenia koncentratów 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 zespole Chediaka-Higashiego w niegroźnych krwawieniach można uzyskać poprawę przy pomocy desmopresyny, w krwawieniach miesięczkowych – doustnymi lekami antykoncepcyjnymi, a przy większych krwawieniach – wskazane są przetoczenia koncentratów 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 (41). Po zabiegach operacyjnych przetoczenia powinny być kontynuowane aż do wyraźnych oznak gojenia się ran. W tej chorobie, podobnie jak i innych zaburzeniach czynności płytek krwi, szczególnie często dochodzi do immunizacji poprzetoczeniowej (zarówno wytworzenie przeciwciał anty-HLA jak i przeciwciał anty-GPIIb-IIIa), która powoduje poważne reakcje poprzetoczeniowe i ogranicza dalsze leczenie krwinkami płytkowymi.

W zespole Wiskott-Aldricha przetoczenia koncentratów 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 (39, 52).

Zalecenia dotyczące przetoczenia koncentratów krwinek płytkowych u chorych z zaburzeniami czynności płytek krwi

Zalecenie	Siła dowodu
U chorych z zaburzeniami czynności płytek krwi należy przetaczać koncentrat krwinek płytkowych tylko w przypadku ryzyka krwawienia	2 C
U chorych z rozpozną trombastenią Glanzmanna, opornych na przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych, należy podawać rekombinowany aktywowany czynnik VII	2 C

Trombocytopatia – towarzysząca mocznicy – rzadko wymaga specjalnego leczenia, bo efektywny program dializacyjny i podwyższenie stężenia hemoglobiny najczęściej poprawiają po 1–2 tyg. 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.

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 $5\text{--}30 \times 10^9/l$ 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, 15, 18).

Zalecenia dotyczące przetoczenia koncentratów krwinek płytkowych w posocznicy

Zalecenie	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 $5\text{--}30 \times 10^9/l$ przy współistniejącym istotnym ryzyku krwawienia $>50 \times 10^9/l$ do wykonania zabiegów chirurgicznych lub innych procedur inwazyjnych 	2 D

3.5. Przetaczanie koncentratów krwinek płytkowych u noworodków

Wskazania do przetoczenia koncentratów krwinek płytkowych u noworodków oparte są o liczbę płytek krwi oraz o ryzyko lub obecność krwawienia (27, 41, 51, 55, 57):

- 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 lub w innych antygenach HPA w zależności od typu niezgodności (68, 73),
- 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 (26, 37, 38),
- noworodkom z aktywnym krwawieniem i liczbą płytek krwi $50-100 \times 10^9/l$,

Przeciwwskazaniem do przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych jest liczba płytek krwi $>100 \times 10^9/l$ (27, 51, 57).

Zalecenia dotyczące przetoczenia koncentratów krwinek płytkowych u noworodków

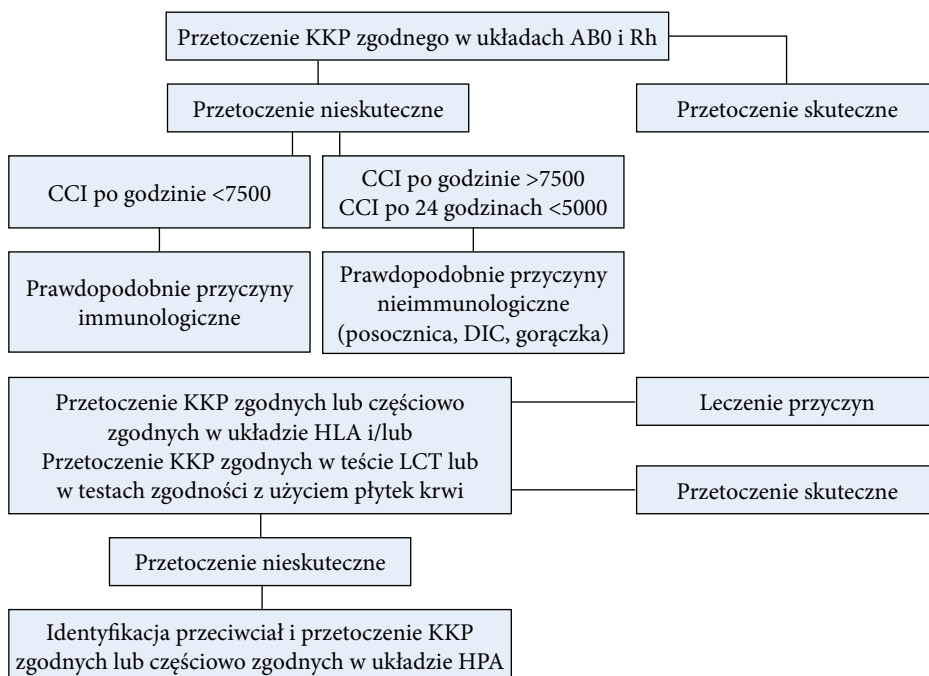
Zalecenie	Siła dowodu
Profilaktyczne przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych w aloimmunizacyjnej małopłytkowości noworodków przy liczbie płytek krwi $<20-30 \times 10^9/l$	2 C
Profilaktyczne przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych przy liczbie płytek $30-50 \times 10^9/l$ w następujących przypadkach: <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 	2 C
Aktywne krwawienie przy liczbie płytek krwi $50-100 \times 10^9/l$	2 C
Nie powinno się przetaczać koncentratu krwinek płytkowych przy liczbie płytek krwi $>100 \times 10^9/l$	2 C

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 (7). 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 (7, 17, 60).

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. wankomycyną) 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 (7).

W przypadku stwierdzenia oporności na przetaczane płytki krwi należy ustalić jej przyczynę. CCI <7,5 już w pierwszej godzinie po przetoczeniu wskazuje na immunologiczną przyczynę oporności. Najczęściej przyczyną immunologicznej



Rycina 3–1. Algorytm postępowania w przypadku mniejszego niż oczekiwany poprzetoczeniowego wzrostu liczby płytek krwi

oporności są przeciwciała do antygenów z układu HLA, obecne także na płytkach krwi. Należy wówczas do kolejnych przetoczeń dobierać koncentrat krwinek płytkowych pobranych od jednego dawcy, metodą automatycznej aferezy, zgodny w układzie HLA. Jeśli znany jest fenotyp HLA biorcy, wystarczy wybrać krwinki płytkowe od zgodnego dawcy i przetoczyć tak dobrany składnik (21, 53). Jeśli nie znany jest 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 (45). Algorytm postępowania w przypadku oporności na przetaczane płytki krwi przedstawia rycina 3–1.

U około 7–8% wielokrotnych biorców koncentratów 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 koncentraty dobrane nie tylko w układzie HLA, ale również w układzie HPA.

Najskuteczniejszym sposobem zapobiegania wystąpieniu aloimmunizacji do antygenów HLA i HPA, oraz w efekcie oporności na płytki krwi jest przetaczanie ubogoleukocytarnych koncentratów krwinek płytkowych.

Zalecenia dotyczące przetaczania koncentratów krwinek płytkowych u chorych immunizowanych

Zalecenia	Siła dowodu
U chorych z potwierdzonymi p/c HLA klasy I należy przetaczać koncentrat krwinek płytkowych z aferezy zgodny pod względem antygenów HLA	1 B
Przetaczać koncentrat krwinek płytkowych z aferezy zgodny pod względem HLA i HPA chorym, którzy oprócz przeciwciał anti-HLA wytworzyli przeciwciała anti-HPA	2 C
Kontrolować skutek przetaczania krwinek płytkowych u chorych immunizowanych przez obliczanie CCI	2 C

3.7. Przeciwwskazania do przetoczenia koncentratów krwinek płytkowych

Małopłytkowość, będąca objawem niektórych chorób, może być przeciwwskazaniem do przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych, z wyjątkiem sytuacji, w których wystąpiły krwawienia zagrażające życiu. Przetoczenia koncentratu płytek krwi są przeciwwskazane w 1) plamicy małopłytkowej zakrzepowej, 2) immunizacyjnej plamicy małopłytkowej, 3) małopłytkowości zależnej od heparyny oraz 4) potransfuzyjnej skazie małopłytkowej z powodu następujących aspektów klinicznych:

- w zakrzepowej płamicy małopłytkowej i innych mikroangiopatiach, takich jak zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS), zespół HELLP, przetoczenia koncentratów 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;
- 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;
- autoprzeciwciała płytkowe niszczą przetoczone krwinki płytkowe (54).

3.8. Badania funkcji płytek krwi

Prawidłowy przebieg krzepnięcia krwi zależy od wszystkich składowych procesów 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. Czas okluzji krwinek płytkowych

W tym badaniu krew poddaje się działaniu substancji aktywujących płytki krwi, a następnie przepuszcza przez rurkę o małej średnicy, której otwór pokryty jest kolagenem. W prawidłowej krwi aktywowane krwinki płytkowe opłaszczają się na brzegu otworu, czopując go. Czas, w którym dochodzi do zamknięcia światła otworu, nazywany jest czasem okluzji. Gdy przekracza on 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. Wynik badania może być nieprawidłowy w małopłytkowości lub jeżeli pacjent przyjmuje leki przeciwplatekcyjne.

3.8.2. Badanie agregacji płytek krwi

W badaniu agregacji krwinek płytkowych wykorzystuje się metody pomiaru stopnia zlepiania się płytek krwi po dodaniu substancji aktywujących. Ocenia się liczbę zagregowanych płytek krwi lub liczbę krwinek płytkowych przyłączonych do kuleczek opłaszczonych substancjami aktywującymi po zakończeniu reakcji. Wynik badania jest nieprawidłowy w małopłytkowości, w zaburzeniach czynności krwinek płytkowych lub w przypadku stosowania leków przeciwplatekcyjnych.

3.8.3. Tromboelastometria

Tromboelastometria jest metodą umożliwiającą identyfikację zaburzeń krzepnięcia krwi związanych z poszczególnymi szlakami krzepnięcia i fibrynolizy pełnej krwi, przy uwzględnieniu udziału czynników krzepnięcia i fibrynolizy oraz płytek krwi. W badaniu wykorzystuje się aparaty: ROTEM – rotacyjny tromboelastometr i TEG – tromboelastograf (76).

Zasada działania 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 wykorzystywana jest próbka krwi, która oznaczana jest natychmiast po pobraniu lub krew pobrana do standardowej próbówki z cytrynianem sodu.

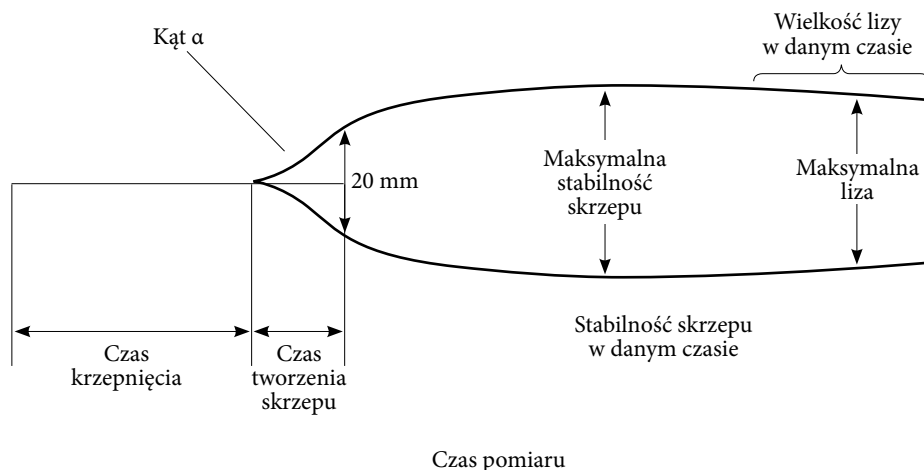
Przed badaniem do próbki krwi dodawane są odczynniki: 1) kwas ellagowy, którego zadaniem jest sprawdzenie funkcji wewnątrzpochoдного szlaku krzepnięcia krwi. Oceniane są czynniki krzepnięcia XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I oraz płytki krwi i fibrynoliza – test INTEM; 2) czynnik tkankowy aktywujący zewnątrzpochoдного drogę krzepnięcia krwi, ocenie podlegają czynniki VII, X, V, II, I oraz płytki krwi i fibrynoliza – test EXTEM; 3) cytochalazyna D (test FIB-TEM) – hamuje krwinki płytkowe w tworzeniu się skrzepu, co umożliwia ocenę fibrynowej części powstającego skrzepu i pozwala wykryć niedobór fibrynogenu i zaburzeń polimeryzacji fibryny; 4) dodanie heparynazy rozkładającej heparynę (test HEPTEN) i aprotyniny hamującej fibrynolizę (test APTEM) umożliwia zróżnicowanie zaburzeń krzepnięcia zależnych od heparyny lub fibrynolizy.

Badanie wykonane z wykorzystaniem tromboelastografu TEG pozwala na ocenę zaburzeń krzepnięcia i fibrynolizy na podstawie: 1) diagnostyki procesów krzepnięcia krwi i czynności płytek krwi z wykorzystaniem aktywatora krzepnięcia krwi – kaolinu; 2) oceny efektu działania heparyny po dodaniu kaolinu i heparynazy; 3) oceny czynności krwinek płytkowych oraz skutków działania leków przeciwplatekcyjnych po dodaniu kwasu arachidonowego i ADP; oraz 4) badania niektywowanej krwi pełnej (81).

Wynik badania wykonanego metodą tromboelastometrii przedstawiany jest w postaci graficznej – tromboelastogramu. Zapis tromboelastogramu przedstawiony jest na rycinie 3–2.

Ocenie podlegają następujące parametry:

- Czas krzepnięcia (Coagulation Time – CT) mierzony w sekundach. Odpowiada on pierwszej fazie krzepnięcia krwi, kiedy zaktywowane są płytki krwi i tworzą się włókna fibryny. Pozwala on ocenić aktywność czynników krzepnięcia w obu szlakach krzepnięcia krwi oraz działanie antykoagu-



Rycina 3–2. Zapis tromboelastogramu

lantów. Wynik jest wykładnikiem niedoboru czynników krzepnięcia krwi i obecności antykoagulantów.

- 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.
- 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.
- 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 fibrynolizę za pomocą testów EXTEM i APTTEM – 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.
- Maksymalna liza skrzepu (Maximal Lyse – ML) jest wyrażaną w procentach różnicą pomiędzy MCF na początku i pod koniec badania. Wysoka wartość może świadczyć o hiperfibrynolizie.
- Indeks lizy (Lyse Index – LIx), inny miernik fibrynolizy, gdzie X oznaczono wartość procentową w poszczególnych przedziałach czasowych od początku badania – 30, 45, 60 minut.

3.8.3.1. Ograniczenia metody

Przy zastosowaniu metody nie można wykryć:

- zaburzeń hemostazy pierwotnej – np. niedoboru czynnika von Willebranda,
- zaburzeń wynikających z przyjmowania leków antyagregacyjnych, często prawidłowe są wartości EXTEM i INTEM u osób przyjmujących doustne antykoagulanty.

Tromboelastografia w przeciwieństwie do klasycznych badań laboratoryjnych dokonuje pomiarów w realnym czasie, uwzględniając takie elementy jak hipotermia, kwasica, hipokalemia, niedokrwistość i jest wykładnikiem całościowego procesu krzepnięcia trwającego 15–30 minut, gdy APTT czy PT obrazują jedynie pierwsze 20–30 sekund procesu (59).

3.8.3.2. Przydatność kliniczna tromboelastometrii

Ogólnie można przyjąć, że metoda jest przydatna i zalecana do diagnostyki procesów krzepnięcia krwi w masywnych krwotokach, niezależnie od przyczyny, szczególnie do wykrywania nadmiernej fibrynolizy, która często towarzyszy urazowym krwotokom (58).

Wprowadzenie do praktyki tromboelastometrii przyczyniło się do zmniejszenia utraty krwi w zabiegach kardiochirurgicznych, optymalizacji leczenia zaburzeń hemostazy podczas przeszczepiania wątroby, w położnictwie, chirurgii dużych naczyń, w terapii przeciwzakrzepowej oraz w posocznicy o ciężkim przebiegu (10, 14, 16, 26, 65, 66).

Piśmiennictwo:

1. American Society of Anaesthesiologists Task Force on Blood Therapy, *Practice Guidelines for Blood Component Therapy*, Anesthesiology 1996; 84: 732–747.
2. Apelseth T.O., Hervig T., Bruserud O., *Current practice and future directions for optimization of platelet transfusions in patients with severe therapy – induced cytopenia*, Blood Rev. 2011; 25: 113–122.
3. *A trial comparing a prophylactic with a therapeutic platelet transfusion strategy in two groups*, <http://clinicaltrials.gov/ct12/show/NCT00521664?term=NCT00521664&rank=1>
4. BCSH, *Guidelines for the use of platelet transfusions*, Br. J. Haematol. 2003; 122: 10–23
5. Beilin Y., Zahn J., Comerford M., *Safe epidural analgesia in thirty patients with platelet counts between 69.000 vs 98.000(-3)*, Anesth. Analg. 1997; 85: 385–338.
6. Blajchman M.A., Slichter S.J., Heddle N.M., Murphy M.F., *New strategies for the optimal use of platelet transfusion*, Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2008: 198–204.
7. Brand A., *Alloimmune platelet refractoriness: incidence, unsolved problems persist*, Transfusion 2001; 41: 724–725.

8. Bravo A.A., Sheth S.G., Chopra S., *Liver biopsy*, N. Engl. J. Med. 2001; 344: 495–500.
9. Bussel J.B., Zacharoulis S., Kramer K. i wsp., *Clinical and diagnostic comparison of neonatal alloimmune thrombocytopenia to non-immune causes of thrombocytopenia*, Pediatr. Blood Cancer 2005; 45: 176–183.
10. Cammerer U., Deirich W., Rampf T. i wsp., *The predictive value of modified computerized tromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery*, Anesth. Analg. 2003; 96: 51–57.
11. Chan K.S.K., Sparrow R.L., *Microparticle profile and procoagulant activity of fresh-frozen plasma is affected by whole blood leucoreduction rather than 24-hour room temperature hold*, Transfusion 2014; 54: 1935–1944.
12. Chojnowski K., *Płytkowe skazy krwotoczne wrodzone i nabyte*, [w:] Dmoszyńska A. (red.), *Wielka Interna. Hematologia*. Medical Tribune, Warszawa 2011: 643–664.
13. Cid J., Lozano M., *Lower or higher doses for prophylactic platelet transfusion: results of meta-analysis of randomized controlled trials*, Transfusion 2007; 47: 464–470.
14. Coacley M., Reddy K., Mackie J. i wsp., *Transfusion triggers in orthotopic liver transplantation: a comparison of the tromboelastometry analyzer the tromboelastogram and conventional coagulation test*, Anesthesia 1999; 90: 385–390.
15. College of American Pathologist, *Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and platelets*, JAMA 1994; 271: 777–781.
16. Davidson S., Mc Growder D., Roughton M. i wsp., *Can ROTEM tromboelastometry predict postoperative bleeding after cardiac surgery*, J. Cardioth. Vasc. Anesth. 2008; 22: 655–661.
17. Delaflor-Weiss E., Mintz P.D., *The evaluation and management of refractoriness and alloimmunization*, Transf. Med. Rev. 2000; 14: 180–196.
18. Dellinger R.P., Levy J.M., Carlet J. i wsp., *Surviving sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock*, Crit. Care Med. 2008; 36: 296–327.
19. Dmoszyńska A., Robak T. (red.), *Podstawy hematologii*, CZELEJ, Lublin 2003.
20. Doerfler M.E., Kaufman B., Godenberg A.S., *Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis*, Chest. 1996; 110: 185–188.
21. Duquesnoy R.J., *Structural epitope matching for HLA-alloimmunized thrombocytopenic patients: a New strategy to provide more effective platelet transfusion support?*, Transfusion 2008; 48: 21–227.
22. Estcourt L.J., Stanworth S.J., Doree C. i wsp., *Prophylactic platelet transfusion for prevention of haemorrhage after chemotherapy and stem cell transplantation*, Cochrane Database Syst. Rev. 2004; 18(4): CD004269.
23. Estcourt L.J., Stanworth S.J., Murphy M.F., *Platelet transfusions for patients with haematological malignancies: who needs them?*, Br. J. Haematol. 2011; 154: 425–440.
24. Executive Committee of the German Medical Association on the recommendation of the Scientific Advisory Board, *Cross-sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives*, wyd. 4, 2009.
25. Ganong W.F., *Podstawy fizjologii*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2006.
26. Gibbs N., Crawford G., Michalopoulos N., *Tromboelastographic patterns Following abdominal aortic surgery*, Anaesth. Intensive Care 1994; 22: 534–538.

27. Gibson B.E.S., Todd A., Roberts I. i wsp., *Transfusions guidelines for neonates and older children*, Br. J. Haematol. 2004; 124: 433–453.
28. Godeau B., Chevret S., Varet B. i wsp., *French ATIP Study Group. 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.
29. Heal J.M., Blumberg N., *Optimizing platelet transfusion therapy*, Blood Rev. 2004; 18: 149–165.
30. Heckman K.D., Weiner G.J., Davis C.S. i wsp., *Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10 000/microl versus 20 000/microl*, J. Clin. Oncol. 1997; 15: 1143–1149.
31. Holcomb J.B., Fox E.E., Wade C.E., *The Prospective observational Multicenter Major Trauma Transfusion (PROOTT) study*, J. Trauma. Acute Care Surgery 2013b; 75: S1–S2.
32. Howard-Alpe G.M., de Bono J., Hudsmith L. i wsp., *Coronary artery stents and non-cardiac surgery*, Br. J. Anesth. 2007; 98: 560–574.
33. Inaba K., Lustenberger T., Rhee P. i wsp., *The Impact of Platelet Transfusion in Massively Transfused Trauma Patients*, J. Trauma. 2011; 70: 90–103.
34. Del Junco D.J., Holcomb J.B., Fox E.E. i wsp., *Resuscitate early with plasma and platelets or balance blood products gradually: findings from the PROMMTT study*, J. Trauma. Acute Care Surgery 2013b; 75: S24–S30.
35. Kelly J.F., Ritenour A.E., Mc Langlin D.F. i wsp., *Injury severity and causes of death from operation Iraqi Freedom and Operation Enduring Freedom: 2003–2004 versus 2006*, J. Trauma. 2008; 64: 21.
36. Ketchum L., Hess J.R., Hupala S., *Indications for early fresh plasma, cryoprecipitate and platelet transfusion in trauma*, J. Trauma. 2006; 60 (Suppl): 51.
37. Kiefel K., Konig C., Troll H. i wsp., *Platelet alloantibodies In transfused patients*, Transfusion 2001; 41: 766–770.
38. Klein H.G., Austec D.J. (red.), *Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine*, wyd. 11, Blackwell Publishing 2005.
39. Kuwicki T., Nugent D.J., *Qualitative disorders of platelet function*, [w:] Wintrobe's Clinical Hematology, Wolters Kluwer, Philadelphia 2009: 1361.
40. Lawrence J.B., Yomtovian R.A., Hammous T. i wsp., *Lowering the prophylactic platelet transfusion threshold: a prospective analysis*, Leuk. Lymphoma 2001; 41: 67–76.
41. Liumbruno G., Bennardello F., Lattanzio A. i wsp., *Recommendations for the transfusion of plasma and platelets*, Blood Transfus. 2009; 7: 132–150.
42. Luban N.L.C., Wong E.C.C., *Hazards of transfusion*, [w:] Arecci R.J., Hann L.M., Smith O.P. (red.), Pediatric Hematology, Blackwell Publishing Ltd. 2006: 724–744.
43. Łętowska M. (red.), *Medyczne zasady pobierania krwi, oddzielania jej składników i wydawania, obowiązujące w jednostkach organizacyjnych służby krwi*, Warszawa 2014
44. 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.

45. Maślanka K., Uhrynowska M., Apel D. i wsp., *Przydatność prób zgodności z użyciem limfocytów/płytek dawcy w przewidywaniu skuteczności przetoczeń koncentratów krwinek płytkowych u chorych immunizowanych*, Acta Haematol. Pol. 2004; 35: 71–78.
46. Mc Collough J., Vesde D.H., Benjamin R.J. i wsp., *Therapeutic efficacy and safety of platelets treated with a photochemical process for pathogen inactivation: The SPRINT trial*, Blood 2004; 104: 1534–1541.
47. Mc Laughtlin D.F., Niles S.E., Salinas J. i wsp., *A predictive model for massive transfusion in combat casualty patients*, J. Trauma. 2008; 64: 57–62.
48. Morimoto Y., Yoshioka A., Sugimoto M. i wsp., *Haemostatic management of bleeding in patients with von Willebrand disease*, Oral Dis. 2005; 11: 243–248.
49. Murphy M.F., *State of the art in platelet transfusion therapy*, Transfus. Sci. 1996; 17: 575–585.
50. Murphy M.F., Bussel J.B., *Advances in the management of alloimmune thrombocytopenia*, Br. J. Haematol. 2006; 136: 366–378.
51. New H.V., *Pediatric transfusion*, Vox Sang. 2006; 90: 1–9.
52. Nurden A.T., Freson K., Seligson U., *Inherited platelet disorders*. Haemophilia 2012; 18: 154–160.
53. Petz L.D., Garatty G., Calhoun L. i wsp., *Selecting donors of platelets for refractory patients on the basis of HLA antibody specificity*, Transfusion 2000; 40: 1446–1456.
54. *Platelet Transfusion in Clinical Practice: Professional Guidance. Document*. <http://www.hse.ie/eng/about/who/clinical/natclinprog/blood.html>.
55. Ramasethn J., Luban N.L.C., *Transfusion practices*, [w:] Alarcon P., Werner E. (red.), *Neonatal Hematology*, University Press, Cambridge 2005: 349–375.
56. Ray C.E., Shenoy S.S., *Patients with thrombocytopenia: outcome of radiologic placement of central venous access devices*, Radiology 1997; 204: 07–99.
57. Roseff S.D., Gottschall J.L. (red.), *Pediatric Transfusion*, AABB, Bethesda 2006: 71–75.
58. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V. i wsp., *Management of bleeding following major trauma: an updated European Guideline*, Crit. Care 2005; 14: R52.
59. Rugeri L., Levrat A., Daris I. i wsp., *Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma by rotation thromboelastography*, J. Tromb. Haemost. 2007; 5: 289–295.
60. Sacher R.A., Kochler T.S., Schiffer C.A. i wsp., *Management of patients refractory to platelet transfusion*, Arcg. Pathol. Lab. Med. 2003; 127: 409–414.
61. Samama C.M., Bastien O., Forestier F i wsp., *Antiplatelet agents in the perioperative period: expert recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001 – summary statement*, Can. J. Anesth. 2002; 49 (Suppl.): S26–35.
62. Samama C.M., Djoudi R., Lecompte T., Nathan-Denizot N., Schved J-F i AFSSAPS Expert Group, *Perioperative platelet transfusion: Recommendation of the Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)*, Can. J. Anesthesia 2003; 52: 30–37.
63. Saqmeister M., Oec L., Gmur J., *A restrictive platelet transfusion policy allowing long term support of outpatients with severe aplastic anemia*, Blood 1999; 93: 3124–3126.
64. Schiffer C.A., Anderson K.C., Bennett C.L. i wsp., *American Society of Clinical Oncology. Platelet transfusion for patients with cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology*, J. Clin. Oncol. 2001; 19: 1519–1538.

65. Sharma S., Philip J., Whitten C., *Assesment of changes in coagulation in parturients with preeclampsia using tromboelastography*, J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 1999; 90: 385–390.
66. Sivula M., Pettila V., Niemi T. i wsp., *Thromboelastometry in patients with severe sepsis and disseminated intravascular coagulation*, Blood Coagul. Fibrynolysis 2009; 20: 419–426.
67. Slichter S.J., *Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients*, Transfus. Med. Rev. 2004; 18: 153–167.
68. Slichter S.J., *Evidence-Based Platelet Transfusion Guidelines Hematology*, Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2007: 172–178.
69. Slichter S.J., Kaufman R.M., Assman S.F. i wsp., *Dose of Prophylactic Platelet Transfusion and Prevention of Hemorrhage*, N. Engl. J. Med. 2010; 362: 600–613.
70. Stainby D., Mac Lennan S., Hamilton P.J., *Management of massive blood loss: a template guide*, Br. J. Anaesth. 2000; 85: 487–491.
71. Stanworth S.J., Hyde C., Heddle N. i wsp., *Prophylactic platelet transfusion for hemorrhage after chemotherapy and stem cell transplantation*, Cochrane Database Syst. Rev. 2004; 18: CD004269.
72. Stanworth S.J., Dyer C., Choo L. i wsp., *Do all patients with hematologic malignancies and severe thrombocytopenia need prophylactic platelet transfusions? Background, rationale, and design of a clinical trial: (trial of platelet prophylaxis) to assess the effectiveness of prophylactic platelet transfusions*, Transfus. Med. Rev. 2010; 24: 163–171.
73. Szczeklik A. (red.), *Choroby wewnętrzne*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2006.
74. Taylor C.M., Maclin S., Wigmore S.J. i wsp., *Clinical Practice Guidelines for the management of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom*, Br. J. Haematol. 2009; 148: 37–47.
75. Tinmouth A., Taunock I.F., Crump M. i wsp., *Low-dose prophylactic platelet transfusion in recipients of on autologous peripheral blood progenitor cell transplant and patients with acute leukemia: a randomized controlled trial with a sequential Bayesian design Transfusion*, 2004; 44: 1711–1719.
76. Trzebicki J., Kuźmińska G., Domagała P., *Tromboelastometria: nowa metoda wspomagająca decyzje terapeutyczne w zaburzeniach hemostazy oparta na tromboelastografii Harteta*, Pol. Mer. Lek. 2009; 158: 85–91.
77. Wandt H., Ehninger G., Gallmeier W.M., *New strategies for prophylactic platelet transfusion in patients with hematologic diseases*, Oncologist 2001; 6: 446–450.
78. Wandt H., Frank M., Ehninger G. i wsp., *Safety and cost effectiveness of a $10 \times 10^9/l$ trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional $20 \times 10^9/l$ trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia*, Blood 1998; 91: 3601–3606.
79. Weiss S.M., Hert G., Gianola F.J. i wsp., *Complication of fiberoptic bronchoscopy in thrombocytopenic patients*, Chest. 1993; 104: 1025–1028.
80. Williford S.K., Salisbury P.L., Peacock J.E. i wsp., *The safety of dental extractions in patiens with hematologic malignancies*, J. Clin. Oncol. 1989; 7: 798–802.
81. Woźniak D., Adamik B., *Tromboelastografia, metoda szybkiej diagnostyki zaburzeń układu krzepnięcia*, Anestezjol. Intern. Ter. 2011; 43: 214–219.

82. Van Der Meijden P.E., Van Schilfgaarde M., Van Oerle R. i wsp., *Platelet and erythrocyte-derived microparticles trigger thrombin generation via factor XIIa*, J. Tromb. Haemost. 2012; 10: 1355–1362
83. Zumberg M.S., del Rosario M.L., Nejame C.F. i wsp., *A prospective randomized trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hematopoietic stem cell transplant recipients: 10 000/microl versus 20 000/microl trigger*, Biol. Blood Marrow Transplant. 2002; 8: 569–576.

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: 1) czynniki zespołu protrombiny – II; VII; IX i X; 2) czynniki wrażliwe na działanie trombiny – I; V; VIII i XIII; 3) czynniki kontaktu – XI; XII, prekalkreina i wielkocząsteczkowy kininogen.

4.2. Osocze – charakterystyka i oczekiwany skutek terapeutyczny

Osocze jest składnikiem krwi otrzymanym z jednej donacji krwi pełnej o objętości $450 \text{ ml} \pm 10\%$ po oddzieleniu z niej elementów komórkowych i stanowi jego jedną jednostkę. 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 ustalana indywidualnie dla każdego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa. Zwykle jest to ok. $200 \text{ ml} \pm 10\%$.

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

Przetoczenie $1 \text{ ml osocza} / 1 \text{ kg mc.}$ powoduje wzrost aktywności czynników krzepnięcia krwi lub wskaźnika protrombinowego o:

- 1 U/dl lub o 1% w przypadkach, w których obniżenie stężenia czynników krzepnięcia krwi nie jest skutkiem ich nadmiernej konsumpcji,
- 0,5–1,0 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 (32). 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 j.) jest niewystarczająca, aby uzupełnić stężenie czynników krzepnięcia.

U chorych z upośledzoną czynnością nerek, ciężkim uszkodzeniem wątroby lub niewydolnością krążenia objętość przetaczanego osocza jest ograniczona ze względu na ryzyko hiperwolemii.

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 również 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 (cz.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

Przy leczeniu ciężkiego wrodzonego niedoboru czynnika V i czynnika XI czas między kolejnymi przetoczeniami osocza obliczany jest zgodnie z czasem półtrwania tych czynników krzepnięcia (21). Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP – thrombotic thrombocytopenic purpura) jest często skutkiem niedoboru enzymu ADAMTS 13, który swoiście rozkłada osoczowy 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 (19).

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 (18).

4.3. Rodzaje osocza dostępne do użytku klinicznego

Stosując różne metody preparatyki można otrzymać następujące rodzaje osocza (16, 35):

- osocze świeżo mrożone

Jest to składnik krwi otrzymany z 1 donacji krwi pełnej o objętości 450 ml $\pm 10\%$, z której po odpowiednim wirowaniu oddzielono elementy komórkowe. Następnie zamrożony w czasie, który umożliwia utrzymanie czynnościowego stanu labilnych czynników krzepnięcia. Objętość jednej jednostki osocza świeżo mrożonego zazwyczaj wynosi około 200 ml w zależności od stosowanej metody preparatyki krwi pełnej. Osocze świeżo mrożone zawiera wszystkie stabilne czynniki krzepnięcia, albuminę i immunoglobuliny. Każda jednostka składnika zawiera minimum 50 g/l białka całkowitego oraz nie mniej niż 70 IU czynnika VIII w 100 ml i podobne stężenie pozostałych, labilnych czynników krzepnięcia (8, 16, 35).

Osocze świeżo mrożone do stosowania klinicznego nie może zawierać klinicznie istotnych przeciwciał odpornościowych.

- osocze świeżo mrożone otrzymane metodą aferezy

Jest to osocze otrzymane metodą manualnej lub automatycznej plazmaferezy lub w wyniku aferezy wieloskładnikowej, np. przy otrzymywaniu koncentratu krwinek czerwonych metodą aferezy od jednego dawcy przy użyciu separatora komórkowego. Typowa afereza pozwala na otrzymanie 2–3 jednostek osocza (400–600 ml). Składnik zostaje następnie zamrożony w czasie, który umożliwia utrzymanie czynnościowego stanu labilnych czynników krzepnięcia.

Osocze świeżo mrożone z aferezy zawiera nie mniej niż 70 IU czynnika VIII w 100 ml i podobne stężenie pozostałych, labilnych czynników krzepnięcia. Wartości tych czynników odpowiadają różnorodności stężeń pomiędzy dawcami (51). 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 (51).

- osocze świeżo mrożone po karencji

Jest to osocze otrzymane przez odpowiednie odwirowanie krwi pełnej lub przy zastosowaniu manualnej bądź automatycznej aferezy, które było przechowywane przez co najmniej 16 tygodni od pobrania, a następnie przeznaczone do użytku klinicznego po powtórным przebadaniu dawcy i uzyskaniu ujemnych wyników badań w kierunku czynników chorobotwórczych przenoszonych przez krew. Karencja nie wpływa na skład osocza.

- osocze świeżo mrożone po redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych

Składnik krwi otrzymany z osocza otrzymanego metodą aferezy lub przez odpowiednie odwirowanie krwi pełnej, które zostało poddane procedurze redukcji czynników chorobotwórczych. Następnie 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:

- osocze po redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych z zastosowaniem błękitu metylowego – jest to osocze, do którego dodaje się błękit metylenowy, a następnie preparat poddaje się napromieniowaniu promieniowaniem UVA o długości fali 590 μm . Po napromieniowaniu błękit metylenowy jest usuwany przez filtr. Metoda jest skuteczna w przypadku wirusów posiadających 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 czynnika VIII o 20–30%. Aktywność czynników V, IX i XII może ulec obniżeniu o ok. 10%,
- osocze po redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych z zastosowaniem ryboflawiny – jest to osocze, do którego dodaje się ryboflawinę (wit. B₂), a następnie poddaje działaniu światła UV, które wyzwala wolne rodniki tlenowe inaktywujące czynniki chorobotwórcze. Metoda jest skuteczna w przypadku wirusów posiadających otoczkę, mniej skuteczna wobec wirusów bezotoczkowych. Osocze inaktywowane ryboflawiną zawiera minimum 50 g/l białka całkowitego i immunoglobuliny. Inaktywacja powoduje obniżenie aktywności czynników krzepnięcia o około 20%,

- osocze po redukcji biologicznych czynników chorobotwórczych z zastosowaniem psolarenów – jest to osocze, do którego dodaje się syntetyczny związek psolarenu, a następnie poddaje się naświetlaniu promieniowaniem UVA o długości fali od 320 do 400 μm . Metoda jest skuteczna w przypadku wirusów posiadających 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 o około 20–30%,
- osocze o obniżonej zawartości krioprecypitatu
Jest to składnik powstały po usunięciu krioprecypitatu. Zawiera albuminę, immunoglobuliny i czynniki krzepnięcia krwi występujące w osoczu świeżo mrożonym, oprócz czynnika V, VIII i fibrynogenu, których stężenie jest znacznie obniżone.
- 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 niskim stężeniem labilnych czynników krzepnięcia krwi, w szczególności czynnika V, VII oraz VIII.
- krioprecypitat
Jest to frakcja krioglobulin uzyskanych z osocza świeżo mrożonego. Składnik ma objętość ok. 20–30 ml. Zawiera czynnik VIII, fibrynogen, czynnik von Willebranda oraz fibronektynę, obecne w osoczu oddzielnym ze świeżo pobranej krwi.

4.4. Racjonalne wskazania do przetaczania osocza świeżo mrożonego

4.4.1. Zasady ogólne

Racjonalnym wskazaniem do przetoczenia osocza są chorzy, u których występuje niedobór czynników krzepnięcia krwi. Zatem są to chorzy, u których rozpoznano złożone koagulopatie i przygotowywani są do zabiegów chirurgicznych. Osocze u tych chorych przetacza się w celu profilaktyki nadmiernego krwawienia. Innym wskazaniem jest substytucja czynnika V i XI lub kompleksu vWF: CP (ADAMTS 13) z powodu niedostępności stężonych koncentratów. Wrodzone koagulopatie są z zasady leczone koncentratami czynników krzepnięcia krwi, np. hemofilia A le-

czona jest koncentratem czynnika VIII. Przypadki przedawkowania antagonistów wit. K skuteczniej leczone są koncentratami zespołu protrombiny niż osoczem. Natomiast koncentraty zespołu protrombiny nie mogą zastąpić osocza w leczeniu złożonych koagulopatii, ponieważ nie zawierają one 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 określenie aktywności czynników krzepnięcia we wrodzonym niedoborze czynnika V i czynnika XI. Wyjątki stanowią lecznicza wymiana osocza i pilne wskazanie do masywnego przetoczenia.

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, np. okres półtrwania czynnika V wynosi 12–15 godz., czynnika VII – 3–6 godz. Zatem efekt substytucji nie trwa zbyt długo i aby utrzymać skuteczne stężenie czynników krzepnięcia 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 koncentraty krwinek czerwonych, wykazały znaczące obniżenie stężenia fibrynogenu (do 1,0 g/l) i wydłużenie czasu protrombinowego do 50% (17, 25, 56). W przypadku niższych wartości tych parametrów istnieje ryzyko uogólnionej koagulopatii. Jednakże brakuje opublikowanych badań z grupą kontrolną, które określałyby skuteczną objętość przetaczanego osocza. Badania chorych, u których dokonywano masywnych przetoczeń, wykazały, że przeżywali ci, którym przetaczano osocze i koncentrat krwinek czerwonych w stosunku 1:1,8. Leczenie było nieskuteczne u chorych, którzy otrzymali osocze i krwinki czerwone w stosunku

1:2,5 (11). Ostatnie wyniki badań nad skutecznością masywnych przetoczeń przeprowadzone u rannych w Iraku potwierdzają znaczenie osocza, wykazując, że w grupie, w której stosunek osocza do koncentratu krwinek czerwonych wynosił 1:8, śmiertelność wynosiła 65%, a przy proporcji 1:1,4 tylko 19% (7). Zatem coraz częściej przeważa pogląd, że u chorych z koagulopatią towarzyszącą masywnemu przetaczaniu stosunek przetaczanego koncentratu krwinek czerwonych do osocza świeżo mrożonego powinien wynosić 1:1 a nawet 1:2. Koagulopatii w wyniku masywnych przetoczeń najwcześniej towarzyszy niedobór fibrynogenu, który uzyskuje wartości krytyczne po przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych równemu 1,5 objętości krwi chorego. 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 podczas masywnych przetoczeń obniża się o 2/3 ich wartości. Uznaje się, że zachowanie 1/3 wartości prawidłowej aktywności czynników krzepnięcia krwi pozwala na utrzymanie hemostazy. Wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) i czasu protrombinowego (PT) są parametrami decydującymi o przetoczeniu osocza. Jednak nieprawidłowe wyniki tych wskaźników nie powinny być interpretowane bez dokładnej analizy stanu klinicznego chorego, np. u chorych z hipotermią można zdiagnozować fałszywie skrócony APTT i PT oraz obniżone stężenie fibrynogenu, ponieważ te badania laboratoryjne wykonywane są w temperaturze 37°C (29, 49).

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. 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 w przypadku urazu i/lub rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego oraz hipotermia, kwasica lub przetaczanie koloidów i krystaloidów mogą pogłębiać koagulopatie;
- 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 1 j. 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. (47, 56)

Profilaktyczne przetoczenie osocza po zabiegach kardiochirurgicznych w celu zmniejszenia pooperacyjnej utraty krwi nie jest wskazane (9, 13, 53).

Zalecenia dotyczące przetaczania osocza w masywnym przetoczeniu

Zalecenia	Siła dowodu
Należy przetaczać osocze w dawce 15–20 ml/kg mc. u chorych w przypadku masywnego przetoczenia krwi; w przypadku objawów koagulopatii 30 ml/kg mc.	1 A
Należy przetaczać osocze u chorych z oczywistym lub grożącym krwawieniem mięszowym spowodowanym koagulopatią z PT<50% lub APTT>45 s i/lub stężeniem fibrynogenu <1 g/l	1 C
Nie powinno się przetaczać osocza po zabiegu operacyjnym pomostowania naczyń wieńcowych, jeśli PT>50% i stężenie fibrynogenu wynosi >1 g/l	1 A

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 fibrylizacji oraz koagulopatii wynikającej z upośledzonej syntezy czynników i inhibitorów krzepnięcia, z wyjątkiem czynnika von Willebranda, który jest syntetyzowany w komórkach śródbłonna i megakariocytach oraz czynnika VIII, którego aktywność – z niejasnych przyczyn – może wzrosnąć (32). Jednak skłonność do krwawień jest często mniej wyrażana niż wynikałoby to z wartości PT (37). Określenie wartości progowej PT lub innych parametrów hemostazy, przy których krwawienie w niewydolności wątroby jest znacząco zmniejszone po przetoczeniu osocza, nie wydaje się możliwe. 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 skutkiem podwyższonego stężenia aldosteronu u chorych z niewydolnością wątroby i w związku z tym większą objętością wewnątrznaczyniową (30, 32).

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 $>50\%$ (14, 46). Zwykle można to osiągnąć jednorazowym przetoczeniem osocza w dawce 20 ml/kg mc. (33, 36, 63).

Z obserwacji klinicznych wynika, że u chorych z mało zaawansowaną niewydolnością wątroby i wskaźniku protrombinowym o wartości 35–40% można wykonać zabiegi chirurgiczne, np. częściową resekcję wątroby, bez przetaczania osocza (36, 52). 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 wątroby. Natomiast należy 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 $>5,0$) wkłucie do żył centralnych prowadzi z reguły do częstych krwiaków powierzchniowych, rzadko zdarzają się krwawienia z miejsc wkłucia (4, 43, 59, 62).

Zalecenia dotyczące przetaczania osocza w przypadku uszkodzenia wątroby

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

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 przetaczaniami osocza w dawce dobowej do 20 ml/kg mc.

Leczenie to powinno utrzymać hemostazę na minimalnym poziomie odpowiadającym wartości wskaźnika protrombinowego ok. 50% (33, 38).

Przetaczanie osocza nie zmienia rokowania u chorych z ostrym zapaleniem trzustki bez towarzyszącego rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (34).

Zalecenia dotyczące przetaczania osocza w rozsianym wykrzepianiu wewnątrznaczyniowym

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 z aktywnym krwawieniem	1 C
U chorych z ostrym zapaleniem trzustki bez towarzyszącego DIC i bez koagulopatii wyrażającej się wartością wskaźnika protrombinowego <50% nie zaleca się przetaczania osocza	1 A

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 hemolitycznej niedokrwistości mikroangiopatycznej (MHA) (3).

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 można podjąć decyzji 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 (3, 12).

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. (3).

Zalecenia dotyczące przetaczania osocza w plamicy zakrzepowej małopłytkowej i zespole hemolityczno-mocznicowym

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

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. Dostępne są koncentraty poszczególnych czynników za wyjątkiem czynnika V oraz XI. W przypadku ich niedoboru należy stosować osocze. Osocze powinno podawać się 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 czynnika V, którego czas półtrwania wynosi 12–15 godzin, osocze należy przetaczać co 12 godzin.

W niedoborze czynnika XI przetaczanie osocza w odstępach 24 godzinnych jest zwykle wystarczające, ponieważ czas półtrwania czynnika wynosi 60 godzin. Niekiedy w przypadkach poważnych krwawień i istniejącym ryzyku przeciążenia krążenia wskazane jest przeprowadzenie leczniczej wymiany osocza (5, 6, 24, 41).

Zalecenia dotyczące przetaczania osocza w niektórych wrodzonych niedoborach czynników krzepnięcia

Zalecenia	Siła dowodu
Chorym z wrodzonym niedoborem czynników krzepnięcia, dla których niedostępne są preparaty komercyjne (czynnik V i IX) należy przetaczać osocze w dawce 15–20 ml/kg mc. przed zabiegami chirurgicznymi, inwazyjnymi zabiegami diagnostycznymi i w przypadkach krwawienia.	1 C

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 (39, 61). 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 koncentratów (8, 39, 61).

Z wyników wielu opublikowanych badań wynika, że profilaktyczne przetoczenie 3–20 ml/kg mc. osocza u wcześniaków w pierwszym i drugim 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 (44).

Transfuzje wymienne u noworodków powinny być wykonywane przy użyciu krwi pełnej rekonstruowanej, składającej się z koncentratu krwinek czerwonych i osocza świeżo mrożonego (44).

Zalecenia dotyczące przetaczania osocza u dzieci

Zalecenia	Siła dowodu
Nie powinno się przetaczać osocza wcześniakom w celu zapobiegania krwotokom wewnątrzczaszkowym	1 A
Transfuzję wymienną u noworodków powinno się przeprowadzać przy stosowaniu krwi pełnej rekonstruowanej	1 C
Osocze nie powinno być przetaczane dzieciom z zespołem hemolityczno-mocznicowym bez stwierdzonej koagulopatii	1 B

4.5. Przeciwwskazania do 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 odpowiedzialne są za spowodowanie reakcji anafilaktycznej po przetoczeniu osocza (23).

4.5.2. Przeciwwskazania względne do stosowania osocza

Osocza nie powinno się stosować lub jest ono nieskuteczne w następujących, przedstawionych w tabeli 4–2, przypadkach (1, 22, 28, 58).

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	1 A
Profilaktyczne okołoperacyjne przetoczenie osocza chorym poddawany przeszczepieniu wątroby, jeśli wskaźnik protrombinowy wynosi $\geq 50\%$	2 C
Profilaktyczne przetoczenie osocza przed biopsją wątroby, paracentezą, nakłuciem klatki piersiowej lub wkłuciem do żyły centralnej u chorych z niewydolnością wątroby	1 C
Profilaktyczne przetoczenie osocza w ostrej niewydolności wątroby, w celu uzupełnienia czynników krzepnięcia, bez objawowego krwawienia	1 B
Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe bez koagulopatii i/lub bez krwawienia	2 C
Przetoczenia osocza w ostrym zapaleniu trzustki	1 A
Profilaktyczne przetoczenie osocza wcześniakom	1 A
Zespół hemolityczno-mocznicowy	1 B

Względne przeciwwskazania do przetaczania osocza	Siła dowodu
Substytucja objętościowa Żywienie pozajelitowe Hipoproteinemia Korekcja stężenia immunoglobulin Korekcja wrodzonych lub nabytych niedoborów czynników krzepnięcia przy braku objawowego krwawienia	1 C

4.6 Krioprecypitat – charakterystyka i wskazania do jego stosowania

Krioprecypitat otrzymywany jest z osocza świeżo mrożonego. Ma objętość 20–30 ml i zawiera 0,15–0,30 g fibrynogenu, 70–150 jednostek czynnika VIII, 100–150 jednostek czynnika von Willebranda, 30–90 jednostek czynnika XIII, fibronektynę i mikrocząstki pochodzące z płytek krwi (35).

Krioprecypitat zawiera wyższe stężenie fibrynogenu, czynnika VIII, czynnika von Willebranda w porównaniu z osoczem świeżo mrożonym. Wobec tego przetacza się mniejszą objętość składnika, aby uzyskać tą samą dawkę czynników krzepnięcia krwi. Krioprecypitat nie zawiera jednak czynnika IX (10).

Wskazaniem do przetoczenia krioprecypitatu jest istotne krwawienie u chorych po dużych urazach, u których występuje deficyt funkcjonalny fibrynogenu (obserwowany np. w tromboelastogramie) lub hipofibrynogenemia poniżej 1,5–2,0 g/l (15, 20, 26, 27, 31, 40, 48, 50, 55).

U kobiet z krwotokiem poporodowym powinno się przetaczać krioprecypitat lub koncentrat fibrynogenu, gdy stężenie fibrynogenu we krwi jest mniejsze niż 2 g/l (2, 57).

Leczenie trombolityczne (szczególnie po podaniu streptokinazy) prowadzi do obniżenia stężenia fibrynogenu, a ponadto produkty degradacji fibrynogenu działają antykoagulacyjnie. Leki trombolityczne powodują także spadek stężenia czynników V i VIII oraz mają działanie przeciwplatek. Rekomenduje się podawanie 10 jednostek krioprecypitatu chorym krwawiącym, u których na skutek leczenia trombolitycznego wystąpiła hipofibrynogenemia (45, 60).

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

Chorym z DIC, u których stężenie fibrynogenu jest niższe od 1 g/l, można przetaczać krioprecypitat dopiero, gdy nie jest możliwe zastosowanie suplementacji osoczem ze względu na jego objętość (57).

Krioprecypitat jest składnikiem, który można podawać chorym z niedoborem czynnika XIII, czynnika VIII, czynnika von Willebranda, gdy koncentraty tych czynników są niedostępne (15, 42).

Rekomendowane jest przetaczanie krioprecypitatu w dawce 1–3 j./10 kg m.c. Przetoczenie 2 j./10 kg m.c. powinno podwyższyć stężenie fibrynogenu we krwi o 0,5–1,0 g/l (27, 40, 54).

W celu ustalenia dawki krioprecypitatu można zastosować następujący wzór:

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

* 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 2 g/l	1 A
Należy przetaczać krioprecypitat w przypadku istotnego krwawienia u chorych po dużych urazach, u których występuje deficyt funkcjonalny lub niedobór fibrynogenu poniżej 1,5–2,0 g/l	1 B
Należy przetaczać krioprecypitat chorym krwawiącym po leczeniu trombolitycznym, gdy stężenie fibrynogenu we krwi jest mniejsze niż 1 g/l	2 B
Nie powinno się przetaczać krioprecypitatu po zabiegu operacyjnym pomostowania naczyń wieńcowych, jeśli stężenie fibrynogenu wynosi > 1 g/l	1 A

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, Harritty C, Johnson S i wsp., *The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage – an observational study*, Transfus. Med. 2012; 22: 344–349.
3. 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.
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. Baron B.W., Mittendorf R., Baron J.M., *Presurgical plasma exchange for severe factor V deficiency*, J. Clin. Apheresis 2001; 16: 29–30.
6. 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.

7. 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.
8. British Committee for Standards in Haematology, *Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant*, Br. J. Haematol. 2004; 126: 11–28.
9. 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.
10. Caudill J.S., Nichols W.L., Plumhoff E.A., Schulte S.L., Winters J.L., Gastineau D.A., Rodriguez V., *Comparison of coagulation factor XIII content and concentration in cryoprecipitate and fresh-frozen plasma*, Transfusion 2009; 49: 765–770.
11. 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.
12. *Cross-sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives*, wyd. 4 poprawione, 2009.
13. 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.
14. Dupont J., Messiant F., Declerk N. i wsp., *Liver transplantation without the use of fresh frozen plasma*, Anesth. Analg. 1996; 83: 681–686.
15. Droubatchevskaia N., Wong M., *Guidelines for cryoprecipitate transfusion*, Transfusion Medicine Advisory Group for British Colombia, Canada 2013.
16. 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*, wyd. 15, German Medical Association 2009.
17. Faringer P.D., Mullins R.J., Johnson R.L. I wsp., *Blood components supplementation during massive transfusion of AS-1 red cells in trauma patients*, J. Trauma. 1993; 34: 481–487.
18. Favier R., Aoki N., de Moerloose P., *Congenital α_2 -plasmin inhibitor deficiency: a review*, Brit. J. Haematol. 2001; 114: 4–10.
19. Fontana S., Kremer Hovinga J.A., Lämmle B. i wsp., *Treatment of thrombotic thrombocytopenia purpura*, Vox Sang. 2006; 90: 245–254.
20. Franchini M., Lippi G., *Fibrinogen replacement therapy: a critical review of the literature*, Blood Transfus. 2012; 10: 23–27.
21. 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.
22. Gajic O., Dziki W.H., Toy P., *Fresh frozen plasma and platelet transfusion for non bleeding patients in the intensive care unit: benefit or harm?*, Crit. Care Med. 2006; 36 (Suppl. 5): S170–173.
23. Gilstad C.W., *Anaphylactic transfusion reactions*, Curr. Opin. Hematol. 2004; 10: 419–423.

24. Gonzalez-Boullosa R., Ocampo-Martinez R., Alarcon-Martin MJ. i wsp., *The use of recombinant coagulation factor VII during haemarthroses and synovectomy in a patient with congenital factor V deficiency*, Haemophilia 2005; 11: 167–70.
25. Hiiipala 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.
26. Holcomb J.B., Fox E.E., Zhang X. i wsp., *Cryoprecipitate use in the PROMMTT study*, J. Trauma Acute. Care Surg. 2013; 75: S31–39.
27. Holcomb J.B., del Junco D.J., Fox E.E. i wsp., *The prospective, observational, multi-center, major trauma transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks*, JAMA Surg. 2013; 148: 127–136.
28. Holland L.L., Brooks P., *Toward rational fresh frozen plasma transfusion*, Am. J. Clin. Pathol. 2006; 126: 133–139.
29. Korsak J., *Ostra utrata krwi i jej leczenie*, [w:] Korsak J., Łętowska M. (red.), *Transfuzjologia kliniczna, a medica Press 2009*.
30. Kovacs M., *International normalised ratio and liver impairment*, The Lancet 2002; 359: 1695.
31. 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.
32. Kujovick I.L., *Hemostatic defects in stage liver disease*, Crit. Care Med. 2005; 21: 563–587.
33. Levi M., *Current understanding of disseminated intravascular coagulation*, Br. J. Haematol. 2004; 124: 567–576.
34. 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.
35. Łętowska M. (red.), *Medyczne zasady pobierania krwi, oddzielania jej składników i wydawania, obowiązujące w jednostkach organizacyjnych publicznej służby krwi*, IHiT, Warszawa 2014.
36. 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 standand for transfusion?*, J. Am. Coll. Surg. 2003; 196: 402–409.
37. 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.
38. 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: S9–17.
39. Murray N.A., Roberts I.A.G., *Neonatal transfusion practice*, Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 2004; 89: F101–107.
40. Nascimento B., Goodnough L.T., Levy J.H., *Cryoprecipitate therapy*, Br. J. Anaesth. 2014.
41. O'Connell N.M., *Factor XI deficiency*, Semin. Hematol. 2004; 41: 76–81.
42. 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.

43. Ortiz P., Mingo A., Lozano M. i wsp., *Guide for transfusion of blood components*, Med. Clin (Bare) 2005; 125: 389–396.
44. Osborn D.A., Evans N., *Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants*, Cochrane Database Syst. Rev. 2, CD 002005 (2004).
45. 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.
46. Ozier Y., Pessione F., Samain E. i wsp., *Institution variability in transfusion practice for liver transplantation*, Anesth. Analg. 2003; 97: 671–679.
47. Perkins J.G., Cap A.P., Weiss B.M. i wsp., *Massive transfusion and nonsurgical hemostatic agents*, Crit. Care Med. 2008; 36 (Suppl): 325.
48. 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.
49. Rohrer M.J., Notale A.M., *Effect of hypothermia on the coagulation cascade*, Crit. Care Med. 1992; 20: 1402–1405.
50. 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.
51. Runkel S., Hanbelt 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.
52. Schiff J., Misra M., Rendon G. i wsp., *Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients*, Surg. Endosc. 2005; 19: 1278–1281.
53. 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.
54. Sorensen B., Bevan D.H., *A critical evaluation of cryoprecipitate for replacement of fibrinogen*, Br. J. Haematol. 2010; 149: 834–843.
55. 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.
56. Spain D.R., Rassaint R., *Coagulopathy and blood component transfusion in trauma*, Br. J. Anaesth. 2005; 95: 130.
57. Stanworth S.J., *The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy*, Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2007: 179–186.
58. 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.
59. Stanworth S.J., Brunskill S.J., Hyde C.J. i wsp., *Appraisal of the evidence for the evidence for the clinical use of FFP and plasma fractions*, Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2006; 19: 67–82.
60. Theodoulou A., Berryman J., Nathwani A., Scully M., *Comparison of cryoprecipitate with fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogenemia*, Transfus. Apher. Sci. 2012; 46: 159–162.

61. Tripodi G., Autoncecchi S., Fanetti G. i wsp., *Recommendation on transfusion therapy in neonatology*, Blood Transfus. 2006; 4: 158–180.
62. Williamson L.M., *Correcting haemostasis*, Vox Sang. 2004; 87 (Suppl 1): S51–57.
63. Yonssef 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.

5. Przetaczanie koncentratów krwinek białych

5.1. Przetaczanie koncentratów granulocytarnych

5.1.1. Charakterystyka składnika i jego kryteria jakościowe

Koncentrat granulocytarny jest zawiesiną granulocytów w osoczu, otrzymywany od dawców metodą aferezy automatycznej przy użyciu separatorów komórkowych, zwanej leukocytoferozą. W celu zapewnienia wystarczającej liczby granulocytów w preparacie dawcom wstępnie podaje się czynniki stymulujące: glikokortykosteroidy lub granulocytarny czynnik wzrostu (G-CSF – Granulocyte Colony Stimulating Factor). Wstępne podawanie G-CSF znacznie zwiększa liczbę granulocytów i przedłuża ich przeżycie. Dodatkowo w czasie procedury stosowane są substancje zwiększające sedimentację krwinek czerwonych. Najczęściej używany jest 6% roztwór hydroksyetylowanej skrobi (HES) oraz – rzadziej – 6% roztwór dekstranu (8, 16).

Skutecznymi terapeutycznie składnikami koncentratów granulocytarnych są prawidłowe morfologicznie i czynnościowo granulocyty obojętnochłonne, ponadto w składniku znajdują się pozostałe krwinki białe, krwinki czerwone oraz płytki krwi. Komórki mononuklearne obecne w koncentracie mogą odgrywać pewną rolę przeciwzapalną, a duża liczba krwinek płytkowych może łagodzić objawy współistniejącej małopłytkowości.

Granulocyty pozyskiwane metodą leukocytoferozy mają prawidłową aktywność ochronną, bakteriobójczą i niezaburzony czas przeżycia w krążeniu, czyli ok. 6 godzin (10). Koncentrat granulocytarny zawieszony w autologicznym osoczu i cytrynianowym antykoagulancie jest przechowywany bez wstrząsania i w temperaturze pokojowej (19). Optymalne pH powinno wynosić 7,0–7,7 (18).

Obowiązkowe napromieniowanie koncentratów granulocytarnych przed przechowywaniem nie pogarsza ich funkcji (15). Granulocyty zachowują funkcje przez 24 godziny, dopiero po tym czasie następuje stopniowe ich upośledzenie rozpoczynając od chemotaksji, a później zdolności bakteriobójczych. Należy jednak dodać, że w randomizowanym prospektywnym badaniu ze ślepą próbą nie wykazano, aby preparaty nienapromieniowane były gorsze i mniej bezpieczne (7).

5.1.2. Metody otrzymywania granulocytów do przetoczenia

Optymalną metodą pozyskiwania większej liczby granulocytów w preparacie jest stymulacja dawcy, poprzez podanie doustnie 60 mg prednisonu lub 8 mg deksametazonu oraz 300 do 480 μg G-CSF podskórnie na 12 godzin przed rozpoczęciem leukocytaferazy. Dopuszcza się wahania w czasie wykonania leukocytaferazy między 8–16 godzin od podania czynników stymulujących.

Podanie dawcy leków, w celu uzyskania koncentratu granulocytarnego, wymaga zgody komisji bioetycznej.

Podczas wykonywania zabiegu leukocytaferazy należy używać środka przyspieszającego sedymentację krwinek czerwonych i opracować około 10 litrów krwi przy ciągłym przepływie. Stosunek preparatu HES do krwi opracowanej w czasie zabiegu powinien wynosić 1:13. Uzyskany koncentrat zwykle zawiera $1,5\text{--}25 \times 10^{10}$ granulocytów po stymulacji samym deksametozonem i $4,0\text{--}8,0 \times 10^{10}$ przy wykorzystaniu G-CSF (6, 9, 23, 25). Przy liczbie komórek $>5 \times 10^{10}/\text{l}$ należy koncentrat przetoczyć jak najszybciej po otrzymaniu.

5.1.3. Funkcje fizjologiczne granulocytów i cel przetoczenia koncentratu

Główną fizjologiczną czynnością granulocytów jest zwalczanie drobnoustrojów. Ochronna i zabójcza rola granulocytów w zwalczaniu patogenów wywołujących zakażenia wynika z ich trzech głównych czynności:

- krążeniu we krwi i migracji do ognisk zapalnych,
- chemotaksji,
- zabijaniu i eliminacji mikroorganizmów.

Granulocyty przebywają we krwi obwodowej ok. 6 godzin i w tym czasie mogą bezpośrednio fagocytować mikroorganizmy obecne we krwi lub dokonywać 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 czynników, takich 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 (integriny) na błonie granulocytów i silnego związania tych komórek ze śródbłonkiem (14).

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.

Wędrowka granulocyту 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 granulocyту. Następnie błona komórki granulocyту zagłębia się i otacza patogen aż do całkowitego jej zamknięcia. W ten sposób tworzy się tzw. fagosome – forma wewnątrzkomórkowego pęcherzyka, zawierającego obecny w nim patogen i dołączone ziarnistości lizosomalne (fagolisom).

Mechanizmami mikrobójczymi granulocytów są szlaki tlenowe jak i beztlenowe. Szlaki tlenowe obejmują tworzenie anionu nadtlennego, nadtlenu wodoru, rodników hydroksylowych i kwasu hypochlorowego. Mechanizmy beztlenowe są zapoczątkowywane uwolnieniem zawartości lizosomów (lizozymu, defenzyny, katepsyny, elastazy, kolagenazy, fosfolipazy), które „paraliżują” metabolizm patogenów lub uniemożliwiają ich podział. Wszystkie z ww. trzech czynności granulocytów, tj. krążenie we krwi, chemotaksja i zabijanie mikroorganizmów, są wzajemnie powiązane i dlatego badanie tylko jednej z nich nie może stanowić podstawy do oceny całkowitej sprawności granulocyту.

5.1.4. Zasady przetaczania i dawka składnika

- Koncentraty granulocytarne należy przetaczać bez zbędnej zwłoki po ich otrzymaniu, najpóźniej 6–8 godzin po zakończeniu zabiegu aferezy. Termin ważności koncentratu wynosi 24 godziny (8, 9).
- Należy zachować zgodność w układzie ABO dawcy i biorcy oraz przeprowadzić próbę zgodności serologicznej (8). Koncentrat, zależnie od rodzaju stosowanego separatora komórkowego, zawiera nie mniej niż $1,2 \times 10^{10}$ granulocytów i jest zawieszany w 200–400 ml osocza oraz zawiera 10–30 ml krwinek czerwonych oraz około $1-6 \times 10^{11}$ płytek krwi.
- Koncentrat należy przetoczyć choremu przez standardowy filtr 170 µm w ciągu 1–2 godzin.
- Składnik przed podaniem należy napromieniować dawką 25–50 Gy.
- Zaleca się podawanie koncentratów granulocytarnych CMV ujemnych dla CMV ujemnych biorców.
- Koncentrat granulocytarny powinien być podawany co najmniej 1 raz dziennie, aż do uzyskania oczekiwanego efektu klinicznego (co najmniej

ustąpienia gorączki lub innych objawów zakażenia) albo uzyskania wzrostu liczby granulocytów wynikającego z własnej produkcji.

- Dorosły chory powinien otrzymać $>1 \times 10^{10}$ granulocytów, a noworodek z posocznicą $>0,5 \times 10^9$ granulocytów/kg mc. (26).
- Wzrost liczby granulocytów w 2–4 godziny po przetoczeniu mniejszy niż 500/ μ l należy ocenić jako niesatysfakcjonujący i nierokujący poprawy. Może być spowodowany aloimmunizacją chorego (23). Skuteczność kliniczna stosowania koncentratów wynosi 35–80%.
- Kobiety RhD ujemne w wieku rozrodczym powinny otrzymywać koncentraty RhD ujemne 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 μ g.

5.1.5. Wpływ przechowywania na funkcje granulocytów

Koncentrat granulocytarny ze względu na skłonność granulocytów obojętno-chłonnych do lizy nie powinien być długo przechowywany. Składnik można do 24 godzin przechowywać w temperaturze pokojowej. Należy jednak w ocenie skuteczności poprzetoczeniowej uwzględnić pewne zmiany w funkcji komórek:

- przechowywanie w 4–6°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 B₄ [LTB₄]; 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,
- zmiany w stężeniu jonów wodorowych w koncentraty granulocytarnych o dużym stężeniu komórek upośledzają czynność granulocytów (15).

5.1.6. Wskazania do przetaczania koncentratów granulocytarnych

Z powodu braku konsensusu co do skuteczności przetoczeń koncentratów granulocytarnych uważa się, że powinny one być stosowane (6, 12, 23, 26):

- w stanach zagrożenia życia związanych z ciężkimi zakażeniami przy braku skuteczności nowoczesnego leczenia przeciwbakteryjnego lub przeciwgrzybiczego, jak:

- zakażenie u chorego neutropenicznego z liczbą granulocytów obojętnochłonnych $<500/\mu\text{l}$ oraz gdy chory rokuje poprawę i powrót funkcji szpiku kostnego,
- posocznica u noworodka zwłaszcza mającego $<3000/\mu\text{l}$ granulocytów (wysoki wskaźnik śmiertelności w tej grupie) (22, 28),
- nawracające zakażenia u chorych z niektórymi wrodzonymi zaburzeniami czynności granulocytów, jak: przewlekła choroba ziarniniakowa lub niedobór adhezji leukocytów (u tych chorych jest większe ryzyko aloimmunizacji),
- gorączka neutropeniczna lub zaburzenia czynności granulocytów u dzieci z zagrażającą życiu infekcją (2),
- inwazyjne zakażenie grzybicze albo zakażenie pałeczkami Gram (–) nie reagujące na silną antybiotykoterapię (NCCN Guidelines version 2.2014),
- przede wszystkim w dobrze zaplanowanych badaniach klinicznych,
- pierwotna i wtórna profilaktyka – brak dowodów naukowych na zasadność stosowania koncentratów granulocytarnych przy pozytywnych doświadczeniach wielu ośrodków (1, 2, 3, 7, 17, 20, 21, 26).

5.1.7. Przeciwwskazania do przetaczania koncentratów granulocytarnych

Przetaczanie koncentratów granulocytarnych jest przeciwwskazane u chorych, którzy nie rokują odnowy granulopoezy w szpiku. Innym przeciwwskazaniem jest jednoczasowe leczenie zakażeń grzybiczych Amfoterycyną B.

Względny przeciwwskazaniem jest wystąpienie objawów wskazujących na ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI). Natomiast gorączka nie stanowi przeciwwskazania do przetoczenia koncentratu granulocytarnego.

5.1.8. Oporność na przetaczanie koncentratów granulocytarnych

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%, a w przypadku neutropenii jatrogennej aż do 80% u chorych z niedokrwistością aplastyczną i przewlekłą chorobą ziarniniakową. U chorych, u których przeciwciała zostały zidentyfikowane, należy przetaczać koncentraty granulocytarne zgodne w układzie HLA i/lub z antygenami granulocytowymi.

5.2. Przetaczanie koncentratu limfocytarnego

Przetaczanie dojrzałych limfocytów T dawcy (DLI – Donor Leukocyte Infusion) jest stosowane w celu leczenia potransplantacyjnej choroby resztkowej lub w celu zapobiegania nawrotowi choroby (17, 20). O ile wczesne podanie (do 3 miesięcy 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. Limfocyty te posiadają szerokie spektrum aloreaktywnych komórek, które mogą odegrać rolę w zwalczaniu resztkowych komórek białaczkowych (5, 13).

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 (CML – Chronic Myeloid Leukemia) oraz szpiczaka plazmocytoowego (MM – Multiple Myeloma) i przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL – Chronic Lymphoblastic Leukemia). Lepsze efekty daje przetoczenie limfocytów dawcy uprzednio zaktywowanych *in vitro* przy pomocy kuleczek stymulujących z anty-CD3/anty-CD4, co prowadzi do poliklonalnej ekspansji przetaczanych limfocytów T. Alternatywnym preparatem zwiększającym odpowiedź przeszczep przeciwko białaczce (GvL – Graft versus Leukemia) przez przetoczone limfocyty jest jednoczesne podawanie interferonu alfa, albo używanie specjalnych szczepionek zawierających antygeny nowotworu (13). Szczegóły dotyczące liczby przetoczonych komórek w ramach procedury DLI określone są dla ośrodków transplantacyjnych przez regulacje Europejskiego Towarzystwa Transplantacji Szpiku.

Drugą formą przetaczania limfocytów jest przetoczenie zgromadzonych komórek od dawcy, zamrożenie i przechowanie ich do ewentualnego późniejszego wykorzystania jako tzw. „back up”. Mogą one być przetoczone w przypadku niewydolności produkcji układu krwiotwórczego po transplantacji zarówno w scenerii „auto” jak i „alo”. W tych przypadkach liczba komórek przeszczepianych zależy od tego, jak wiele komórek udało się zgromadzić w czasie mobilizacji z krwi obwodowej lub w czasie pobierania szpiku. Bardzo często ten zabieg pozwala na wystarczające wzmocnienie potencjału hematopoetycznego szpiku. Przetoczenie wymaga uprzedniego rozmrożenia zgromadzonego zapasu komórek. Również i w tym przypadku odbywa się to zgodnie z procedurami transplantacyjnymi.

Ostatnie dane wskazują na lepsze przeżycie chorych leczonych z powodu nawrotu ostrej białaczki (po haploidentycznej transplantacji komórek krwiotwórczych) przy pomocy chemioterapii z następowym przetoczeniem limfocytów dawcy (29).

Piśmiennictwo

1. Ang A.L., Linn Y.C., *Treatment of severe neutropenic sepsis with granulocyte transfusion in the current era – experience from an adult haematology unit in Singapore*, *Transfus. Med.* 2011; 21: 13.
2. Atay D., Ozturk G., Akcay A. i wsp., *Effect and safety of granulocyte transfusion in pediatric patients with febrile neutropenia or defective granulocyte functions*, *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2011; 33: 6: e 220.
3. Cherif H., Axdorph U., Kalin M. i wsp., *Clinical experience of granulocyte transfusion in the management of neutropenic patients with haematological malignancies and severe infection*, *Scand. J. Infect. Dis.* 2013; 45: 112.
4. Curnutte J.T., *Phagocytic defect I: abnormalities outside of the respiratory burst*, *Hematol. Oncol. Clin. North Amer.* 1988; 2: 185.
5. 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.
6. Drewniak A., Kuijpers T.W., *Granulocyte transfusion therapy: randomization after all?*, *Haematologica* 2009; 94: 1644.
7. Freirech E.J., Lichtug B., Mattiuzzi G. i wsp., *A prospective, randomized, double blind study, comparing unirradiated to irradiated white blood cell transfusions in acute leukemia patients*, *Leukemia* 2013; 27: 861.
8. Fridley J.L. (red.), *Standards for blood banks and transfusion services*, wyd 22, Bethesda MD, American Associations Blood Banks 2002.
9. 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, wyd. 4 poprawione, 2009; 43–48.
10. Glasser R., Lane T.A., McCullough J., Price T.H., *Neutrophil concentrates : functional considerations, storage and quality control*, *J. Clin. Apheresis* 1983; 1: 179.
11. Haynes A.P., Fletcher J., *Neutrophil function tests*, *Baillieres Clin. Haematol.* 1990; 3: 871.
12. Higby D.J., Yates J.W., Henderson E.S., *Filtration leukapheresis for granulocyte transfusion therapy: clinical and laboratory studies*, *N. Engl. J. Med.* 1975; 292: 761.
13. Jedema I., Falkenburg J.H.F., *Immunotherapy post-transplantation*, [w:] *The EBMT Handbook, Hematopoietic stem cell transplantation*, ESH 2012: 288.
14. Lane Th.A., *Granulocyte storage and metabolism*, [w:] *Anderson K.C., Ness P.M., Saunders W.B. (red.), Scientific basis of transfusion medicine*, Philadelphia 2000: 163.
15. Lane T.A., Lamkin G.E., *A reassessment of the energy requirements for neutrophil migration: adenosine triphosphate depletion enhances chemotaxis*, *Blood* 1984; 64: 986.
16. Łętowska M. (red.), *Medyczne zasady pobierania krwi, oddzielania jej składników i wydawania, obowiązujące w jednostkach organizacyjnych publicznej służby krwi*, IHiT, Warszawa 2011.
17. Marfin A., Price T., H., *Granulocyte transfusion therapy*, *J. Intensive Care. Med.* 2013; 08, 5.
18. McCullough J., *Liquid preservation of granulocytes*, *Transfusion* 1980; 20: 129.

19. McCullough J., Weiblen B.J., Peterson P.K., Quie P.G., *Effect of temperature on granulocyte preservation*, Blood 1978; 52: 301.
20. Netelenbos T., *Therapeutic granulocyte transfusion in adults: more evidence needed*, Transfus Apher Sci 2013; 48: 139.
21. Ozturkmen S., Altuntas F., Olcay L., *Granulocyte transfusion therapy in paediatric patients with severe neutropenic infection*, Transfus. Apher. Sci. 2013; 48: 381.
22. Patrone F., Dallegre F., Brema F., Sacchetti C., *In vitro function of chronic myelocytic leukemia granulocytes. Effect of irradiation and storage*, Tumori 1979; 65: 27.
23. Price T.H., *Granulocyte transfusion: current status*, Semin. Hematol. 2007; 44: 15–23.
24. Roddie C., Peggs K.S., *Donor lymphocyte infusion following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*, Expert. Opin. Biol. Ther. 2011; 11: 473–487.
25. Schreiber G.B., Busch M.P., Kleinman S.H., Koreltz J.J., *The risk of transfusion-transmitted viral infections, The Retrovirus Epidemiology Donor Study*, N. Engl. J. Med. 1996; 334: 1685.
26. Seidel M.G., Peters C., Watcher A. i wsp., *Randomized phase III study of granulocyte transfusions in neutropenic patients*. Bone Marrow Transplant. 2008; 42: 679–84.
27. 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.
28. van de Wetering M.D., Weggelaar N., Offringa M. i wsp., *Granulocyte transfusions therapy in neutropenic children: a systematic review of the literature*, Eur. J. Cancer. 2007; 43: 2082.
29. Yan C.,H., Wang J.,Z., Liu D.,H., i wsp., *Chemotherapy followed by modified donor lymphocyte infusion as a treatment for relapsed acute leukemia after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion: superior outcomes compared with chemotherapy alone and an analysis of prognostic factors*, Eur. J. Haematol. 2013; 91: 301.

6. 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 którego 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 6–1.

Tabela 6–1. Częstość występowania niektórych poprzetoczeniowych reakcji niepożądanych

Reakcje niepożądane	Ryzyko wystąpienia
Reakcje immunologiczne	
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	1:6000–20000
Anafilaksja	1:20 000–50 000

Reakcje niepożądane	Ryzyko wystąpienia
Reakcje nieimmunologiczne – przeniesienie biologicznych czynników chorobotwórczych	
Bakterie	1:500 000
HTLV I i II	1:641 000
HBV	1:100 000–200 000
HCV	1:1 000 000–2 000 000
HIV1 i HIV2	1:2 000 000–3 000 000

Podstawą podziału reakcji niepożądanych po przetoczeniu składników krwi są reakcje o charakterze immunologicznym i nieimmunologicznym; ryzyko wystąpienia hemolizy, hemolityczne i niehemolityczne, oraz czas, w jakim występują objawy u biorcy, wczesne lub późne (73). Klasyfikację reakcji niepożądanych przedstawia tabela 6–2.

Tabela 6–2. Klasyfikacja reakcji niepożądanych po przetoczeniu składników krwi

Reakcje niepożądane wczesne		Reakcje niepożądane późne	
immunologiczne	nieimmunologiczne	immunologiczne	nieimmunologiczne
<ul style="list-style-type: none"> • ostra reakcja hemolityczna • niehemolityczna reakcja gorączkowa • ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI) • reakcja alergiczna • anafilaksja 	<ul style="list-style-type: none"> • posocznica poprzetoczeniowa • przeciążenie krążenia (TACO) • poprzetoczeniowa reakcja hypotensyjna • 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. Wyodrębniamy 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.

Wczesne reakcje niepożądane po przetoczeniu składników krwi występują w czasie, tuż po lub do 24 godzin po przetoczeniu. Późne reakcje niepożądane występują 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 (73).

6.1. Niepożądane immunologiczne reakcje i zdarzenia po przetoczeniu składników krwi

6.1.1. Wczesne reakcje immunologiczne

Każde przetoczenie składników krwi zawierających co najmniej jeden antygen, który nie występuje u biorcy, jest teoretycznie przetoczeniem niezgodnym. Niezgodność ta może dotyczyć 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 ciąż niezgodnych serologicznie.

Przetaczanie składników krwi chorym uodpornionym stwarza niebezpieczeństwo reakcji immunologicznych, utrudnia, a czasami uniemożliwia, dalsze leczenie.

6.1.1.1. Ciężka poprzetoczeniowa reakcja hemolityczna wczesna

Hemolityczna reakcja poprzetoczeniowa (HTR – Hemolytic Transfusion Reaction) jest skutkiem przyspieszonego niszczenia krwinek czerwonych, wywołanego najczęściej immunologiczną niezgodnością między dawcą i biorcą składników krwi (20).

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 (5, 44). Objawami towarzyszącymi ostrym reakcjom hemolitycznym są: gorączka z dreszczami, ból w miejscu wkłucia, w klatce piersiowej, ból brzucha lub w okolicy lędźwiowej (20). Przyczyna bólu w przypadku reakcji hemolitycznej poprzetoczeniowej nie jest jasna, ale najprawdopodobniej jest wynikiem bezpośredniej stymulacji neuronów odbierających bodźce bólowe w tkankach przez bradykininę syntetyzowaną w wyniku aktywacji układu dopełniacza (32).

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, a także krwawienia lub objawy skazy krwotocznej. Wczesnym objawem hemolizy jest wzrost stężenia wolnej hemoglobiny i obniżenie stężenia haptoglobiny w surowicy chorego, ale zależą one od stopnia hemolizy oraz czynności wątroby (18).

6.1.1.1.1. 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 przetoczone zostaną choremu z grupą O. Około 61% wszystkich śmiertelnych reakcji hemolitycznych poprzetoczeniowych jest związanych z niezgodnością w układzie ABO (41). Podobne reakcje mogą wystąpić również 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 (20, 34). 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 (29, 37, 44). 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 6–3.

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 (44).

Niekiedy hemoliza krwinek czerwonych może zachodzić bez obecności aloprzeciwciał, ale niejako przy okazji niszczenia immunologicznego innych

Tabela 6–3. 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

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 i/lub płytkach krwi przy udziale dopełniacza (34, 44).

6.1.1.1.2. Różnicowanie

Reakcje hemolityczne ciężkie należy różnicować ze wstrząsem septycznym na skutek kontaminacji bakteryjnej składnika krwi, z anafilaksją oraz z krwawieniem. Ponadto, należy również 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 także zwrócić uwagę na przyczyny nieimmunizacyjne hemolizy związane z niewłaściwym przechowywaniem krwi, małą średnicą igły itp. (21).

6.1.1.1.3. 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 u biorcy, powtórzenie próby zgodności serologicznej. Należy wykonać badanie w kierunku obecności przeciwciał u biorcy przed i po przetoczeniu. 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 w moczu, stężenie haptoglobiny i stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz stężenie bilirubiny.

6.1.1.1.4. 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.

6.1.1.2. Niehemolityczna poprzetoczeniowa reakcja gorączkowa

Niehemolityczna poprzetoczeniowa reakcja gorączkowa (FNHTR – Febrile Non-haemolytic Transfusion Reaction) 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 (21).

Generalnie, niehemolityczne potransfuzyjne reakcje gorączkowe nie stanowią zagrożenia życia, jednak u chorych 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 godzin lub dłużej, należy przypuszczać, że nie ma ona związku z przetoczeniem (26).

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 obserwowana jest po przetoczeniu koncentratów krwinek płytkowych. Ponadto, ryzyko reakcji gorączkowych zależy od metody preparatyki składników krwi (redukcja leukocytów, czas przechowywania) oraz od charakterystyki dawców i biorców (26).

6.1.1.2.1. Przyczyny niehemolitycznych poprzetoczeniowych reakcji gorączkowych

Wśród przyczyn niehemolitycznych poprzetoczeniowych reakcji gorączkowych jest obecność leukocytów w składnikach krwi i przeciwciał antyleukocytarnych wykrywanych u chorych (30). 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 podwzgórz, 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 (21). 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 (30).

6.1.1.2.2. 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 chorych z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego, trudno jest zróżnicować potransfuzyjną 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 przypadku bardzo wysokiego wzrostu gorączki lub zmiany parametrów życiowych, np. obserwowany spadek ciśnienia tętniczego, należy myśleć o możliwości wystąpienia ostrej poprzetoczeniowej reakcji hemolitycznej (30).

6.1.1.2.3. Leczenie

W przypadku pojawienia się objawów niehemolitycznej reakcji gorączkowej należy natychmiast przerwać przetaczanie. Można podać leki przeciwgorączkowe. Leczenie farmakologiczne nie jest konieczne z tego powodu, 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 z tego względu, że są one wynikiem zwiększonego metabolizmu, niezbyt dobrze tolerowanego przez chorych z chorobami serca i układu oddechowego. Podaje się leki przeciwgorączkowe.

6.1.1.2.4. Zapobieganie

Profilaktyka niehemolitycznej poprzetoczeniowej reakcji gorączkowej polega na stosowaniu dwóch postępowań: 1) premedykacji, w celu hamowania objawów reakcji i 2) 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 bardziej zasadne usuwanie leukocytów przed przechowywaniem. Usunięcie kożuszka leukocyтарно-platekowego 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 przemycanie komórkowych składników krwi.

6.1.1.3. Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc

Ostre poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc (TRALI – Transfusion Related Acute Lung Injury) jest formą ostrego uszkodzenia płuc (ALI – Acute Lung Injury), często zagrażającego życiu, związaną z przetoczeniem składników krwi. Charakteryzuje się niekardiogennym obrzękiem płuc, niedotlenieniem, dusznością oraz niewydolnością oddechową wymagającą często 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 antyleukocyтарnych (67).

Późny zespół TRALI pojawia się po 6–72 godzinach, przeważnie u chorych z posocznicą, po urazach i u oparzonych, po przetoczeniu kilku jednostek koncentratu krwinek czerwonych. Występuje u 5–35% chorych przebywających na Oddziałach Intensywnej Terapii oraz u 40–47% chorych po masowych przetoczeniach. Zależy od aktywacji prozapalnych cytokin (16, 67).

Objawy wskazujące na poprzetoczeniowe uszkodzenie płuc to: duszność pojawiająca się nagle, objawy niedotlenienia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg 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 (16, 35).

6.1.1.3.1. Przyczyny ostrego poprzetoczeniowego uszkodzenia płuc

TRALI może wystąpić właściwie po przetoczeniu każdego składnika krwi, szczególnie składnika zawierającego osocze. Ważną rolę wśród przyczyn uszkodzenia płuc odgrywają przeciwciała anty-HLA klasy I i II oraz przeciwciała przeciwko granulocytom obojętnochłonnym, głównie anty-HNA-3a występujące u dawcy i biernie przetoczone choremu (16, 17, 60, 66). 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 (62). Przeciwciała w prawie 1/3 przypadków TRALI nie są wykrywane. Badania na modelach doświadczalnych dowiodły, że ważną rolę w etiologii reakcji odgrywają lipidy bioaktywne znajdujące się w przechowywanych składnikach krwi (62). W kontrolowanych badaniach przeprowadzonych u chorych poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym wykazano, że szczególnym czynnikiem ryzyka jest liso fosfatydylocholina, powodująca aktywację granulocytów obojętnochłonnnych. Uwalniana jest ona z uszkodzonych błon komórkowych komórek krwi podczas ich przechowywania (69). Stwierdzono również, że lipidy znajdujące się w osoczu przechowywanych ubogoleukocytarnych koncentratów krwinek czerwonych mogą *in vitro* aktywować granulocyty obojętnochłonne (65).

6.1.1.3.2. 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 (21).

6.1.1.3.3. 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.

6.1.1.3.4. Zapobieganie

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. Zatem jest mało prawdopodobne, aby reakcja ta wystąpiła ponownie. Chorym z TRALI w wywiadzie należy przetaczać składniki krwi zubożone w leukocyty (55).

6.1.1.4. 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 (23). 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.

6.1.1.4.1. Przyczyny reakcji alergicznych i anafilaksji

Przyczyną reakcji alergicznych i anafilaksji jest reakcja z zewnętrznym alergenem, białkiem w składniku krwi i przeciwciałami anti-IgE biorcy (1). Oprócz chorych, u których występuje niedobór IgA i przeciwciała anti-IgA zwykle nie udaje się zidentyfikować antygeny, na który uczulony jest chory. Wiele mechanizmów poprzetoczeniowych reakcji alergicznych i anafilaksji przebiega z udziałem przeciwciał do antygenów leukocytarnych oraz substancji wazoaktywnych C3a i C5a, histaminy i leukotrienów. Badania wskazują, że histamina gromadzona jest w osoczu krwinek czerwonych i krwinek płytkowych znajdujących się w koncentracji w stężeniach zależnych od czasu przechowywania. Przy czym, nie jest ona syntetyzowana *de novo*, ale raczej pochodzi z rozpadających się komórek krwi (48, 49). Anafilaksja najczęściej jest obserwowana u chorych z przeciwciałami anti-IgA związanymi z dopełniaczem (54). Powikłanie to obserwowano u biorców, którzy wytworzyli aloprzeciwciała do całej klasy IgA lub do którejś z podklas IgA. Brak lub niedobór IgA występuje z częstością 1:300–1:3000 (27, 63). Anafilaksja może być wywołana także obecnością przeciwciał przeciw białkom osocza dawcy, takim jak C4 lub haptoglobina.

6.1.1.4.2. 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.

6.1.1.4.3. 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. 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 (adrenalina, 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 (54).

6.1.1.4.4. Zapobieganie

Poprzetoczeniowej reakcji alergicznej może zapobiec premedykacja polegająca na podaniu leków antyhistaminowych (40, 71). Czasem, szczególnie u chorych z reakcjami alergicznymi w wywiadzie, można stosować glikokortykosteroidy. Należy jednak podawać je ostrożnie, aby nie doprowadzić do zablokowania nadnerczy u chorych wymagających licznych przetoczeń (21).

Reakcjom alergicznym można zapobiegać przetaczając chorym składniki krwi pozbawione osocza (12). 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.

6.1.2. Opóźnione poprzetoczeniowe reakcje immunologiczne

6.1.2.1. Opóźniona poprzetoczeniowa reakcja hemolityczna

Opóźniona poprzetoczeniowa reakcja hemolityczna (DHTR – Delayed Hemolytic Transfusion Reactions) pojawia się zwykle między 5 a 14 dniem po przetoczeniu składnika krwi. Klinicznie opóźnioną reakcję hemolityczną można rozpoznać nawet po 6 tygodniach od przetoczenia (21, 44). 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, żółtaczką, ból i duszność (21).

6.1.2.1.1. Przyczyny opóźnionych poprzetoczeniowych reakcji hemolitycznych

Przyczyną opóźnionej poprzetoczeniowej reakcji hemolitycznej jest wtórna odpowiedź immunologiczna, w której przetoczenie stymuluje wytwarzanie alloprzeciwciał 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 (44).

6.1.2.1.2. Różnicowanie

Diagnostyka różnicowa opóźnionych poprzetoczeniowych reakcji hemolitycznych obejmuje utajone źródła zakażenia, niedokrwistość autoimmunohemolityczną, chorobę zimnych aglutynin, nocną napadową hemoglobinurię, krwawienie, mechaniczne niszczenie krwinek czerwonych, np. sztuczne zastawki serca oraz TTP.

Należy zauważyć, że podwyższenie temperatury ciała i liczby krwinek białych, typowe objawy 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 (21, 64).

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 skierowane mogą być przeciwciała (21, 64).

6.1.2.1.3. 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, których nie wykryto przed przetoczeniem. Oznacza to, że po przetoczeniu krwinek czerwonych dochodzi do produkcji aloprzeciwciał skierowanych do antygeny występującego na przetoczonych krwinkach.

6.1.2.1.4. 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 (72).

Zasadniczym postępowaniem przy kolejnych przetoczeniach jest dobór krwinek czerwonych niezawierających antygeny, do którego wykryto obecność aloprzeciwciał.

6.1.2.2. 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 (34).

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 (21, 34).

Występowania aloimmunizacji do antygenów leukocytarnych można uniknąć przez stosowanie składników krwi pozbawionych leukocytów i odpowiedni ich dobór do przetoczenia.

6.1.2.3. Poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa

Poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa (PTP – Posttransfusion Purpura) 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 (43, 64).

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 z 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 $10 \times 10^9/l$ (9, 43).

6.1.2.3.1. Przyczyny poprzetoczeniowej skazy małopłytkowej

Przyczyną tej reakcji poprzetoczeniowej jest aloimmunizacja chorego pod wpływem swoistego dla płytek krwi antygeny HPA-1a (43). Bardzo rzadko przyczyną są przeciwciała anti-HPA-3a, HPA-3b, HPA-5b, HPA-5a (6). 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 (21, 34). Wytworzone przez biorcę przeciwciała anti-HPA-1a prowadzą do gwałtownego zniszczenia przetoczonych krwinek 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 (21).

6.1.2.3.2. Różnicowanie

Poprzetoczeniową skazę małopłytkową należy różnicować z małopłytkowością o podłożu immunizacyjnym, małopłytkowością w przebiegu posocznicy, DIC oraz małopłytkowością wywołaną przez heparynę (HIT – Heparin-Induced Trombocytopenia) (9). 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 być badania wykrywające przeciwciała anti-HPA-1a.

6.1.2.3.3. Leczenie

PTP jest reakcją samoograniczającą się, objawy ustępują w ciągu 7 do 48 dni. Ze względu na ciężki przebieg skazy leczeniem z wyboru są wysokie dawki immu-

noglobulin dożylnych. Zalecana dawka 2 g/kg mc. podana w ciągu 2 dni (45). Skuteczne mogą być również glikokortykosteroidy w dużych dawkach.

Przetaczanie koncentratów krwinek płytkowych jest nieskuteczne.

6.1.2.3.4. Zapobieganie

Nie istnieją metody, które skutecznie zapobiegałyby wystąpieniu poprzetoczeniowej skazy małopłytkowej po raz pierwszy. Wydaje się, że w rzadkich przypadkach skazy wywołanej przeciwciałami anty-HLA efektywne może być zubożenie składników krwi w leukocyty. U chorych z PTP w wywiadzie, należy przetaczać składniki krwi zgodne w antygenie HPA.

6.1.2.4. 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, chorych po przeszczepieniu szpiku, z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego, z nowotworami, z niedoborami odporności, a także u płodów, u których wykonywano przetoczenia wewnątrzmaciczne (59). Stłumienie 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 (38, 39). Tak więc, 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 (3, 59).

Rozpoznanie potwierdza badanie histopatologiczne biopsji skóry, które wykazuje agresywny naciek limfocytów (59).

6.1.2.4.1. 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 (50).

Śmiertelność w przebiegu TA-GvHD wynosi powyżej 90%. Chorzy zwykle umierają z powodu ciężkich zakażeń będących skutkiem uszkodzenia hemopoety.

6.1.2.4.2. 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 (3, 39). Ubogoleukocytarne składniki krwi nie zapobiegają wystąpieniu potransfuzyjnej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Ostatnio pojawiły się doniesienia wskazujące na skuteczność fotochemicznej inaktywacji patogenów w zapobieganiu TA-GvHD (28).

6.1.2.5. Immunomodulacja i mikrochimeryzm zależne od przetoczenia

Immunomodulacja zależna od przetoczenia (TRIM – Transfusion Related Immunomodulation) jest efektem oddziaływania przetoczeń alogenicznych składników krwi na układ immunologiczny biorcy (13). Działanie to, obserwowane w następstwie przetoczeń składników krwi, wiąże się prawdopodobnie ze zmniejszeniem odporności komórkowej przy jednoczesnym wzroście odporności humoralnej (36). 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 zmianę 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 swej powierzchni kompleks MHC – peptyd. Jeśli antygeny MHC na przetoczonych komórkach APC są identyczne do antygenów na komórkach biorcy, to dochodzi do supresji odpowiedzi immunologicznej (11, 36).

Klinicznie TRIM może odpowiadać za większą liczbę zakażeń po zabiegach operacyjnych, zwiększone ryzyko wznowy i rozsiewu nowotworów u chorych onkologicznych, uaktywnienie utajnionych wirusów oraz pogorszenie rokowania (11, 68).

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 udowodnić ostatecznie korzyści z takiego postępowania, a ostatnie wyniki badań sugerują, że większe znaczenie w zapobieganiu TRIM może mieć zmniejszenie objętości osocza w składnikach krwi, a nie tylko liczby leukocytów (36).

Istotny wpływ na immunomodulację ma także mikrochimeryzm, czyli przeżycie komórek dawcy u biorcy krwi. Mikrochimeryzm poprzetoczeniowy (TA-MC – Transfusion Associated Microchimerism) jest powszechnie spotykaną, ale niedawno rozpoznaną reakcją poprzetoczeniową (57). 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 kilka lat, powoli narastając i może stanowić 2–5% krążących leukocytów (57). Warto zauważyć, że mikrochimeryzm poprzetoczeniowy wykrywano również po przetoczeniu ubogoleukocytarnych składników krwi (22).

6.2. Niepożądane nieimmunologiczne reakcje po przetoczeniu składników krwi

6.2.1. Wczesne reakcje nieimmunologiczne

6.2.1.1. Posocznica poprzetoczeniowa

Posocznicę poprzetoczeniową (TAS – Transfusion Associated Sepsis) 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 (15).

Objawy kliniczne posocznicy poprzetoczeniowej pojawiają się bardzo szybko, w większości przypadków w czasie przetoczenia lub krótko po jego zakończeniu. Typowymi objawami są gorączka, dreszcze, hipotonia, nudności i wymioty. Może 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 (31).

6.2.1.1.1. Przyczyny posocznicy poprzetoczeniowej

Zanieczyszczeniu bakteryjnemu ulegają najczęściej koncentraty 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 zakażonych koncentratkach 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 (51). 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 koncentratów 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 rodzaju *Salmonella*, *Escherichia* i *Serratia*. Najczęściej w koncentratkach krwinek płytkowych wykrywane są ziarniaki Gram-dodatnie, *Staphylococcus* i *Streptococcus* (21, 51).

Badania wskazują, że poważna, związana z wysoką śmiertelnością posocznica spowodowana jest głównie przetoczeniem zakażonych koncentratów krwinek czerwonych (70).

6.2.1.1.2. 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 oraz posiewu 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 (21).

6.2.1.1.3. 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. Próbkę 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.

6.2.1.1.4. Zapobieganie

Nie ma pewnych metod pozwalających na skuteczne wykrywanie zanieczyszczeń bakteryjnych składników krwi przed przetoczeniem. Stosowane obecnie metody polegają na posiewach, ocenie wzrokowej składnika, dokładniejszym badaniu dawcy, wprowadzeniu dokładniejszych procedur dezynfekcji miejsca wkłucia oraz odrzuceniu pierwszych 10–15 ml pobieranej krwi (31). Obiecującymi metodami zapobiegającymi zakażeniom bakteryjnym mogą być techniki inaktywacji biologicznych czynników chorobotwórczych (51).

6.2.1.2. Poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia

Poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia (TACO – Transfusion Associated Circulatory Overload) 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 (25).

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 (17).

6.2.1.2.1. Diagnostyka różnicowa

Poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia należy różnicować z niewydolnością krążenia niezwiązaną z przetoczeniem, z TRALI i z anafilaksją. Cechami różniącymi 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.

6.2.1.2.2. Leczenie

Jeżeli objawy sugerują poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia, należy przerwać przetaczanie, podać do oddychania tlen i leki diuretyczne. Ułożyć chorego w pozycji siedzącej, a w przypadku braku poprawy wdrożyć wentylację mechaniczną.

6.2.1.2.3. 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 przetoczenia powinno wynosić 2 do 4 ml/kg mc./godz., rzadziej ~ 1 ml/kg mc./godz. u chorych, u których istnieje ryzyko przeciążenia krążenia (54). 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.

6.2.1.3. Poprzetoczeniowa reakcja hipotensyjna

Poprzetoczeniowa reakcja hipotensyjna jest definiowana jako obniżenie ciśnienia krwi pojawiające się w czasie przetaczania, bez objawów towarzyszących innym

reakcjom poprzetoczeniowym. Cechami charakterystycznymi reakcji hipotensyjnej są:

- obniżenie tętniczego ciśnienia skurczowego i/lub rozkurczowego o 30 mmHg w porównaniu do wartości przed przetoczeniem;
- hipotensja występuje w ciągu kilku minut po rozpoczęciu przetoczenia;
- spadek ciśnienia tętniczego ustępuje 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 przetaczane są składniki krwi poddane filtrowaniu (10, 21).

6.2.1.3.1. 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 koncentratów krwinek czerwonych i płytkowych (10).

6.2.1.3.2. 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.

6.2.1.3.3. Leczenie

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 Trendelenburga. W przypadku ciężkiej hipotensji należy przetaczać płyny lub płyny z dodatkiem środków obkurczających naczynia.

6.2.1.3.4. Zapobieganie

Chorzy, którym przetaczane są składniki krwi, wymagają obserwacji w czasie przetoczenia. Wystąpienie poprzetoczeniowej reakcji warunkuje wystąpienie reakcji w czasie kolejnych przetoczeń. Zatem, następne przetoczenia powinny odbywać się w wolnym tempie, a chory ściśle monitorowany.

6.2.1.4. Ból w czasie przetoczenia

Ból w czasie przetoczenia, ostra bólowa reakcja poprzetoczeniowa (APTRs – Acute Pain Transfusion Reactions), definiowany jest jako ból klatki piersiowej, brzucha lub pleców pojawiający się w czasie przetoczenia.

Ból zwykle pojawia się 30 minut po rozpoczęciu przetoczenia i trwa ok. 30 minut po jego zakończeniu. Może mu towarzyszyć duszność, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, dreszcze, rumień oraz ból głowy. Reakcja ta była obserwowana u chorych z białaczką, nowotworami, przewlekłą niedokrwistością, u chorych po zabiegach chirurgicznych i u chorych z marskością wątroby. Występowanie tej reakcji może być związane z aktualnie stosowanymi lekami, np. lekami antyhistaminowymi, betablokerami (19).

Mechanizm powstawania ostrego bólu w czasie przetoczenia nie jest znany. Prawdopodobnie zależy od stosowania filtrów używanych do usuwania leukocytów ze składników krwi, które mogą modyfikować te składniki lub uwalniając substancje będące przyczyną bólu (4).

6.2.1.4.1. 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. Z kolei, pojawiający się rumień skóry należy różnicować z reakcją alergiczną.

6.2.1.4.2. Leczenie i zapobieganie

Nie ma specyficznego postępowania leczniczego i zapobiegającego, ponieważ nieznanym jest mechanizm powstawania bólu w czasie przetoczenia.

6.2.1.5. 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.

6.2.1.5.1. Hipotermia

Hipotermia jest wywoływana szybkim przetoczeniem dużych objętości, głównie koncentratów krwinek czerwonych. Przetoczenie krwinek czerwonych o objętości 1 jednostki, przechowywanych w temperaturze 4–6°C, może spowodować obniżenie ciepłoty ciała o 0,25°C (56).

Hipotermię dodatkowo może nasilać niedostateczna perfuzja tkankowa, wstrząs, utrata ciepła przez otwarte powierzchnie ciała. Z kolei, obniżenie cie-

ploty ciała może zaburzać hemostazę, zwalniać metabolizm cytrynianu i osłabić pracę mięśnia sercowego (24).

Hipotermia objawia się obniżoną ciepłotą wewnętrzną ciała, kwasicą metaboliczną, koagulopatią, zaburzeniem funkcji płytek krwi oraz zaburzeniami rytmu serca. Obniżenie ciepłoty ciała do 32°C lub niżej po masywnych przetoczeniach powoduje znaczne ryzyko zaburzeń układu krążenia i zgonu (21, 53).

Niezależnie od przyczyny obniżenia ciepłoty ciała leczenie hipotermii polega na podwyższeniu temperatury wewnętrznej ciała poprzez zastosowanie 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 do transfuzji wymiennej u noworodków (54).

6.2.1.5.2. Hiperkaliemia

Podczas przechowywania koncentratu krwinek czerwonych jony potasu przechodzą z krwinek czerwonych do osocza. Ich stężenie może dochodzić do 7,5 mmol/jednostkę (47). Jednak tak wysokie stężenie potasu rzadko prowadzi do zaburzeń o znaczeniu klinicznym, ponieważ ulega on rozcieńczeniu w osoczu chorego. U niektórych chorych, szczególnie z niewydolnością nerek i u dzieci, może powodować zagrożenie hiperkaliemią. Głównym objawem nadmiaru jonów potasu są zaburzenia rytmu serca (53). Diagnostyka różnicowa tej postaci hiperkalemii powinna obejmować inne przyczyny takie jak: kwasicę metaboliczną, niewydolność nerek, rabdomiolizę.

6.2.1.5.3. 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 niemiernością pracy serca, do migotania komór włącznie (2). 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 (2).

6.2.1.5.4. Hemoliza nieimmunizacyjna

Hemoliza krwinek czerwonych może być spowodowana niewłaściwym przechowywaniem składnika, manipulowaniem krwinkami, dodaniem leków do koncen-

tratu 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 hiperkalemię. Głównym powikłaniem tego rodzaju uszkodzenia krwinek czerwonych jest niewydolność nerek oraz zaburzenia rytmu serca związane z hiperkalemią (21).

Diagnostyka różnicowa wymaga rozważenia poprzetoczeniowej reakcji hemolitycznej, poprzetoczeniowej posocznicy, nocnej napadowej hemoglobinurii. Czerwone zabarwienie moczu może również wskazywać na krwiomocz (21).

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.

6.2.1.5.5. 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 przetoczenia (42).

Wystąpienie zatoru powietrznego sugeruje wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej. Objawem jest tachykardia i zaburzenia rytmu serca, chociaż może pojawiać się bradykardia (46).

Postępowanie polega na szybkim zdiagnozowaniu zatoru powietrznego, tlenoterapii i uzupełnianiu objętości wewnątrznaczyniowej oraz ułożeniu chorego na lewym boku, ewentualnie w pozycji Trendelenburga.

Aby zapobiec wystąpieniu zatoru powietrznego należy starannie zabezpieczyć linię żylną, szczególnie gdy dotyczy to żył centralnych oraz we właściwy sposób odpowietrzać aparat do przetaczania.

6.2.2. Późne reakcje nieimmunologiczne

6.2.2.1. Przeciążenie żelazem

Każdy mililitr przetoczonych krwinek czerwonych zawiera ok. 1 mg żelaza. Zatem przetoczenie 1 jednostki koncentratu krwinek czerwonych powoduje dostarczenie ok. 250 mg tego pierwiastka. Gromadzenie żelaza jest logicznym skutkiem długotrwałego leczenia krwinkami czerwonymi, ponieważ ustrój człowieka nie posiada mechanizmów wydalających jego nadmiar (58). Objawy zatrucia mogą pojawić się, gdy całkowite obciążenie organizmu żelazem osiąga

400–1000 mg/kg mc. Na skutek odkładania nadmiaru żelaza dochodzi do uszkodzenia głównie wątroby, mięśnia sercowego i trzustki (8, 14). Często obserwuje się również zaburzenia endokrynologiczne (7). Wystąpieniu tej reakcji niepożądaney 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 (58).

6.2.2.2. Przeniesienie biologicznych czynników chorobotwórczych przez przetoczenie

Przypadki przeniesienia biologicznych czynników chorobotwórczych przez przetoczenie składników krwi są bardzo nieliczne, jest to skutkiem wprowadzenia czułych 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 przeniesienie przez składniki krwi udowodniono, to: CMV, EBV, HTLV1/2, WNV i B19V, a ostatnio podnosi się również ryzyko przeniesienia wirusa Dengi (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.

6.3. Postępowanie w przypadku niepożądanych reakcji i zdarzeń po przetoczeniu składników krwi

W przypadku wystąpienia u chorego objawów sugerujących wczesną niepożądaną reakcję poprzetoczeniową należy natychmiast przerwać przetaczanie i powiadomić lekarza.

Następnie:

- odłączyć pojemnik ze składnikiem krwi wraz z zestawem do przetaczania i odpowiednio zabezpieczyć do wykonania badań bakteriologicznych,
- utrzymać wkłucie do żyły,
- 0,9% roztwór NaCl wolno przetaczać przez nowy, sterylny zestaw do czasu wdrożenia odpowiedniego leczenia,
- dokonać pomiaru ciepłoty ciała, tętna i ciśnienia tętniczego krwi,

- w przypadku duszności lub podejrzenia TRALI należy zlecić badanie gazometrii krwi tętniczej i badanie radiologiczne płuc,
- sprawdzić dane na wszystkich pojemnikach przetwarzanych składników, wyniki próby zgodności serologicznej i grupy krwi chorego oraz dane identyfikujące biorcę,
- 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,
- pobrać próbki krwi do badań bakteriologicznych – rodzaj podłoża i objętość próbki stosownie do wymagań miejscowej placówki bakteriologicznej,
- przesłać do pracowni serologii transfuzjologicznej próbki krwi chorego pobrane do badań immunohematologicznych po wystąpieniu niepożądanych reakcji wraz z formularzem zgłoszenia reakcji poprzetoczeniowej,
- przesłać do pracowni bakteriologicznej odpowiednio pobrane próbki krwi chorego i pojemnik z pozostałą objętością składnika krwi, po którym wystąpiła reakcja,
- w książce transfuzyjnej i w historii choroby chorego należy wpisać wystąpienie niepożądanego reakcji; historia choroby powinna ponadto zawierać dokumentację dotyczącą analizy reakcji poprzetoczeniowej przekazaną przez pracownię serologii transfuzjologicznej.

Piśmiennictwo

1. Abe T., Shimada E., Takanashi M. i wsp., *Antibody against immunoglobulin E contained in blood components as causative factor for anaphylactic transfusion reactions*, Transfusion 2014; 54: 1953–1960.
2. Agus Z.S., *Clinical manifestations of hypocalcemia*, [w:] Rose B.D. (red.), *Up – To Date*, Waltham MA 2007.
3. Alyea E.P., Anderson K.C., *Transfusion – Associated Graft vs Host Disease*, [w:] Popovsky M.A. (red.), *Transfusion Reactions*, AABB Bethesda 2007.
4. Alvarado-Ramy F., Kuchnert 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.
5. 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.
6. 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.
7. Andrews N.C., *Disorders of iron metabolism*, NEJM 1999; 34: 1986.
8. Angelucci E., Brittenham G.M., McLaren C.E. i wsp., *Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major*, NEJM 2000; 343: 327.

9. Aranjó F, Sa J.J., Aranjó V. i wsp., *Post-transfusion purple vs. heparine-induced thrombocytopenia: differential diagnosis in clinical practice*, Transf. Med. 2000; 10: 321.
10. Arnold D.M., Hume H.A., *Hypotensive Transfusion Reactions*, [w:] Popovsky M.A. (red.), Transfusion Reactions, AABB, Bethesda 2007.
11. Bilgin Y.M., Brand A., *Transfusion – related immunomodulation: a second hit in an inflammatory cascade?*, Vox Sang. 2008; 95: 261.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Brecher M.E., Hay S.N., *Bacterial contamination of blood components*, Clin. Microbiol. Rev. 2005; 18: 195.
16. Bux J., Sachs U.J., *The pathogenesis of transfusion related acute lung injury (TRALI)*, Br. J. Haematol. 2007; 136: 788.
17. Bux J., Sachs U.J., *Pulmonary transfusion reactions*. Transfus Med. Hemother. 2008; 35: 337–345.
18. Cummins D., Ferrier A., Murphy F., *Bilirubina, conjugated hyperbilirubinaemia and delta bilirubinaemia following acute haemolysis*, Ann. Clin. Biochem. 1997; 34: 109–10.
19. Davenport R.D., *Acute Pain Transfusion Reactions*, [w:] Popovsky M.A. (red.), *Transfusion Reactions*, AABB, Bethesda 2007.
20. Davenport R.D., *Hemolytic Transfusion Reactions*, [w:] Popovsky M.A. (red.), *Transfusion Reactions*, AABB. Bethesda 2007.
21. Davenport R.D., *Management of Transfusion Reactions*, [w:] Mintz PD (red), *Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice*, AABB, Bethesda 2005.
22. Dawidowska M., Wachowiak J., *Rozwój badań molekularnych w hematologii – monitorowanie minimalnej choroby resztkowej w ostrej białaczce limfoblastycznej i po-transplantacyjnego chimeryzmu hematopoetycznego*, Nowiny Lek. 2007; 73: 282–291.
23. Domen R.E., Hoeltge G.A., *Allergic transfusion reactions. An evaluation of 273 consecutive reactions*, Arch. Pathol. Lab. Med. 2003; 127: 316.
24. Eddy V.A., Morris J.A. Jr. Cullinane D.C., *Hypothermia, coagulopathy, and acidosis*, Surg. Clin. North. Am. 2000; 80: 845.
25. 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.
26. 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.
27. Gilstad C.W., *Anaphylactic transfusion reactions*, Curr. Opin. Hematol. 2003; 10: 419–423.
28. Grass J.A., Wafa T., Reames A i wsp., *Prevention of transfusion associated graft versus – host disease by photochemical treatment*, Blood 1999; 93: 3140.

29. 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.
30. Heddle N.M., *Pathophysiology of febrile nonhemolytic transfusion reactions*, Curr. Opin. Hematol. 1999; 6: 420–6.
31. Hillyer C.D., Josephson C.D., Blajchman M.A. i wsp., *Bacterial contamination of blood components; risks, strategies, and regulation*, Hematology 2003; 1: 575.
32. 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.
33. 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.
34. Klein H.G., Anstec D.J., *Molison's Blood Transfusions in Clinical Medicine*, Blackwell Publishing, Oxford 2005.
35. Kleinman S., Canfield T., Chan P. i wsp., *Towards an understanding of transfusion-related acute lung injury statement of a consensus panel*, Transfusion 2004; 44: 1774.
36. Kłos M., Korsak J., *Immunomodulacyjny wpływ przetoczeń preparatów krwiopochodnych*, Pol. Merk. Lek. 2002; 77: 413.
37. Larsson L.G., Welsh V.J., Ladd D.J., *Acute intravascular hemolysis secondary to out-of-group platelet transfusion*, Transfusion 2000; 40: 902.
38. Lee T.H., Wien L., Montalvol 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.
39. 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, Blackwell Publishing 2009.
40. 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.
41. Linden J.V., *Errors in transfusion medicine. Scope of the problem*, Arch. Pathol. Lab. Med. 1999; 123: 563–565.
42. Linden J.V., Kaplan H.S., Murphy M.T., *Fatal air embolism due to perioperative blood recovery*, Anesth. Analg. 1997; 84: 422.
43. McFarland J.G., *Posttransfusion Purpura*, [w:] Popovsky M.A. (red.), *Transfusion Reactions*, AABB Bethesda 2007.
44. Michalewska B., *Hemolityczne powikłania poprzetoczeniowe*, [w:] Fabijańska-Mitek J. (red.), *Immunologia krwinek czerwonych. Niedokrwistości immunohemolityczne*, OINPHARMA, Warszawa 2008: 65.
45. Murphy M.F., *Posttransfusion purpura*, [w:] Murphy M.F., Pamplilon D.H. (red.), *Practical Transfusion Medicine*, Blackwell Science 2001.
46. Muth C.M., Shank E.S., *Gas embolism*, N. Engl. J. Med. 2000; 342: 476.
47. Murthy B.V., *Hyperkalcemia and rapid blood transfusion*, Anesthesia 2000; 55: 398.
48. Muylle L., Beert J.F., Mertens G., Bult H., *Histamine synthesis by white cells during storage of platelet concentrates*, Vox Sang. 1998; 74: 193.

49. Nielsen H.J., Edvardsen L., Vanqsyaard K i wsp., *Time-dependent histamine release from stored human blood products*, Br. J. Surg. 1996; 83: 259.
50. Orlandi C., Frassetto A., Grucci 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.
51. 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, Blackwell Publishing 2009.
52. Patersen L.R., Busch M.P., *Transfusion-transmitted arboviruses*, Vox Sang. 2010; 98: 495.
53. 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.
54. 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, Blackwell Publishing 2009: 826.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Rühl H., Bein G., Sachs U.J., *Transfusion – associated graft – versus – host disease*, Transfus. Med. Rev. 2009; 23: 62.
60. Sachs U.J., *Side-effects of blood products*, Vox Sang. 2010; 5: 267.
61. 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.
62. 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.
63. Shimode N., Yasuoka H., Kinoshita M. i wsp., *Severe anaphylaxis after albumin infusion in a patient with ahaptoglobinemia*, Anesthesiology 2006; 105: 425.
64. 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.
65. 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.

66. 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.
67. Toy P., Gajic O., Bacchetti P. i wsp., *Transfusion related acute lung injury: incidence and risk factors*, Blood 2012; 119: 1757–1767.
68. Vamvakas E.C., Bordin J.O., Blajchman M.A., *Immunomodulatory and Proinflammatory Effects of Allergenic Blood Transfusion*, [w:] Simon T.L., Snyder E.L., Solheim B.G. i wsp. (red.), *Rossi's Principles of Transfusion Medicine*, AABB, Blackwell Publishing 2009.
69. 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.
70. Walther-Wenke G., *Incidence of bacterial transfusion and transfusion reactions by blood components*, Clin. Chem. Lab. Med. 2008; 46: 919.
71. Wang S.E., Lara P.N., Lee-Ow A. i wsp., *Acetaminophen and diphenhydramine as premeditation for platelet transfusions: A prospective randomized double-blind placebo-controlled trial*, Am. J. Hematol. 2002; 70: 191.
72. 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.
73. Working Party on Haemovigilance, *Proposed standard definitions for surveillance of non infections adverse transfusion reactions*, ISBT 2013, <http://www.isbtweb.org/working-parties/haemovigilance/definitions/>.

7. Leczenie roztworami albuminy

7.1. 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. 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 też 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 tryptofanu acetylowego. Wszystkie dostępne preparaty albumin zawierają ok. 200 $\mu\text{g/l}$ aluminium. Roztwory albuminy pozbawione są izoaglutynin i substancji grupowych, zatem mogą być przetaczane niezależnie od grupy krwi chorego. Nie zawierają także czynników krzepnięcia krwi i nie posiadają zdolności przenoszenia tlenu. Według norm jakościowych producentów zawierają maksymalnie do 10% polimerów i agregatów.

Przetoczenia roztworów albuminy stwarzają minimalne ryzyko zakażenia chorobami przenoszonymi przez krew, ponieważ chroni przed tym bardzo szczegółowa kwalifikacja dawców osocza, badania w kierunku chorób przenoszonych przez krew oraz inaktywacja patogenów, która jest częścią procesu produkcyjnego.

Wytwarzane roztwory albuminy mają dwie postaci: roztwór izoonkotyczny (4% i 5%) oraz roztwór hiperonkotyczny (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, i chociaż zdaniem producentów temperatura ta nie powinna przekraczać $+25^{\circ}\text{C}$, należy chronić roztwory przed światłem.

Roztwory albuminy są dobrze tolerowane przez chorych i można je przetaczać przez wkłucia do żył obwodowych lub centralnych.

7.2. Funkcje fizjologiczne albuminy

Albumina produkowana jest w wątrobie, stanowi około 50% białek, jakie syntetyzowane są przez ten narząd. Jej ciężar cząsteczkowy waha się od 66–69 tysięcy kD.

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 wzrasta dwa do trzech razy.

Dzienna produkcja albuminy wynosi 12–14 g, czyli 130–200 mg/kg mc. Prawidłowe stężenie w surowicy wynosi 3,5–5 g/ dl. Albumina odpowiedzialna 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 posiada oryginalną właściwość wiązania wielu substancji egzogennej i endogennej, takich jak wolne kwasy tłuszczowe, niektóre hormony steroidowe, glutation, bilirubina, tryptofan, jony wapnia, miedzi, niektóre leki, jak: antybiotyki, antykoagulanty, digoksyna, niesteroidowe leki przeciwzapalne. Poza tym przejawia właściwości antyoksydacyjne, modulacyjne w stosunku do apoptozy, wpływa korzystnie na przepływ przez mikrokrążenie poprzez zmniejszenie rollingu i przylegania do śródbłonna granulocytów oraz posiada zdolność łączenia endotoksyny LPS.

Odgrywa nie tylko rolę transportową w stosunku do związanych z nią substancji, ale ułatwia ich pobieranie przez komórki różnych tkanek (15).

U osób w prawidłowym stanie zdrowia około 4–5% albuminy na godzinę przechodzi z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do śródmiąższowej (TER – Transcapillary Escape Rate), co odpowiada 16 godzinom jako okresowi półtrwania albuminy w osoczu. Powrót do krążenia z przestrzeni śródmiąższowej płynu, którego 80% stanowi białko, następuje drogą układu limfatycznego z szybkością 120 ml/h. 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 (15).

U chorych z ciężką posocznicą w porównaniu do osób zdrowych już po 15 minutach następuje gwałtowny, ponad 30%, spadek stężenia podanej dożylnie albuminy.

Wzrost stężenia albuminy może być wynikiem 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.

7.3. Wskazania do klinicznego stosowania roztworów albuminy

Kliniczne wskazania do stosowania albuminy wynikają z jej funkcji fizjologicznych.

Zastosowania to:

- hipowolemia,
- hipoalbuminemia,
- inne (np. funkcje transportowe).

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, bowiem 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 endogennego albuminy, ale również globulin, co niekorzystnie odbija się na układzie odpornościowym (1).

7.3.1. Leczenie hipoalbuminemii u krytycznie chorych

Hipoalbuminemia okazała się złym prognostykiem w przewidywaniu śmiertelności, jeśli rozważana jest jako izolowany czynnik (15).

Wiele prac omawiających przydatność albuminy w leczeniu ciężko chorych powstało w oparciu o badania przeprowadzone na małych grupach pacjentów, co może podważać wiarygodność prezentowanych wyników.

W ciągu ostatniego dziesięciolecia zostały na ten temat opublikowane w „Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers” trzy duże prace, w tym opracowanie obejmujące 1204 chorych z pooperacyjną hipowolemią, hipoalbuminemią i chorych oparzonych (4). Wynika z niego, że śmiertelność w grupie pacjentów otrzymujących albuminę była znamienne wyższa niż w grupie pacjentów otrzymujących krystaloidy.

Autorzy łączą to z aktywnością antykoagulacyjną nasilającą krwawienie oraz indukowanie obrzęku narządów w wyniku przesiąkania albuminy przez uszkodzony śródbłonek.

Metaanaliza dokonana przez Wilkesa i Navickisa obejmująca 2958 pacjentów – wśród których byli chorzy z hipoalbuminią, po operacjach i urazach, oparzeniach, noworodki i chorzy z martwicą wątroby z płynem obrzękowym w jamie brzusznej – nie wykazała zmniejszenia śmiertelności w całości badanych otrzymujących albuminę (33).

Podobne opinie wynikają z bardzo dużej pracy SAFE – Saline versus Albumin Fluid Evaluation obejmującej 6997 pacjentów z terenu Australii i Nowej Zelandii, u których przetaczaniem płynów leczono hipowolemię występującą z różnych powodów. Połowa badanych otrzymywała 4% albuminę, a druga połowa 0,9% NaCl (10).

Z analizy podgrup wynika, że śmiertelność po urazach w grupie leczonej albuminą wyniosła 13,6%, solą fizjologiczną 10,0%, 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 (11, 13, 23).

Od 1985 roku do 2000 w przeglądzie MEDLINE znalazło się 10 prac porównujących albuminę w większości ze sztucznymi koloidami w leczeniu chorych na Oddziałach Intensywnej Terapii. W żadnym badaniu nie stwierdzono, aby albumina wywierała lepszy efekt hemodynamiczny, a obniżenie Phi (tomometria błony śluzowej żołądka) występowało jedynie w grupie otrzymujących roztwór albuminy.

W jednym z najnowszych badań, do którego włączono 3147 pacjentów w ciężkim stanie wynikającym z różnych przyczyn, stwierdzono, iż w grupie pacjentów otrzymujących roztwór albuminy 30 dniowa śmiertelność była wyższa w stosunku do grupy, która jej nie otrzymała (30).

Z kolei w kilku pracach udało się wykazać, że niskie stężenie albumin połączone było ze złym rokowaniem (16, 21).

Niedawno przeprowadzono badania, do których włączono 100 pacjentów Oddziałów Intensywnej Terapii, u których stężenie albuminy wynosiło minimum 3 g/dl lub mniej. Połowie z nich przetoczono 20% roztwór albuminy, 300 ml pierwszego dnia i 200 ml w następnych dniach, aż stężenie albuminy wzrosło do 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 u chorych otrzymujących roztwory albuminy, szczególnie w odniesieniu do układu oddechowego, krążenia i OUN. W tej grupie objętość płynów, jaką otrzymali chorzy, była trzykrotnie mniejsza i lepsza była tolerancja żywienia enteralnego (8).

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 opisach 79 badań kontrolowanych i randomizowanych obejmujących 4755 chorych (29). W metaanalizie przedstawionej przez Delaneya i wsp. wykazano lepsze wyniki leczenia chorych z ciężką posocznicą (6).

Zalecenia dotyczące przetoczenia roztworów albuminy w hipoalbuminemii

Zalecenie	Siła dowodu
Nie zaleca się przetaczania roztworów albuminy w celu zrównoważenia hipoalbuminemii u chorych w stanie krytycznym	2 A

Jednak pomimo dość silnego zalecenia, aby roztworów albumin nie stosować u krytycznie chorych, nie można całkowicie wykluczyć pozytywnego efektu działania. Dlatego w indywidualnych przypadkach należy rozważyć odrębny sposób postępowania. Stosowanie roztworów albuminy u chorych kardiochirurgicznych związane jest z większą przeżywalnością okołoperacyjną (24). Albuminy mogą być stosowane w połączeniu z lekami diuretycznymi u chorych z ostrą niewydolnością oddechową (17).

7.3.2. Przetaczanie roztworów albuminy u chorych poparzonych

Uraz spowodowany oparzeniem uważany jest za potencjalne wskazanie do przetoczenia roztworów albuminy (2).

Zalecenia dotyczące przetaczania roztworów albuminy u chorych poparzonych

Zalecenie	Siła dowodu
Zaleca się przetaczanie roztworów albuminy w celu zwiększenia stabilności hemodynamicznej u chorych oparzonych w 1 dobie, o ile w ciągu pierwszych 12 godz. agresywnego leczenia krystaloidami przekroczono limit objętości. Jeśli go nie przekroczono, roztwory albuminy przetacza się w drugiej dobie od oparzenia	2 B

W schemacie leczenia oparzeń stosowanym przez Joint Theater-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./% oparzenia należy przetoczyć 5% roztwór albuminy w ilości 0,3 ml/kg mc./% oparzenia przy powierzchni oparzenia 30–50%; analogicznie – 0,4 ml/kg/% oparzenia przy 51–70% i 0,5 ml/kg/% oparzenia przy powierzchni powyżej 70% (31).

7.3.3. Uzupełnienie 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.

Zalecenia dotyczące stosowania roztworów albuminy w leczniczej wymianie osocza

Zalecenie	Siła dowodu
Roztwory albuminy zalecane są jako płyn uzupełniający w leczniczych wymianach osocza.	2 C

7.3.4. 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 (5).

Zalecenie dotyczące przetaczania roztworów albuminy w żywieniu pozajelitowym

Zalecenie	Siła dowodu
Roztwory albuminy nie są zalecane w niedożywieniu lub zespołach złego wchłaniania	1 D

7.3.5. 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.

Zalecenie dotyczące przetaczania roztworów albuminy w zespole nerczycowym

Zalecenie	Siła dowodu
Przetaczanie roztworów albuminy jest zalecane w ciężko przebiegających zespołach nerczycowych z towarzyszącymi obrzękami	1 D

7.3.6. Przetaczenie 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 Biedermanna i wsp. potwierdziła, że hipoalbuminemia powoduje wzrost śmiertelności wśród chorych w następstwie ostrej niewydolności nerek. Przypuszcza się, że albumina może pełnić rolę ochronną dla nerek, poprawiając ich perfuzję (32). W analizie skupiono się głównie na roli stężenia albuminy jako czynnika ryzyka w ostrej niewydolności nerek. Nie badano skutków przetaczania egzogennych roztworów albuminy (32).

Zalecenie dotyczące przetaczania roztworów albuminy w ostrej niewydolności nerek

Zalecenie	Siła dowodu
Przetaczanie roztworów albuminy zalecane jest u chorych z ostrą niewydolnością nerek	3 C

7.3.7. Przetoczenia roztworów albuminy w marskości wątroby

Hipoalbuminemia, będąca jedynym objawem marskości wątroby, nie jest potwierdzonym wskazaniem do uzupełniania stężenia albuminy (28).

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.

7.3.7.1. Przetoczenia roztworów albuminy w zespole wątrobowo-nerkowym

Chorym z zespołem wątrobowo-nerkowym podaje się leki obkurczające naczynia łącznie z roztworami albuminy (25).

Niektórzy autorzy w leczeniu zespołu wątrobowo-nerkowego u chorych z marskością wątroby zalecają przetaczanie roztworów albuminy 1 g/kg mc/dobę pierwszego dnia i 20–40 g/dobę w ciągu następnych dni razem z terlipresyną (12).

Jednak badania te mają 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 (27).

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	1 B

7.3.7.2. Przetoczenia roztworów albuminy w paracentezie

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 (18). 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 znamiennych różnic pomiędzy grupami pod względem występowania powikłań klinicznych i śmiertelności wśród chorych (19). Badania nie dały odpowiedzi na pytanie, czy objętość ewakuowanego płynu obrzękowego winna określać rodzaj płynu uzupełniającego. Kolejne randomizowane badanie z grupą kontrolną porównało stosowanie roztworów albuminy i 3,5% roztworu NaCl po upuszczeniu płynu z jamy otrzewnej (26). 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 (26).

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: <ul style="list-style-type: none"> • roztwory albuminy, jeżeli objętość płynu wynosi powyżej 6 litrów, • żelatyny, HES, jeżeli objętość płynu wynosi poniżej 6 litrów 	1 B

7.3.8. 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 z przed 10–15 lat. Na pewno nie może być to leczenie rutynowe w uzupełnieniu niedoborów tego białka, czy zastosowanie jako płynu uzupełniającego objętość wewnątrznaczyniową.

Wyniki największego dostępnego badania randomizowanego z podwójnie ślepą próbą, obejmującego 7000 chorych, nie potwierdziły znamienne korzyści-

nego wpływu roztworów albuminy na spadek śmiertelności chorych i liczbę dni leczenia na oddziałach intensywnej terapii lub szpitalu w porównaniu z przetaczaniem krystaloidów (9).

Zgodnie z wytyczną dotyczącą 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 (7) sugeruje się, że roztwory albuminy mogą stanowić część przetaczanych płynów w początkowym okresie resuscytacji w sytuacji, gdy podejrzewana jest hipowolemia pomimo intensywnej płynoterapii krystaloidami.

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	1 C

7.3.9. Przetaczanie 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 (3).

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 (3).

Zalecenie dotyczące przetaczania roztworów albuminy u dzieci

Zalecenie	Siła dowodu
Nie zaleca się rutynowego przetaczania roztworów albuminy w celu uzupełniania objętości krwi krążącej u dzieci	2 A

7.4. Przeciwwskazania do przetaczania roztworów albuminy

Przeciwwskazaniem do przetaczania roztworów albuminy jest wywiad w kierunku poprzetoczeniowej reakcji alergicznej.

Istniejące ryzyko to przeciążenie krążenia u chorych z niewydolnością tego układu, szczególnie gdy stosowane są 20% roztwory albuminy.

7.5. Reakcje niepożądane po stosowaniu roztworów albuminy

Reakcje niepożądane po przetoczeniu albuminy mogą być immunologiczne i fizyko-chemiczne. Należą do nich głównie reakcje alergiczne spowodowane przeciwciałami skierowanymi do haptoglobiny występującymi u biorców oraz przeciwciałami IgE reagującymi z przetaczanymi albuminami (20). 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 (14, 22). Także obniżenie osoczowego stężenia wapnia zjonizowanego, spowodowane efektem wiązania wapnia przez ubogie w wapń albuminy, może mieć negatywne inotropowe działanie 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 naturalnym roztworem koloidowym i należą do bezpiecznych produktów krwiopochodnych (22).

Piśmiennictwo

1. 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.
2. Boldt J., Pabsdorf M., *Fluid management in burn patients: Results from a European survey – more questions than answers*, Burns 2008; 34: 328.
3. 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.
4. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers *Human albumin administration in critically ill patients systematic review of randomized controlled trial*, Br. Med. J. 1998; 317: 235.
5. *Cross-sectional Guidelines for Therapy, with Blood Components and Plasma Derivatives*, wyd. 4, Executive Committee of the German Medical Association on the recommendation of the Scientific Advisory Board 2010.
6. 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 metaanalysis*, Crit. Care Med. 2011; 39: 386–391.
7. 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.

8. Dubois M.J., Orellana-Jimenez C., Melot C.H. i wsp., *Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled pilot study*, Critical Care Med. 2006; 34: 2536.
9. Finfer S., Bellomo R., Boyce N. i wsp., *SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit*, N. Eng. J. Med. 2004; 350: 2247.
10. 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.
11. Foley E., Bovlase B., Daik W. i wsp., *Albumin supplementation in the critically ill*, Arch. Surg. 1990; 125: 739.
12. Gines P., Schirer R.W., *Renal failure in cirrhosis*, N. Eng. J. Med. 2009; 361: 1279.
13. 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.
14. Howard G., Downward G., Bowie D., *Human serum albumin induced hypotension in the postoperative phase of cardiac surgery*, Anaesth. Intensive Care 2001; 29: 591.
15. Margason M., Soui N., *Albumin physiology in the septic and postoperative. In Year-book of Intensive Care and Emergency Medicine ed.*, Vincent Springer-Verlag Berlin 1997; 411.
16. Margason M.P., Soni N., *Serum albumin: touchstone or totem*, Anaesthesia 1998; 53: 789.
17. Martin G.S., Moss M., Wheeler A.P., Mealer M., Morris J.A., Bernard G.R., *A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury*, Crit. Care Med. 2005; 33: 1681–1687.
18. Moore K.P., Aithal G.P., *Guidelines on the management of ascites in cirrhosis*, Gut. 2006; 55: 1.
19. Morean 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 trial*, Liver Int. 2006; 26: 46.
20. Morishita K., Shimada E., Watanabe Y. i wsp., *Anaphylactic transfusion reactions associated with antihaptoglobin in a patient with alfa-haptoglobulinemia*, Transfusion 2000; 40: 120.
21. Mullen J.L., Gertner M.H., Buzby G.P. i wsp., *Implications of malnutrition in the surgical patients*, Arch. Surg. 1998; 114: 121.
22. Popovsky M.A. (red.), *Transfusion Reactions*, AABB Press, Bethesda 2007.
23. Rubin H., Carlson S., de Meo M. i wsp., *Randomized double blind study of intravenous human albumin in hypoalbuminemic patients receiving total parenteral nutrition*, Critical Care Med. 1997; 25: 249.
24. Sedrakyan A., Gondek K., Paltiel D., Eleftheriades J.A., *Volume expansion with albumin decreases mortality after coronary artery bypass graft surgery*, Chest 2003; 123: 1853–1857.
25. Salerna F., Gerbes A., Gines P. i wsp., *Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis*, Gut. 2007; 56: 1310.

26. 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.
27. Sola-Vera J., Minana J., Ricart E. i wsp., *Randomised trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites*, Hepatology 2003; 37: 1147.
28. Sort P., Navasa M., Arroyo V. i wsp., *Effects intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis*, N. Eng. J. Med. 1999; 342: 403.
29. 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.
30. 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.
31. White Ch.E., Reuz F.M., *Advances in surgical care: Management in severe burn injury*, Critical Care Med. 2008; 36: 318
32. 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.
33. 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.

8. Lecznicze stosowanie koncentratów czynników krzepnięcia krwi

W ostatnich latach leczenie wrodzonych i nabytych skaz krwotocznych uległo istotnym zmianom dzięki wprowadzeniu do lecznictwa koncentratów czynników krzepnięcia. Zwłaszcza leczenie i profilaktyka hemofilii A i B oraz choroby von Willebranda uległy wręcz rewolucyjnym zmianom. Wprowadzenie selekcji krwiodawców oraz metod inaktywacji wirusów wpłynęło na wysoki poziom bezpieczeństwa wirusologicznego koncentratów czynników krzepnięcia. Dowodem na wzrost bezpieczeństwa osoczipochodnych koncentratów czynników krzepnięcia jest brak od ponad 15 lat odnotowanych zakażeń związanych z tą grupą leków (29, 45, 56). Nadal jednak nie ma pewności, czy koncentraty produkowane z osocza ludzkiego nie zawierają nieznanych dziś patogenów opornych na współczesne metody eliminacji. Z tego też powodu alternatywą dla koncentratów osoczipochodnych są czynniki krzepnięcia rekombinowane. Czynniki rekombinowane, zwłaszcza nowej generacji nie stabilizowane albuminą ludzką i nie zawierające w podłożu hodowlanym żadnych białek pochodzenia ludzkiego, powinny być całkowicie bezpieczne wirusologicznie. Pod względem skuteczności i farmakokinetyki zarówno koncentraty osoczipochodne jak i rekombinowane są równoważne (27, 52). Najpoważniejszym powikłaniem leczenia koncentratami czynników krzepnięcia jest pojawienie się inhibitora, czyli przeciwciała neutralizującego przetwarzany 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 pacjentów. W nielicznych badaniach retrospektywnych wykazano większą immunogenność czynników rekombinowanych, zwłaszcza u pacjentów uprzednio nieleczonych (10, 13, 16, 22, 31, 62). Jednak w innych badaniach klinicznych nie potwierdzono jednoznacznie większej immunogenności czynników rekombinowanych (14). Poza immunogennością koncentraty czynników, podobnie jak wszystkie produkty lecznicze zawierające białko, mogą wywoływać reakcje alergiczne (wysypka, pokrzywka, ból w klatce piersiowej, niewydolność oddechowa, anafilaksja). Innym groźnym działaniem niepożądanym stosowania koncentratów czynników krzepnięcia jest ryzyko powikłań zakrzepowo zatorowych.

8.1. Koncentraty czynnika VIII

Liofilizowane koncentraty czynnika VIII, osoczo pochodne lub rekombinowane, zarejestrowane są w profilaktyce i leczeniu zaburzeń krzepnięcia krwi u chorych z hemofilią A. Dawkowanie czynnika VIII oraz przewidywany czas leczenia substytucyjnego zależą od umiejscowienia i nasilenia krwawienia oraz od stopnia niedoboru czynnika. Zostały one przedstawione w tabeli 8–1. 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 1 j. czynnika VIII na kg mc. podnosi aktywność czynnika VIII w osoczu o 2%. Częstotliwość dawek zależy od czasu biologicznego półtrwania, który dla czynnika VIII wynosi około 12 godzin. Dlatego też czynnik VIII wstrzykuje 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, przetacza się 3 razy w tygodniu. Profilaktyka pierwotna powinna zostać wdrożona przed lub po pierwszym wylewie dostawowym i przed ukończeniem 2 roku życia. Profilaktyka powinna być kontynuowana aż do ukończenia wzrostu kostnego (54).

Tabela 8–1. Dawki czynnika VIII w leczeniu substytucyjnym chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilię A (23)

Wskazanie	Wymagana aktywność czynnika VIII (% normy)	Dawka koncentratu (j/kg mc.)	Czas leczenia (dni)
Wylewy krwi do stawów i mięśni (z wyjątkiem mięśnia biodrowo-lędźwiowego), krwawienia z nosa, z dziąseł	40–60	20–30	1–2, jeśli efekt zbyt słaby zwiększyć dawki i przedłużyć czas leczenia
Mięsień biodrowo-lędźwiowy: • początkowo • następnie	80–100 30–60	40–50 15–30	1–2, 3–5, niekiedy dłużej + wtórna profilaktyka
Centralny układ nerwowy / głowa: • początkowo • następnie	80–100 50	40–50 25	1–7 8–21
Wylewy krwi do dna jamy ustnej i szyi: • początkowo • następnie	80–100 50	40–50 25	1–7 8–14

Wskazanie	Wymagana aktywność czynnika VIII (% normy)	Dawka koncentratu (j/kg mc.)	Czas leczenia (dni)
Krwawienie z przewodu pokarmowego: • początkowo • następnie	80–100 50	40–50 25	1–6 7–14
Istotny klinicznie • krwimocz	50 50	25 25	3–5 5–7
Głębokie zranienia	80–100 60–80	40–50 30–40	1–3
Zabiegi chirurgiczne: • przed zabiegiem • po zabiegu	40–60 30–50	20–30 15–25	4–6 7–14
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 h. Uwaga: lekiem z wyboru w łagodnej hemofilii A (VIII:C >10% normy) jest dezmpresyna, podawana w dawce 0,3 mg/kg 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. oznaczania aktywności czynników krzepnięcia, oznaczania miana inhibitora metodą Bethesda w modyfikacji Nijmegen) przez co najmniej 6 dni w tygodniu. Zatwierdzone przez Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata 2005–2011.

8.1.1. Osoczopochodny 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 (60). Zasady postępowania u chorych z hemofilią A są identyczne jak przy zastosowaniu koncentratów czynnika VIII. Koncentrat FVIII/vWF jest z powodzeniem stosowany w leczeniu substytucyjnym choroby von Willebranda typu 3, typu 2 oraz ciężkiej postaci typu 1 nieodpowiadającej na leczenie desmopresyną. Z wielu dostępnych na rynku koncentratów czynnika FVIII/vWF w leczeniu choroby von Willebranda największą skuteczność wykazują koncentraty o stosunku vWF:RCof/FVIII (vWF:RCof – aktywność kofaktora rystocetyny/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 koncentratów FVIII/vWF opiera się na jednostkach aktywności kofaktora rystocetyny lub na jednostkach aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII. W tabeli 8–2 przedstawiono stosowane przeciętne dawki koncentratów.

Tabela 8–2. Przeciętne dawki koncentratów zawierających czynnik VIII i czynnik von Willebranda stosowane w profilaktyce i leczeniu krwawień u osób ze znacznie zmniejszoną aktywnością czynnika VIII i vWF:RCof (<10j.m./dl) (14)

Sytuacja kliniczna	Dawka (j.m./kg) cz.VIII lub vWF:RCof	Częstość wstrzyknięć	Pożądana aktywność w osoczu biorcy cz.VIII lub vWF:RCof (j.m./dl)
Duży zabieg operacyjny lub poważne krwawienie	Przed operacją: 50 Następnie: 25–40	Bolus przed operacją i 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 i 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

Cz.VIII – czynnik VIII; vWF:RCof – aktywność (kofaktora ristocetyny) czynnika von Willebranda; j.m. – jednostka międzynarodowa.

Zatwierdzone przez Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata 2005–2011.

Substytucja koncentratem FVIII/vWF powinna być kontynuowana do czasu zagojenia rany pooperacyjnej. W sytuacji krwawienia zagrażającego życiu oraz braku dostępu do koncentratów FVIII/vWF alternatywą może być zastosowanie krioprecypitatu w dawce 2 j./10kg mc. co 12–24 godziny. Stosowanie koncentratów FVIII/vWF może zwiększać ryzyko zakrzepicy u leczonych pacjentów z uwagi na niezamierzony istotny wzrost aktywności FVIII. Alternatywą dla tych koncentratów są oczyszczane koncentraty 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.

8.2. Liofilizowane koncentraty czynnika IX – osoczipochodne lub rekombinowane

Liofilizowane koncentraty czynnika IX zarejestrowane są w profilaktyce i w leczeniu zaburzeń krzepnięcia krwi u chorych z hemofilią B. 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:

dawka w jednostkach (j.m.) = masa ciała (kg) × wymagany wzrost aktywności czynnika IX (%) × 1

Obliczanie dawki wynika z danych empirycznych, wskazujących, że przetoczenie 1 j. czynnika IX na kg mc. podnosi aktywność czynnika IX w osoczu o 1% (54). Częstotliwość dawek zależy od czasu biologicznego półtrwania, który dla czynnika IX wynosi około 20 godzin. Dlatego też czynnik IX wstrzykuje się dożylnie co 12, 18 lub 24 godziny. Dawki czynnika IX w leczeniu substytucyjnym chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilię B przedstawiono w tabeli 8–3.

Tabela 8–3. Dawki czynnika IX w leczeniu substytucyjnym chorych na ciężką i umiarkowaną hemofilię B (23)

Wskazanie	Wymagana aktywność czynnika IX (% normy)	Dawka koncentratu (j./kg mc.)	Czas leczenia (dni)
Wylewy krwi do stawów i mięśni (z wyjątkiem mięśnia biodrowo-lędźwiowego), krwawienia z nosa, z dziąseł	40–60	40–60	1–2, jeśli efekt zbyt słaby zwiększyć dawki i przedłużyć czas leczenia 1–2
Mięsień biodrowo-lędźwiowy: • początkowo • następnie	60–80 30–60	60–80 30–60	3–5, niekiedy dłużej + wtórna profilaktyka
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 h.

Uwaga: zabiegi chirurgiczne i leczenie krwawień zagrażających życiu wyłącznie w ośrodkach dysponujących możliwością laboratoryjnego monitorowania leczenia (m.in. oznaczania aktywności czynników krzepnięcia, oznaczania miana inhibitora metodą Bethesda w modyfikacji Nijmegen) przez co najmniej 6 dni w tygodniu. Zatwierdzone przez Narodowy Program Leczenia Hemofilii na lata 2005–2011.

Natomiast w długoterminowej (pierwotnej) profilaktyce krwawień śródstawowych u chorych na ciężką postać hemofilii B czynnik IX w dawce 25–50 j.m./kg przetacza się 2 razy w tygodniu. Profilaktyka pierwotna powinna zostać wdrożona przed lub po pierwszym wylewie dostawowym i przed ukończeniem 2 roku życia. Leczenie profilaktyczne powinno być kontynuowane aż do ukończenia wzrostu kostnego (54).

8.3. Koncentrat czynnika VII

8.3.1. Koncentrat czynnika VII osoczipochodny

Osoczipochodny koncentrat czynnika VII jest liofilizowanym koncentratem otrzymanym z osocza ludzkiego. 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. (23).

8.3.2. 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. rVIIa jest zarejestrowany w leczeniu i profilaktyce krwawień: 1) u pacjentów z wrodzoną hemofilią A lub B powikłaną inhibitorem, 2) u pacjentów z przewidywaną silną reakcją anamnestyczną na czynnik VIII lub IX, 3) u pacjentów z nabytą hemofilią, 4) u pacjentów z wrodzonym niedoborem czynnika VII oraz 5) u pacjentów z oporną na przetoczenia koncentratów płytek krwi trombastenią Glanzmanna (61). 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 godzin, 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 korzystne u pacjentów z trudnym dostępem do żył – jednorazową dawkę 270 µg/kg mc. (52). 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 jest również od wielu lat stosowany pozarejestacyjnie „off label” w sytuacjach

gwałtownych, niekontrolowanych, zagrażających życiu krwotoków. Zastosowanie „off label” w ciężkich krwotokach jest często wykorzystywane w wielu specjalnościach medycznych: kardiochirurgia, położnictwo, ginekologia, transplantacja wątroby, chirurgia urazowa i intensywna terapia (6, 7, 17, 19, 20, 21, 43). Zgodnie z opublikowanymi w 2013 roku europejskimi wytycznymi w zakresie postępowania w krwawieniu poprzedzonym poważnym urazem, zastosowanie rekombinowanego czynnika VII należy rozważyć po tępych urazach z utrzymującym się krwawieniem niepoddającym się kontroli mimo zastosowania standardowych procedur (49).

Zalecenie dotyczące stosowania rekombinowanego czynnika VII

Zalecenie	Siła dowodu
Tępy uraz z utrzymującym się krwawieniem niepoddającym się kontroli w leczeniu standardowym	2 C

W opublikowanych w 2005 roku wieloośrodkowych randomizowanych badaniach II fazy z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonych na grupie 399 chorych z krwawieniem śródczaszkowym, wykazano statystycznie istotne obniżenie śmiertelności w grupie chorych, którym przetoczono rVIIa w dawce 80 µg/kg lub 160 µg/kg. W badaniu tym porównywano 4 grupy chorych, którym podawano odpowiednio placebo lub rVIIa w dawce 40, 80 lub 160 µg/kg (35). Bardzo ważnym wskazaniem do zastosowania „off-label” rVIIa są krwotoki poporodowe. Wykazano, że zastosowanie rVIIa spowodowało zatrzymanie krwawienia u 72% pacjentek (47). W badaniu tym skuteczna okazała się dawka rVIIa 40–60 µg/kg. W opublikowanym w 2010 podręczniku *Ciąża wysokiego ryzyka* autorzy polscy zalecają w zależności od czasu krwawienia, jego dynamiki i ciężkości koagulopatii pokrwotocznej, następujące dawki rVIIa:

- niskie 20–60 µg/kg mc.,
- średnie 60–90 µg/kg mc.,
- wysokie 90–120 µg/kg mc.

Jeżeli krwawienie utrzymuje się nadal, należy po około 15–20 minutach od dawki pierwszej rozważyć podanie kolejnej dawki 40–60 µg/kg mc., jeżeli nie uzyskano zadowalającego efektu hemostatycznego, a całkowita, łączna dawka rVIIa jest >200 µg/kg mc., autorzy zalecają ponowną ocenę koagulologiczną i ewentualne ponowne wdrożenie terapii uzupełniającej, pozwalającej na osiągnięcie optymalnych warunków do ponownego podania rVIIa (6).

W 2002 roku pod kierownictwem Polskiego Konsultanta Krajowego ds. Anestezjologii i Intensywnej Terapii opublikowano wytyczne dotyczące stosowania rVIIa w postępowaniu terapeutycznym u chorych z zagrażającym życiu krwawieniem z przyczyn urazowych i/lub okołooperacyjnych (36). Wytyczne te dopusz-

czają stosowanie rVIIa w krwotokach zagrażających życiu, kiedy standardowe postępowanie chirurgiczne i uzupełniające jest nieskuteczne.

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. Innymi rzadziej opisywanymi działaniami niepożądanymi są DIC, zawał mięśnia sercowego, bóle głowy i reakcje alergiczne. Dlatego też lek ten powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością u pacjentów z zakrzepicą żył głębokich, po zatorze tętnicy płucnej, po zawale mięśnia sercowego i w okresie 6 miesięcy po udarze niedokrwiennym mózgu. Jednak ryzyko zastosowania rVIIa należy oceniać indywidualnie dla każdego pacjenta (36).

Wielkie nadzieje pokładane w rVIIa jako uniwersalnym leku przeciwkrwotocznym nadal czekają na potwierdzenie w randomizowanych badaniach przeprowadzonych na dużych grupach chorych (61).

8.4. Koncentrat czynników zespołu protrombiny

Koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC – Prothrombin Complex Concentrate) jest liofilizowanym preparatem otrzymywanym 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) powoduje 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 oraz leczenie krwawień i zapobieganie krwawieniom u pacjentów we wrodzonych lub nabytych niedoborach czynników krzepnięcia II lub X.

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 oczyszczanych koncentratów czynnika IX.

PCC może być zastosowany celem 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 celem substytucji czynników V i XI, których stężenie jest w marskości wątroby obniżone (33).

W zaleceniach europejskich, w punkcie 31, zaleca się PCC celem nagłego odwrócenia działania doustnych antykoagulantów (49).

Zalecenie dotyczące stosowania koncentratu zespołu protrombiny

Zalecenie	Siła dowodu
PCC należy stosować w celu nagłego odwrócenia działania doustnych antykoagulantów	1 B

W ostatnim czasie pojawiają się publikacje wykazujące skuteczność PCC w krwotokach u pacjentów nieprzyjmujących doustnych antykoagulantów. Jednak zbyt wcześnie jeszcze na ostateczne wnioski (11).

Dawkowanie PCC u pacjentów z nabytym niedoborem czynników zespołu protrombiny zależy od wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego INR. Dawkowanie zależy również od zastosowanego preparatu, ponieważ w zależności od producenta koncentraty różnią się między sobą stężeniem poszczególnych czynników. Dlatego też przy dawkowaniu należy zwrócić szczególną uwagę na informacje zawarte w charakterystyce produktu leczniczego. Zwykle stosuje się dawkę od 20–30 j.m./kg mc., a efekt działania PCC utrzymuje się od 6 do 8 godzin (42). Podobnie dawkowanie koncentratu w przypadku leczenia lub zapobiegania krwawieniom u pacjentów z wrodzonymi niedoborami czynników II lub X zależy od zawartości poszczególnych czynników w koncentracie.

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 (4, 53). 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 PCC było spowodowane brakiem równowagi pomiędzy czynnikami i inhibitorami krzepnięcia w koncentracie oraz nadmierną aktywnością czynników VIIa i IXa. W dostępnych na rynku koncentratów PCC, aby zmniejszyć ryzyko zakrzepicy, dodawano do koncentratu antytrombinę lub heparynę w dawce 0,05–0,1 j. na 1 j. 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 (15, 18, 18, 26, 28).

8.4.1. Koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny

Koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC – activated Prothrombin Complex Concentrate) jest liofilizowanym preparatem otrzymywanym z osocza ludzkiego (23, 57). 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 nadal pozostaje nie do końca poznany. Z uwagi na aktywność omijającą inhibitor czynnika VIII lub IX wskazaniem do zastosowania aPCC jest: 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 nie cierpiących na hemofilię, ale posiadającym nabyty inhibitor czynnika VIII, IX i XI. Lek ten wykorzystywany jest również w protokołach uzyskania tolerancji immunologicznej w przypadku inhibitorów czynników VIII lub IX.

Wadą koncentratu aPCC jest brak możliwości laboratoryjnego monitorowania skuteczności leczenia. Dawkowanie aPCC oraz czas leczenia zależy od ciężkości, umiejscowienia i rozległości krwawienia. Zwykle zalecana dawka aPCC wynosi 50–100 j.m./kg, nie należy przekraczać jednorazowej dawki 100 j.m./kg oraz maksymalnej dawki dobowej 200 j.m./kg. 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 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 co 6 godzin. W przypadku krwotoku zagrażającemu życiu, np. do centralnego układu nerwowego, do dna jamy ustnej, do przestrzeni zaotrzewnowej, stosowana dawka powinna wynosić 100 j.m./kg. Nie należy przekraczać dawki 200 j.m./kg na dobę.

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 też lek ten u pacjentów z chorobą wieńcową, ostrą zakrzepicą i lub zatorem tętnicy płucnej powinien być stosowany jedynie ze wskazań życiowych. Podobnie jak wszystkie produkty lecznicze zawierające białka przetoczenie aPCC może wywoływać reakcje alergiczne (wysypka, pokrzywka, ból w klatce piersiowej, niewydolność oddechowa, anafilaksja).

8.5. Koncentrat fibrynogenu

Fibrynogen (I czynnik krzepnięcia) jest wytwarzanym w wątrobie białkiem osocza. 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. Liofilizowany koncentrat fibrynogenu został zarejestrowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z afibrynogenemią i hipofibrynogenemią. Afibrynogenemia występuje niezwykle rzadko, 1–2 przypadki/1 mln. Najczęściej niedobór fibrynogenu obserwujemy u chorych z marskością wątroby, w zespole DIC oraz po masywnych krwotokach. 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 1,0 g/l. U kobiet w ciąży oczekiwany poziom fibrynogenu wynosi powyżej 1,5 g/l. 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 1 j. krioprecypitatu powinno u pacjenta ważącego 70 kg podnieść stężenie fibrynogenu w osoczu 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. W takiej sytuacji zgodnie z zaleceniami europejskimi, punkt 27, zaleca się przetaczanie koncentratu fibrynogenu lub krioprecypitatu już przy poziomie fibrynogenu poniżej 1,5–2,0 g/l. Zalecana wstępna dawka fibrynogenu w masywnym krwotoku powinna wynosić 3–4 g lub 50 mg/kg mc. krioprecypitatu. Zalecane dawki początkowe to 3–4 g koncentratu fibrynogenu lub 50 mg/kg krioprecypitatu (49).

Zalecenie dotyczące stosowania koncentratu fibrynogenu

Zalecenie	Siła dowodu
W leczeniu ciężkich krwotoków przy stężeniu fibrynogenu poniżej 1,5 g/l	1 C

8.6. Postępowanie w przypadku powstania inhibitorów czynników krzepnięcia krwi

Jednym z najpoważniejszych powikłań leczonej hemofilii A i B jest powstanie inhibitora, czyli przeciwciała przeciw czynnikowi krzepnięcia. W przypadku hemofilii A przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII pojawiają się u 15–30% pacjentów, na-

tomiast w hemofilii B przeciwciała przeciw czynnikowi IX pojawiają się u 1,5–3% pacjentów. 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 przekraczało 5 j. Bethesda/ml to taki inhibitor uważa się za silny, natomiast jeżeli nie przekracza 5 j.B./ml wtedy uważa się 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 (IT – Immune Tolerance). W tabeli 8–4 przedstawiono najczęściej stosowane protokoły wywoływania immunotolerancji (5, 34, 57).

Tabela 8–4. Najczęściej stosowane protokoły wywoływania tolerancji immunologicznej (IT) (57)

Nazwa protokołu	Najczęściej stosowane dawkowanie
Bonn (20)	Faza 1 Cz VIII 100–150 j.m./kg co 12 h aPCC 50–100 j./kg co 12 h Faza 2 Stopniowe zmniejszanie dawki od momentu znormalizowania T1/2 VIII:C
Van Creveld (21)	Dawka neutralizująca 25–50 j.m./kg co 12 h przez 1–2 tygodnie. Dawka odczulająca: 25 j.m./kg co 48 h do uzyskania TI
Malmo (22)	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 cz. VIII w dawce zapewniającej utrzymanie VIII:C na poziomie 30% normy przez okres 10–14 dni Cyklofosfamid 12–15 mg/kg i.v. (dni 1–2) Cyklofosfamid 2–3 mg/kg p.o. (3–10 dni) IVIG 2,5–5,0 g w dniu 1 i 0,4 g/kg/24h w dniach 4 i 5

Cz. VIII – czynnik VIII; aPCC koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny; T1/2 – biologiczny czas półtrwania; VIII:C – aktywność koagulacyjna cz. VIII; CI – ciągły dożylny wlew; i.v. – dożylnie; p.o. – doustnie; j.B. – jednostki Bethesda; IVIG – dożylnie immunoglobuliny

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 koncentraty czynnika ludzkiego VIII lub IX w bardzo wysokich dawkach. Jednak w ciężkich krwotokach zagrażających życiu leczeniem pierwszego rzutu powinny być koncentraty omijające inhibitor (bypassing agents), aPCC lub rVIIa. 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 8–5 (57).

Tabela 8–5. Leki hemostatyczne stosowane w profilaktyce i leczeniu krwawień w hemofilii A powikłanej inhibitorem czynnika VIII (57)

Lek	Najczęściej stosowane dawkowanie
Koncentrat ludzkiego cz. VIII	50–100 j/kg/iv/ co 8–12 godz. lub w ciągłym wlewie dożylnym*
Desmopresyna ¹	0,3–0,4 µg/kg (w 100 ml 0,9% NaCl) we wlewie dożylnym trwającym min. 30 min co 24 godziny*
aPCC	50–100 j.m./kg co 8–12 godzin**
rVIIa	90–120 µg/kg/i.v. co 2–4 godziny lub pojedyncza dawka 270 µg/kg/i.v.
Leki wspomagające: Kwas traneksamowy ²	15 mg/kg (p.o. lub i.v.) co 8 godz. Dawka dobową wynosi zazwyczaj 3×1,0 g

* Wskazane monitorowanie aktywności cz. VIII w osoczu chorego,

** maksymalna dawka dobową 200 j./kg,

¹ teoretycznie może okazać się skuteczna w łagodnej hemofilii A powikłanej inhibitorem, ale zawsze nieskuteczna w hemofilii ciężkiej,

² przeciwwskazany w leczeniu krwawień z dróg moczowych;

aPCC (activated Prothrombin Complex Concentrate) – koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny; cz. VIII – czynnik VIII; i.v. – dożylnie; p.o. – doustnie;

rVIIa – rekombinowany aktywny czynnik VII.

W hemofilii B powikłanej inhibitorem stosowanie wysokich dawek czynnika IX (43–200 j.m./kg/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 mg/kg/i.v. co 2–4 godziny lub pojedyncza dawka 270 mg/kg/i.v. W koncentracie aPCC znajduje się czynnik IX i dlatego preparat ten nie znajduje zastosowania w grupie chorych z silną reakcją uczuleniową na czynnik IX.

Z uwagi na stosunkowo niewielką liczbę chorych z hemofilią powikłaną inhibitorem oraz ogromne koszty leczenia najważniejsze jest, aby leczenie to prowadzone było pod nadzorem referencyjnego ośrodka leczenia hemofilii (57).

8.7. Leczenie substytucyjne innych rzadkich skaz krwotocznych pokrewnych hemofilii

Wrodzone niedobory fibrynogenu, cz. II, prekalikreiny, wielkocząsteczkowego kininogenu i czynników V, VII, X, XI, XII, XIII występują niezwykle rzadko (1:350 000–1:1 000 000) (23). Niedobór czynnika XII, prekalikreiny i wielkocząsteczkowego kininogenu są bezobjawowe i nie wymagają leczenia substytucyjnego. W tabeli 8–6 przedstawiono leczenie substytucyjne rzadkich wrodzonych skaz krwotocznych pokrewnych hemofilii.

Tabela 8–6. Leczenie substytucyjne rzadkich skaz krwotocznych pokrewnych hemofilii [częstość dawek zależy od sytuacji klinicznej i czasu biologicznego półtrwania danego czynnika krzepnięcia] (14) (23)

Brakujący czynnik krzepnięcia	Poziom hemostatyczny w osoczu (%)	Dawka oczyszczonego koncentratu (jm./kg)	Dawka PCC (jm./kg)	Dawka FFP (ml/kg)
Fibrynogen	80–100 mg/dl	20–30 mg/kg	–	15–20 Krioprecypitat: 1 j./5–15 kg
Cz. II	20–30	–	20–30	15–20
Cz. V	15–25	–	–	15–20
Cz. VII	10–25	30–40 rVIIa 15–20 µg/kg	20–30	10–20
Cz. X	10–20	–	20–30	15–20
Cz. XI	20–40	30	–	15–20
Cz. XIII	3–5	10–20*	–	3 Krioprecypitat: 1 op./10–20 kg*

PCC (Prothrombin Complex Concentrate) – koncentrat czynników zespołu protrombiny; FFP (Fresk Frozen Plasma) – świeżo mrożone osocze;

* Dawki stosowane 1 raz na 4 tygodnie w profilaktyce krwawień zagrażających życiu.

Tylko w przypadku niedoboru czynnika V lekiem z wyboru jest świeżo mrożone osocze z uwagi na brak liofilizowanych koncentratów. W pozostałych rzadkich skazach krwotocznych zastosowanie krioprecypitatu lub świeżo mrożonego osocza jest uzasadniono jedynie w sytuacji zagrożenia życia przy braku dostępu do liofilizowanych koncentratów. Z uwagi na małą liczbę chorych zabiegi chirurgiczne i leczenie krwawień zagrażających życiu w tej grupie chorych powinny być prowadzone w ośrodku referencyjnym dysponującym możliwością laboratoryjnego monitorowania aktywności poszczególnych czynników krzepnięcia.

8.8. Postępowanie w celu odwrócenia działania leków przeciwkrzepliowych

Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz profilaktyka i leczenie powikłań zakrzepowo-zatorowych w układzie tętniczym stanowią ważne zagadnienia w codziennej praktyce lekarskiej.

Leki przeciwkrzepliowe dzielimy na leki przeciw płytkowe (Acard, Clopidogrel, Ticlopidine, Presugrel), które są stosowane w leczeniu i profilaktyce choroby wieńcowej, po zawale serca, w miażdżycy tętnic obwodowych, w udarach niedokrwiennych mózgu, po zbiegach rewaskularyzacyjnych celem profilaktyki restenozy i w innych stanach przebiegających z zakrzepicą tętniczą oraz na leki

stosowane w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zwłaszcza po zabiegach operacyjnych, w migotaniu przedsionków, po wszczepieniu sztucznych zastawek serca, w profilaktyce nawracających udarów niedokrwiennych mózgu, w trombofilii i innych stanach zakrzepicy żyłnej. Mechanizm działania leków z tej grupy polega na blokowaniu aktywności w krwiobiegu lub na zmniejszeniu syntezy w wątrobie niektórych czynników krzepnięcia. Do leków blokujących aktywność czynników krzepnięcia w osoczu zaliczamy heparyny i fundaparynuks oraz nowe doustne antykoagulanty: dabigatran będący bezpośrednim inhibitorem trombiny oraz rywaroksaban 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 stosowane są doraźnie w leczeniu zagrażających życiu zakrzepic i zatorów tętniczych, w tym zatoru tętnicy płucnej.

Najpoważniejszym powikłaniem stosowania leków przeciwkrzepliwych jest krwawienie. Szczególnie niebezpieczne, z uwagi na znaczną akcelerację ogniska krwotocznego, są krwawienia do OUN, do rdzenia kręgowego, wylewy śródgałkowe, zaotrzewnowe, dostawowe, domięśniowe z zespołem cieśni lub wszystkie inne krwawienia przebiegające z obniżeniem poziomu Hb o co najmniej 2 g/dl i wymagające przetoczenia co najmniej 2 j. KKCz (46).

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 od miejsca i rozległości krwawienia lub od 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 w przypadku wskazań nagłych podanie leków odwracających efekt antykoagulacyjny. Zawsze przed odstawieniem lub odwróceniem działania leków przeciwkrzepliwych należy rozważyć, co będzie dla pacjenta większym ryzykiem, czy ryzyko nawrotu zakrzepicy, czy też powikłania krwotoczne.

8.8.1. Postępowanie w przypadku konieczności szybkiego odwrócenia działania leków przeciwpytkowych

Leki przeciwpytkowe dożywno blokują funkcję hemostatyczną krwinek płytkowych. Wystarczająca sprawność hemostatyczna krwinek płytkowych powraca po 5–10 dniach od ostatniej dawki leku przeciwpytkowego. W sytuacji krwotoku zagrażającego życiu lub konieczności przeprowadzenia ratującej życie operacji postępowaniem z wyboru jest przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych (25).

Należy pamiętać o tym, że odwrócenie działania leków przeciwplatekowych niesie za sobą duże ryzyko restenozystentów naczyniowych, co jest szczególnie niebezpieczne w przypadku stentów wieńcowych (8).

8.8.2. 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 polega na produkcji 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 dihydroksykumaryny stanowi w grupie pacjentów po 60 roku życia około 10–17% rocznie. W tej grupie najniebezpieczniejszy jest udar krwotoczny, stanowiący 0,3–0,6% rocznie. W sytuacji kiedy w czasie stosowania pochodnych dihydroksykumaryny dochodzi do niebezpiecznego dla życia krwawienia lub konieczna jest niezwłoczna interwencja chirurgiczna, zaleca się w pierwszym rzędzie przetoczenie koncentratu zespołu czynników protrombiny PCC. Dawka podanego leku zależy od wyjściowego INR i wynosi zwykle 25–50 j.m./kg mc. Efekt działania PCC następuje natychmiast po przetoczeniu i utrzymuje się przez około 6 godzin, dlatego też 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, kiedy brak jest PCC lub krwawienie nie zagraża życiu pacjenta oraz kiedy zabieg operacyjny można odłożyć w czasie o kilka godzin. W stanach bezpośredniego zagrożenia życia w przypadku krwotoku śródczaszkowego sugeruje się zastosowanie rVIIa jako alternatywę do PCC (37, 41).

8.8.3. 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 rywaroksaban 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. Nowe doustne antykoagulanty wykazują wyższą od antagonistów witaminy K skuteczność w zapo-

bieganiu 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 do pacjentów leczonych warfaryną. Niewątpliwą przewagą nowych doustnych antykoagulantów nad antagonistami witaminy K jest brak konieczności monitorowania skuteczności dawki oraz z uwagi na szybkość działania i eliminacji leku, przygotowanie do operacji nie wymaga „terapii pomostowej” (52, 53, 54, 55). Najważniejszym mankamentem 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. Kolejnym krokiem może być forsowana diureza, a w ostateczności hemodializa. Jednak w przypadku ciężkiego zagrażającego życiu krwotoku należy rozważyć dożylną podanie rekombinowanego aktywnego czynnika VII (rVIIa) w dawce 90 mg/kg lub koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) w dawce 50–100 j.m./kg. Koncentrat PCC nie jest skuteczny w odwracaniu antykoagulacyjnego działania dabigatranu (1, 30, 38).

W przypadku leczenia riwaroksabanem, apiksabanem w przypadku ciężkiego krwawienia należy rozważyć dożylną podanie rekombinowanego aktywnego czynnika VII (rVIIa) w dawce 90 mg/kg lub koncentratu czynników zespołu protrombiny (PCC) w dawce 50 j.m./kg. Brak jest jednoznacznych dowodów na skuteczność aPCC w odwracaniu riwaroksabanu (1, 30, 38).

Skuteczność koncentratów rVIIa, 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 rVIIa, aPCC, PCC. Oceniano również pojedyncze doniesienia przypadków klinicznych odwrócenia działania doustnych antykoagulantów w zagrażających życiu krwotokach (59). Jednak uzyskane informacje i wyniki nie pozwalają na jednoznaczną rekomendację wyboru odpowiedniego antidotum dla nowych antykoagulantów doustnych. W związku z tym należy pamiętać, że zastosowanie rVIIa, aPCC, PCC traktować należy jako pozarejestrycyjne.

Piśmiennictwo

1. Akwaa 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.
2. Baglin T., *Clinical use of new oral anticoagulant drugs: dabigatran and rivaroxaban*, B.J. Haemat. 2013; 163: 160–167.
3. Bernthrop E., Spotts G., Patrone L., *Advancing personalized care in haemophilia 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.
4. Blatt P.M., Lundblad R.L., Kingdon H.S. i wsp., *Thrombogenic materials in prothrombin complex concentrates*, Ann. Intern. Med. 1974; 81: 766–770.
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. 28. Bręborowicz G.H., *Ciąża wysokiego ryzyka*, Ośrodek Wydawnictw Naukowych. Poznań: 511–530.
7. 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).
8. 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.
9. 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: 42–6.
10. EscuriolaEttingshausen C., Kreuz W., *Recombinant vs. plasma-derived products, especially those with intact vWF, regarding inhibitor development*, Haemophilia 2006; 12: 102–106.
11. Fries D., Innerhofer P., Schobersberger ., *Time for changing coagulation management in trauma-related massive bleeding*, Curr. Opin. Anesthesiol. 2009; 22: 267–274.
12. Riess H.B., Meier-Hellmann A., Motsch J. i wsp., *Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation*, Thrombosis Research 2007; 121: 9–16.
13. Grigeri A., Ewenstein B., Reininger A., *The burden of bleeding in haemophilia: is one bleed too many?*, Haemophilia 2014: 1–5
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Herzog R.W., *Plasma-derived and recombinant FVIII*, Blood 2009; 114: 753–754.

18. 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.
19. Josic D., Hoffer L., Buchacher A., Frenzel W. i wsp., *Manufacturing of a prothrombin complex concentrate aiming at low thrombogenicity*, Thrombosis Research 2000; 100: 433–441.
20. Jureczko L., Kołacz M., Trzebicki J. i wsp., *Perioperative use of recombinant activated factor VII In liver transplantation*, Ann. Transplant. 2003; 8: 40–42.
21. Kaliciński P., Markiewicz M., Kamiński A. i wsp., *Single pretransplant bolus of recombinant activated factor VII ameliorates influence of risk factors for blood loss during orthotopic liver transplantation*, Pediatr. Transplantation 2005; 9: 299–304.
22. 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.
23. 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, Switzerland, July 11, 2007.
24. Korsak J., Łętowska M., *Transfuzjologia kliniczna*, A-medicapress 2009.
25. Levy H.J., Szlam F., Tanaka K.A. i wsp., *Fibrinogen and Hemostasis: A Primary Hemostatic Target for the Management of Acquired Bleeding*, Anesthesia Analgesia 2012; 114: 261–274.
26. 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.
27. 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.
28. Lusher J.M., Arkin S., Abildgaard C.F. i wsp., *Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy and development of inhibitors*, Cogenate Previously Untreated Patients Study Group. N. Engl. J. Med. 1993; 328: 453–459.
29. Lutze G., Heim M., *Coagulation analysis tests of PPSB concentrates: Content of coagulation activation markers*, Haemostasiologie 2004; 24: 27.
30. MacDonald N., Scott J.W., McCommbie N. i wsp., *Transfusion and risk of infection in Canada: Update 2006*, Can. J. Infect. Med. Microbiol. 2006; 17.
31. Majeed A., Schulman S., *Bleeding and antidotes in new oral anticoagulants*, Best Pract. Res.Hemat. 2013; 26: 191–202.
32. 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.
33. Mannucci P.M., *Hemophilia; treatment options in twenty-first century*, J. Thromb. Haemost. 2003; 1: 1349–1355.
34. 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.

35. Mauser-Bunschoten E.P., Niewenhuis H.K., Roosendaal G., van den Berg HM., *Low-dose immune tolerance induction in haemophilia A patients with inhibitors*, Blood 1995; 86: 983–988.
36. Mayer S.A., Brun N.C., Begtrup K. i wsp., *Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage*, N. Engl. J. Med. 2005; 352: 785.
37. Mayzner-Zawadzka E., Wordliczek J., Wujtewicz M. i wsp., *Wytyczne postępowania dotyczące stosowania ludzkiego rekombinowanego czynnika VII (NovoSeven®, Novo Nordisk A/S), w postępowaniu terapeutycznym u chorych z zagrażającym życiu krwawieniem z przyczyn urazowych i/lub okołooperacyjnych*, 2002.
38. Mital A., Łętowska M., Chojnowski K. i wsp., *Polskie zalecenia dotyczące leczenia antagonistami witaminy K*, J. Transf. ed. 2013; 6: 41–47.
39. Pollack Ch. V., *Managing Bleeding in Anticoagulated Patients in The Emergency Care Setting*, J. Emerg. Med. 2013; 3: 467–477.
40. Pruszcak 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.
41. 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.
42. Ratajczak J., Łazowski T., Nowacka E., *Koncentrat zespołu czynników Protrombiny (PCC) jest skuteczny w sytuacji wymagającej niezwłocznego zniesienia efektu przeciwkrzepliwego doustnych antagonistów witaminy K*, Sepsis 2012; 5: 165–169.
43. Riess H.B., Meier-Hellmann A., Motsch J. i wsp., *Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation*, Thrombosis Research 2007; 121: 9–16.
44. Rybicki Z., *Intensywna terapia dorosłych*, 2010: 404–437.
45. Sadeghi N., Kahn D., Sayed D., *Compositional Differences in Commercially Available Prothrombin Complex Concentrates*, Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2014; 20: 256–269.
46. Santagostino E., Mannucci P.M., i wsp., *Guidelines on replacement therapy for haemophilia and inherited coagulation disorders in Italy*, Haemophilia 2000; 6: 1–10.
47. Schulman S., Kearon C., *Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients*, J. Thromb. Haemost. 2005; 3(4): 692–694.
48. Sobieszczyk S., Breborowicz G.H., Platicanov V. i wsp., *Recombinant factor VIIa in the management of postpartum Leeds: an audit of clinical use*, Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2006; 85: 1239–1247.
49. Sorensen B., Bevan D., *A critical evaluation of cryoprecipitate for replacement of fibrinogen*, Brith J Hematol. 2010; 149: 834–843.
50. 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.
51. Tazaroute K., Riou B., Tremey 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.

52. Tomkowski W.Z., *Nowo zarejestrowane leki przeciwkrzepliwe: rywaroksaban i dabigatran*, Hematologia 2010; 1: 151–156.
53. Young G., Shafer F.E., Rojas P. i wsp., *Single 270µg/kg dose rVIIa vs standard 90 µg/kg dose rVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: a randomized comparison*, Haemophilia 2008; 14: 287.
54. White G.C., Roberts H.R., Kingdon H.S., Lundblad R.L., *Prothrombin complex concentrates: Potentially thrombogenic materials and clues to the mechanism of thrombosis in vivo*, Blood 1977; 49: 159–170.
55. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp., *Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część pierwsza: Zasady postępowania w hemofilii A i B*, Acta Haematol. Pol. 2008; 39: 537–564.
56. Indyga 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.
57. Windyga J., Grabarczyk P., Stefańska E. i wsp., *Częstość zakażeń HCV, HBV HIV u chorych na ciężką hemofilię w Polsce porównanie chorych urodzonych przed i po 1991 roku*, Przegl. Epidemiol. 2008; 62: 415–423.
58. 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.
59. van Velzen AS., Marjolein P., Van der Born JG., *Effect of von Willebrand factor on inhibitor eradication in patients with severe haemophilia A: a systematic review*, Brith. J. Haematol. 2014; 166: 484–495.
60. Zawilska K., *Nowe leki przeciwkrzepliwe 2011*, Acta Haemat. Pol. 2011; 42: 395–400.
61. 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.
62. Zubkiewicz M., Chojnowski K., *Rekombinowany aktywny czynnik VII (rVIIa) – właściwości farmakologiczne i zastosowanie kliniczne*, Hemostaza Express 2008; 2.
63. Zwick Y., *Haemophilia – vWF in preventing FVIII inhibitors. When science meets clinical experience*. Thrombosis and Haemostasis, A symposium at the XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Geneva, Switzerland, July 11, 2007.

9. Preparaty immunoglobulin

9.1. Mechanizmy działania immunoglobulin

W leczeniu stosuje się standardowe immunoglobuliny dożylnie (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 anty-idiotypowe 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 w leczeniu 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 oraz hamowanie adhezji i apoptozy komórek (48, 68, 80). IVIG hamują także syntezę endogennych immunoglobulin, różnicowanie limfocytów B oraz przyspieszają katabolizm przeciwciał (48). Innym mechanizmem immunomodulacji jest blokowanie receptora Fc zapobiegające komórkowej cytotoksyczności, 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). Przypuszczalne mechanizmy działania dożylnych immunoglobulin zostały przedstawione w tabeli 9–1.

Tabela 9–1. Przypuszczalne mechanizmy działania IVIG

Działanie przeciwzapalne:
<ul style="list-style-type: none"> • modulacja ekspresji i funkcji receptora Rcy Rc, • 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 anty-idiotypowych z antygenami związanymi z błoną komórkową limfocytów B.
Działanie immunomodulacyjne
<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 9–2.

Tabela 9–2. 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	GvHD	kontrola komórek B i T oraz produkcji cytokin
Limfocyty B	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-Barre • choroby neurologiczne 	<ul style="list-style-type: none"> • neutralizacja patologicznych przeciwciał • modulacja receptora Fc
FcR – komplement	choroby dermatologiczne	neutralizacja zależnego od komplementu niszczenia tkanek

9.2. Rodzaje preparatów, dawki i charakterystyka

Przeciwzapalne i immunomodulacyjne działanie immunoglobulin zależy od stężenia IgG. Wszystkie dostępne preparaty zawierają 90–98% immunoglobulin G z podklasami oraz różne stężenia IgA i IgM. W składzie preparatów znajdują się również różne stężenia cytokin typu $T_H 2$ i ich antagonistów, albumina oraz jony sodu (15). Immunoglobuliny zawierają stabilizatory, takie jak: glicyna,

L-prolina i L-izoleucyna oraz cukry, np. glukoza, maltoza, sacharoza lub 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 9–3.

Tabela 9–3. Charakterystyka wybranych preparatów IVIG

Rodzaj IVIG	Postać	Stężenie IgG (%)	Osmolarność mOsmol/L	Stężenie cukrów	Stężenie jonów Na ⁺	pH	Stężenie IgA
Flebo-gamma	płynna	≥97	240–350	5% D-sorbitol	<3,2 mEq	5,0–6,0	< 50 µg/ml
Intratect	płynna	≥96	300	brak glicyna jako stabilizator	<10 mmol/l	brak danych	≥2000µg/ml
Kiovig	płynna	≥98	brak danych	brak glicyna jako stabilizator	brak danych	4,6–5,1	140 µg/ml
Octagam 10%	płynna	≥96	≥240	maltoza 90 mg/ml	≤30 mmol/l	4,5–5,0	≤400 µg/ml
Sandoglobulina	лиофилизowana	≥96	433	sacharoza 99,7 g/l	3,6 g/l	brak danych	100 µg/ml

Skład preparatów immunoglobulin determinuje zarówno ich skuteczność terapeutyczną, jak i występowanie działań niepożądanych (58). Istotną w stosowaniu IVIG jest informacja, że immunoglobulina G może wywoływać efekt prozapalny i przeciwzapalny w zależności od jej stężenia (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 związana jest z niewielką liczbą cząsteczek IgG, które wiążą kwas sialowy z glikanami fragmentu Fc (19).

Immunoglobuliny mogą być podawane drogą dożylną i podskórną.

- Immunoglobulina dożylna jest w postaci płynnej lub liofilizowanej. Zaletą tej formy immunoglobuliny jest możliwość: 1) jednorazowego podania wysokich dawek, 2) szybkiego uzyskania wysokiego stężenia IgG w krwi oraz 3)

nie dochodzi do gromadzenia się immunoglobuliny w tkankach i miejscowej proteolizy. Dawki immunoglobuliny dożyłnej stosowane w chorobach neurologicznych zwykle wynoszą 0,2–0,4 g/kg mc./dzień podawanych przez 3–5 dni.

- Immunoglobuliny podawane podskórnie 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./tydzień (84).

9.3. Wskazania do leczenia immunoglobulinami

9.3.1. Pierwotne zespoły niedoboru immunoglobulin

Pierwotne zespoły niedoboru immunoglobulin dotyczą czterech podstawowych mechanizmów immunologicznych:

- zaburzenia układu dopełniacza – mogą one dotyczyć 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).

Przeprowadzona retrospektywna analiza stosowania immunoglobulin wykazała, że u dzieci liczba i ciężkość zakażeń korelowała 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 tych chorych (10, 32, 43). Z kolei, wyniki badania przeprowadzonego na małej grupie chorych z zespołem Wiskott-Aldricha wskazują, że stosowanie dożylnych IVIG zmniejsza ryzyko zakażeń i zwiększa liczbę krwinek płytkowych (57). Przy czym leczenie substytucyjne IVIG wskazane jest jedynie w wybranych przypadkach, tj. nawrotowego poważnego zakażenia i rozpoznanego niewystarczającego tworzenia się przeciwciał po szczepieniu. Preparaty immunoglobulin

są wskazane u chorych ze znacznie obniżonym stężeniem IgG, i towarzyszącym obniżeniem stężenia IgA i/lub IgM oraz z 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 dwa 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.

Zalecenia dotyczące przetaczania immunoglobulin w pierwotnych zespołach niedoboru

Zalecenie	Siła dowodu
Pierwotne zespoły niedoboru immunoglobulin, którym towarzyszy niedobór przeciwciał i podwyższenie ryzyka zakażeń	2 B

9.3.2. Choroba Kawasaki

Choroba Kawasaki (zespół śluzówkowo-skórno-węzłowy) jest jedną z postaci zapalenia naczyń i występuje u niemowląt i dzieci. U 25% chorych procesem chorobowym objęte są naczynia wieńcowe, co prowadzi do zawału, tętniaków i nagłej śmierci. Stosowanie IVIG w celu zahamowania procesu chorobowego zostało udowodnione 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 po ustaleniu rozpoznania w połączeniu z wysoką dawką kwasu acetylosalicylowego. Wielu chorych 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.

Zalecenia dotyczące przetaczania immunoglobulin w chorobie Kawasaki

Zalecenie	Siła dowodu
Stosowanie wysokich dawek immunoglobuliny dożylnej w połączeniu z ASA jest leczeniem z wyboru.	1 A

Dawka: 0,2–0,4 g/kg mc. przez 2–5 dni lub 2,0 g/kg mc. w jednej dawce.

9.3.3. Małopłytkowość autoimmunizacyjna

Małopłytkowość autoimmunizacyjna (ITP – Immune Thrombocytopenic Purpura) 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 około 80% dzieci ITP jest chorobą samo ograniczającą 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 anty-RhD, glikokortykosteroidów lub rituximabu (stosowany poza rejestracyjnie „off label”). Dożylna immunoglobulina zaleca się stosować w przypadku poważnych krwawień lub u dzieci poddawanych zabiegom chirurgicznym z ryzykiem krwawienia (41, 46, 87).

Zalecenia dotyczące przetaczania immunoglobulin w małopłytkowości autoimmunizacyjnej dzieci

Zalecenie	Siła dowodu
IVIG należy podawać dzieciom z ITP w przypadku krwawień zagrażających życiu i przed zabiegiem chirurgicznym z ryzykiem krwawienia	1 A

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 anty-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. W przypadkach, gdy terapia jest nieskuteczna, wskazane jest przetoczenie IVIG (40).

Zalecenia dotyczące przetaczania immunoglobulin w małopłytkowości autoimmunizacyjnej dorosłych

Zalecenie	Siła dowodu
Chorzy z małopłytkowością autoimmunizacyjną przed inwazyjnymi zabiegami diagnostycznymi lub chirurgicznymi	1 A

Dawka: 0,8–1 g/kg mc. pierwszego dnia i powtórzona przez kolejne 3 dni lub w dawce 0,4 g/kg mc. przez 2–5 dni.

9.3.4. Poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa

Poprzetoczeniowa skaza małopłytkowa (PTP – Post Transfusion Purpura) występuje głównie po przetoczeniu krwinek czerwonych u kobiet w okresie ciąży. Często PTP ujawnia się po zabiegu operacyjnym. Liczba krwinek płytkowych obniża się u około 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: 1) terapii różnymi lekami, lub stosowanej w krótkich odstępach czasu; 2) powolnych efektów leczenia; 3) możliwej samoistnej remisji (2, 95).

W kilku opisach przypadków wskazano, że skojarzenie leczenia glikokortykosteroidami z wysokimi dawkami immunoglobulin dożylnych było skutecznym postępowaniem (2, 6, 51). Badań kontrolowanych nie przeprowadzono. Jest chorobą potencjalnie zagrażającą życiu. IVIG są zalecane przy ciężkiej skazie krwotocznej.

Leczeniem alternatywnym jest podawanie glikokortykosteroidów i stosowanie leczniczej wymiany osocza.

Zalecenia dotyczące przetaczania immunoglobulin w poprzetoczeniowej skazie małopłytkowej

Zalecenie	Siła dowodu
IVIG są zalecane u chorych z poprzetoczeniową skazą małopłytkową i krwawieniami	2 C

Dawka: immunoglobuliny dożylnie w dawce 1 g/kg mc. przez dwa kolejne dni lub 0,4 g/kg mc. codziennie przez 5 kolejnych dni.

9.3.5. Wtórne zespoły niedoboru immunologicznego u chorych z chłoniakami i szpiczakiem leczonych lekami immunosupresyjnymi oraz po ałotransplantacji 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 lub 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 chorych powinna trwać przynajmniej rok i jeżeli liczba zakażeń i pobytów w szpitalu nie uległa 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.	1 A
Chorym z przewlekłą immunosupresją, po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych oraz u chorych z nowotworami złośliwymi, u których występuje wtórny niedobór odporności należy podawać IVIG w celu profilaktyki zakażeń.	1 C

Dawka: stosuje się 0,2–0,4 g/kg mc. w odstępach 3–4 tygodni 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 prawidłowym stężeniem IgG, aby złagodzić jej objawy (92, 93). Dwie duże metaanalizy wskazują na skuteczność IVIG w zapobieganiu zakażeniom w następstwie przeszczepienia szpiku kostnego (4, 44). Brakuje natomiast kontrolowanych badań, które wskazywałyby na skuteczność leczenia IVIG zakażeń cytomegalowirusem (CMV). Standardem jest leczenie gancykloviem.

9.3.6. Zespół Guillaina-Barre

Racjonalnym uzasadnieniem do stosowania IVIG w leczeniu zespołu Guillaina-Barre (GBS – Guillain-Barre Syndrom) jest jego autoimmunizacyjna etiologia. Skuteczność immunoglobulin zależy od ich współzawodniczenia z syntezą przeciwciał przeciw neuronom i hamowaniu uwalniania mediatorów reakcji zapalnej oraz procesu uszkodzania nerwów. Przed zastosowaniem immunoglobulin dożylnych 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 Meche 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, 67). 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, 66).

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, 90).

Zalecenia dotyczące przetaczania immunoglobulin w zespole Guillaina-Barre

Zalecenia	Siła dowodu
Chorzy z zespołem Guillaina-Barre jako leczenie z wyboru.	1 A
Nie zaleca się stosowania IVIG po wymianie osocza.	1 B
U dzieci z zespołem Guillaina-Barre stosowanie IVIG zalecane jest jako leczenie z wyboru.	1 C

Dawka: 0,4 g/kg mc. przez 5 dni.

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).

9.3.7. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna

Za zmiany chorobowe w przewlekłej zapalnej polineuropatii demielinizacyjnej (CIDP – Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy) 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 niepełnosprawności (77). Leczenie przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii immunoglobulinami dożylnymi należy rozważyć u chorych 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 immunoglobuliny	1 A
U chorych z CIDP, którzy wykazują oporność wobec leczenia glikokortykosteroidami, leczenie IVIG powinno być stosowane jako leczenie przewlekłe	2 A

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 lecznicze wymiany osocza. Wybór metody leczniczej zależy od indywidualnych cech klinicznych chorego.

9.3.8. Wieloogniskowa neuropatia ruchowa

Stosowanie IVIG w wieloogniskowej neuropatii ruchowej (MMN – Multifocal Motor Neuropathy) ma wyraźny wpływ na objawy kliniczne. Wykazano, że większą skuteczność IVIG uzyskuje się u chorych z wysokim mianem przeciwciał przeciw gangliozydowi GM₁ i pełnym blokiem przewodzenia (7). Skuteczność IVIG w wieloogniskowej neuropatii ruchowej potwierdzono w 4 randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych, w których uczestniczyło 45 chorych (77).

Około 80% leczonych chorych odpowiada na leczenie IVIG, u około 1/3 chorych uzyskuje się remisję trwającą >12 miesięcy po jednym kursie terapii (53, 76). 50% leczonych chorych z MMN wymaga kolejnych przetoczeń IVIG, a u niektórych konieczne jest leczenie immunosupresyjne (54, 77).

Zalecenia dotyczące przetaczania immunoglobulin w wieloogniskowej neuropatii ruchowej

Zalecenie	Siła dowodu
Chorzy z wieloogniskową neuropatią ruchową powinni otrzymywać IVIG na początku leczenia	1 A

Dawka: zalecana 0,4 g/kg mc./dzień przez 5 kolejnych dni.

9.3.9. Miastenia

Zaburzenie transmisji nerwowo-mięśniowej – podstawowy objaw miastenii – jest spowodowane przeciwciałami skierowanymi przeciwko receptorowi acetylocholino lub, w mniejszej liczbie przypadków, przeciwko specyficznej dla mięśni kinazie tyrozynowej (66). Pierwsze randomizowane, kontrolowane badanie sku-

teczności i tolerancji IVIG oraz leczniczej wymiany osocza opublikował Gajdos i wsp., stwierdzając podobny wpływ metod leczniczych na poprawę stanu zdrowia chorych (38). 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 z powodu poprawy u chorych z ciężką postacią miastonii (38, 96).

Aktualne zalecenia opracowane przez EFNS (European Federation of Neurological Societies) i dwa aktualne przeglądy Cochrane konkludują, że IVIG są zalecane w krótkookresowym leczeniu ostrych oraz ciężkich przypadków miastonii (36, 39). Skuteczność IVIG jest podobna do skuteczności wymiany osocza.

Zalecenia dotyczące przetaczania immunoglobulin w miastonii

Zalecenie	Siła dowodu
Zaleca się stosowanie IVIG w leczeniu kryzy miastenicznej i w celu uzyskania poprawy w miastonii o ciężkim przebiegu	1 A

Wysokie dawki dożylnych immunoglobulin są także stosowane w przygotowaniu chorego do tymektomii. Brakuje jednak kontrolowanych badań potwierdzających to postępowanie (3).

Dawka: zalecane stosowanie immunoglobuliny dożylniej – 0,4 g/kg mc./dzień przez kolejne 5 dni.

9.3.10. Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona

Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona (LEMS – Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome) jest chorobą części presynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego o podłożu autoimmunologicznym. Spowodowany jest obecnością przeciwciał klasy IgG skierowanych przeciwko napięciowo zależnym kanałom wapniowym (VGCC – Voltage-gated Calcium Channels). 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, nie odpowiadającym na leczenie standardowe, należy stosować wysokie dawki immunoglobulin dożylnych.

Zalecenia 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 zastosować	2 A

Dawka: zalecane stosowanie immunoglobulin – 0,4 g/kg mc./ dzień przez kolejne 5 dni.

9.3.11. 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 i zamknięciu światła naczyń przez zakrzepy fibrynowe (20).

Opublikowane wyniki badań pochodzą z jednego randomizowanego badania kontrolowanego porównującego skuteczność leczenia IVIG z prednisonem u 15 chorych trwającym 3 miesiące. Stan neurologiczny chorych 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 także 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 prednisonu. IVIG mogą być zalecane w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi, w celu obniżenia dawki podtrzymującej.

Zalecenia 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	2 B

9.3.12. Zespół sztywnej osoby

Jedno zrandomizowane badanie przeprowadzone w zespole sztywnej osoby (SPS – Stiff Person Syndrome) 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 winno być przeprowadzone tylko w przypadku, gdy zwykle stosowane leczenie, tzn. glikokortykosteroidy, lecznicze wymiany osocza i leczenie objawowe nie są skuteczne.

9.3.13. 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 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 rozważać w przypadkach neuropatii z obecnością IgM przebiegających ze znaczną niesprawnością lub gwałtownym pogorszeniem stanu chorego (33, 36).

Zalecenia dotyczące przetwarzania 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	2 B

9.3.14. Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (SM – Sclerosis Multiple) 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 wieloośrodkowe badanie PRIVIG (Prevention of Relapse with Intravenous Immunoglobulin) zaprojektowane w celu ustalenia optymalnej dawki IVIG nie potwierdziło jednak ich skuteczności (36). Kolejne badania wykazały, że podanie IVIG zmniejsza prawdopodobieństwo progresji oraz zmniejsza liczbę i objętość zmian w obrazach T2-zależnych rezonansu magnetycznego w porównaniu z grupą placebo (82). Gray i wsp. 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 postępujące SM wykazali wydłużenie czasu braku progresji w grupie chorych z pierwotnie postępującą postacią (41).

Podawanie IVIG zalecane jest jako leczenie drugiej linii w nawracająco-zwalniającej postaci choroby, w przypadku gdy inna terapia nie może być stosowana, np. reakcje niepożądane wywołane stosowanymi lekami, współistniejące choroby lub ciąża. Nie powinno się stosować immunoglobulin dożylnych jako leczenia uzupełniającego metyloprednizolonem w postaci wtórnie postępującej SM oraz w leczeniu rzutów choroby.

Zalecenia 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	2 B

9.3.15. Ciężkie zakażenia bakteryjne i wstrząs septyczny

Dożylnie 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 lipopolisacharoidowi – LPS), poprawę zdolności opsonizujących, zapobieganie niespecyficzej aktywacji układu dopełniacza i działaniu protekcyjnym związanym z uwolnieniem z wnętrza bakterii toksyn. Przetoczenie immunoglobulin uzupełnia ich obniżone stężenie, do którego może dojść na skutek katabolizmu, który obejmuje w pierwszym rzędzie wysokostrukturalne białka. Na początku lat 90. opublikowano prace, z których wynikało, że immunoglobuliny wywierają korzystny wpływ w leczeniu ciężkich zakażeń. W przypadku immunoglobuliny G stosowanej w dawce 0,4 g/kg w trzech dawkach uzyskano statystycznie istotne 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 ciężkich 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 a następnie 11 dawek po 100 mg co 6 godz. Śmiertelność 28 dniowa była porównywalna i wynosiła 26,2% w grupie leczonej, 28,2% w grupie kontrolnej, a 60 dniowa analogicznie 17,1% vs 16,7%. Również nie różniła się w podgrupie we wstrząsie septycznym 51,9% vs 54,8% (61). Podobne wyniki uzyskano u 653 chorych z ciężkim zakażeniem, którym w grupie leczonej stosowano preparat zawierający immunoglobulinę G w dawce

600 mg/kg i 300 mg/kg 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 w okresie od 1981 roku do 2006 roku dotyczy 2002 chorych dorosłych i dzieci z ciężkim zakażeniem, u których w leczeniu stosowano immunoglobulinę. Wynika z niej, że relatywne obniżenie ryzyka zgonu dla dorosłych wynosiło 15%, a dzieci 34%. Zauważono, że szczególnie korzystny wpływ miały preparaty zawierające IgA i IgM. W konkluzji autorzy opracowania stwierdzają, 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, średnio 0,92 g/kg, ale najlepsze wyniki łączyły się z dawkowaniem powyżej 1 g/kg. Stwierdzono korzystny wpływ immunoglobuliny na obniżenie śmiertelności [OR 0,65 $p < 0,0005$] (52). Jednak ze względu na heterogenność analizowanego materiału, jeśli chodzi o sposób przeprowadzania badania wyniki interpretować należy z dużą ostrożnością. Bardziej przekonujące wyniki dotyczące korzystnego wpływu immunoglobulin na leczenie dotyczyły zakażeń G dodatnich wywołanych przez paciorkowce i gronkowce. 3,6 raza zmniejszyła się 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 w tych, w których produkowana jest w dużych ilościach leukocydyna Pantón-Valentín powodująca martwicę tkanek płuc oraz w ciężkich nawracających zakażeniach wywołanych przez *C. difficile*, o ile terapie standardowe nie odnoszą należytego skutku (62).

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 jedynie sugerują rozważenie terapii z użyciem immunoglobulin w ciężkiej posocznicy u dzieci, bowiem w randomizowanym badaniu obejmującym 100 dzieci w posocznicy wykazano, że terapia z użyciem immunoglobulin przyczyniła się do zmniejszenia ryzyka zgonu i mniejszej liczby towarzyszących powikłań, w tym głównie zespołu DIC (35).

Zalecenia 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	2 C

9.4. 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 (50, 81). Są to reakcje alergiczne związane z przetoczeniem mikroagregatów immunoglobulin, cząsteczek kompleksów antygen-przeciwciała, 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 cyklach. 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. Premedykację tymi lekami należy stosować przed każdym kolejnym przetoczeniem.

W przypadku stosowania dużych dawek IVIG u chorych z hipogammaglobulinemią może wystąpić wstrząs anafilaktyczny. Dotyczy to zwłaszcza chorych z niedoborem IgA oraz osób, u których potwierdzono obecność przeciwciał anty-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 anty-RhD w preparatach.

Podczas leczenia chorych dużymi dawkami IVIG możliwe są również reakcje nefrologiczne w postaci zespołu nerczycowego ze zwiększonym stężeniem kreatyniny w surowicy krwi oraz powikłania kardiologiczne objawiające się niewydolno-

ścią serca (49, 54). Są one 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 objawem jest silny ból głowy, sztywność karku oraz pleocytoza w płynie mózgowo-rdzeniowym (50, 81). Zapalenie to, opisane u 11% chorych 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 na przetoczenia 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-Barre (8).

9.5. Stosowanie immunoglobuliny G anty-RhD

Immunoglobulinę IgG anty-RhD stosuje się w profilaktyce konfliktu RhD. Profilaktyka konfliktu RhD 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 czerwono krwinkowego),
- stosowanie jedynie sprzętu jednorazowego do wstrzyknięć,
- ograniczenie do niezbędnego minimum kontaktów z krwią obcą (czynności medyczne i pozamedyczne).

Profilaktyka swoista – podanie domięśniowo adekwatnej dawki immunoglobuliny anty-RhD (14, 73).

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:
 - 2.1. Po urodzeniu dziecka Rh dodatniego:
 - 2.1.1. 150 µg – jeżeli poród był fizjologiczny,
 - 2.1.2. 300 µg – jeżeli poród był patologiczny (np. cięcie cesarskie, ręczne wydobywanie łożyska, poród martwego płodu) lub poród mnogi.
 - 2.2. Po poronieniu samoistnym lub przerwaniu ciąży, inwazyjnej diagnostyce prenatalnej, usunięciu ciąży pozamaciczej oraz w przypadku zagrażającego porodu przedwczesnego z krwawieniem z dróg rodnych:
 - 2.2.1. 50 µg – do 12 tygodnia ciąży,
 - 2.2.2. 150 µg – po 12 tygodniu ciąży.
3. Przed podaniem immunoglobuliny anty-RhD należy wykonać następujące badania kwalifikacyjne:
 - 3.1. U ciężarnej i po poronieniu:
 - 3.1.1. Określenie grupy krwi ABO i Rh D (jeśli brak wyniku).
 - 3.1.2. Badanie na obecność przeciwciał odpornościowych do krwinek czerwonych (nie wykonuje się badania, jeśli kobieta miała podaną immunoglobulinę anty-RhD w aktualnej ciąży).
 - 3.2. Po porodzie:
 - 3.2.1. U matki określenie grupy krwi ABO i RhD (jeśli brak wyniku).
 - 3.2.2. 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).
 - 3.2.3. We krwi dziecka (może być krew pępowinowa) oznaczenie antygenu 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, 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 (93).

Piśmiennictwo

1. Ammann A.J., Ashan 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: S9–56.
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 globulin 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., Wohhe 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-Barre 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 PJ., 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., Dicabo 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., *Randomised 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. Cherin 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 randomised 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.
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. Derenberg J., Ihendyane N., Sjokin 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., Hampt W.F., Kloss T.M. i wsp., *A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barre syndrome*, Eur. Neurol. 2001; 46: 107–109.
29. Dominion L., Diogin 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., Braunagan T.H. i wsp., *Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions. Report of the AANEM ad HOC Committee*, 3rd Muscle Nerve 2009; 40: 890–900.
31. van Doorn P.A., Kitwaard K., Walgaard C., *IVIG treatment and prognosis in the Guillain-Barre Syndrome*, J. Clin. Immun. 2010; 30: S74–S78.
32. Durongpisitkul K., Gumraj 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 version), J. Peripher. Nerv. Syst. 2010; 5: 185–195.
34. EFNS/PNS on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, J. Peripher. Nerv. Syst. 2010; 15: 1–9.
35. El Nawawy A., EL-Kinany M., 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 quidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of inavenous 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/MRI Research Group. *Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis a dose-finding trial*, Neurology 2008; 71: 265–271.
38. Gajdos P., Chavret 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., Raslcob G.E. i wsp., *Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice quideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology*, www.hematology.org/policy/quidelines/idiopathic.cfm.
41. Godeau B., Chevret S., Varet B. i wsp., *Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral predisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomized, multicentre trial*, Lancet 2002; 359: 23–29.
42. Gottshein R., Cooke R.W., *Systemic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn*, Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. 2003; 88: F6–10.
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-Trentiger I., Henter J.I., Elinder G., *Randomized study of IVIG and high-dose dexamethasone therapy for children with chronic idiopathic thrombocytopenia purpura*, J. Pediatr. Oncol. 2003; 25: 139–144.
47. Hughes R.A., Swan A.V., van Doorn P.A., *Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome*, Cochrane Database Syst. Rev. 2010; 6: CD003280.
48. Klos 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., Möntning J.S., *Intravenous immunoglobulin in the treatment of child-haad Guillain-Barre syndrome*, Pediatrics 2005; 116: 8–14.

50. Korsak J., Zalewska B., Orłowska E. i wsp., *Zastosowanie dużych dawek immunoglobulin dożylnych w chorobach neurologicznych*, Pol. Merk. Lek. 2005; 109: 98.
51. Kreyman G.K., de Meer G., Nierhaus A., i wsp., *Use of polyclonal immunoglobulins in adjunctive therapy for sepsis or septic shock*, Crit. Care Med. 2007; 35: 2677–2887.
52. Kumar R., Ghali A., Ekalok'ans A.W. i wsp., *Post trasfusion purpura: case report*, Ann. Hematol. 2001; 80: 488–491.
53. Lanpland K.B., Krikpatrick A.W., Delaney A., *Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically adults: A systematic review and meta-analysis*, Crit. Care Med. 2007; 35: 2686–2692.
54. Leger 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., Neron S., *Therapeutic intravenous immunoglobulins*, Immunol. 2005; 42: 839.
56. Liese J.G., Wintergerst V., Tympner K.D., Belokradsky B.H., *High-vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of x-lined agammaglobulinemia*, Am. J. Dis. Child. 1992; 146: 335–339.
57. Litzman J., Javes A., Haun I. i wsp., *Intravenous immunoglobulin, splenectomy, and antibiotic prophylaxis in Wishott-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 Meche F.G.A., Smits P.I.M., The Deutsch Guillain-Barre Study Group, *A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre Syndrome*, N. Eng. J. Med. 1992; 326: 1123–1129.
61. Mentrich M., Fehnle K., Ostermann H. i wsp., *IgMA 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., Hamagucki K., Hattori T. i wsp., *A randomized controlled trial comparing intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in Guillain-Barre syndrome*, Neurol. Therap. 2001; 18: 69–81.
65. Oates-White head 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., Wolf G.I., Nations S. i wsp., *Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: aU.S. experience*, Muscle Nerve 2010; 41: 70–374.
67. *Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome*, Lancet 1997; 349: 225–230.

68. Prasad N.K., Papoff G., Zeuner A. i wsp., *Therapeutic preparations of normal poly-specific 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., Agrowal S. i wsp., *Clinical guidelines for immunoglobulin use*, IVIG Guideline Development Group of the IVIG Expert Working Group 2008.
70. Quartier P., Bustamante J., Sonal 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., Debre 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., Burnonf 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-Barre Syndrome Cooperative Group. Intravenous immune globulin in patients with Guillain-Barre 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., Wydanie Specjalne 2008: 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 at the efficacy of IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency. A randomized double-blind trial*, Int. Immunopharmacol. 2003; 3: 1325–1333.
77. van Schaik I.N., Winer J.B., de Haan R., Vermeulen M., *Intravenous immunoglobuline for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*, Cochrane Data base of Systematic Reviews 2004; 2: CD001797.
78. Shedel I., Dreickhansen U., Netwing B., i wsp., *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 immunoglobulin in autoimmune neurological diseases*, 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, 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-Barre Syndrome. *High – dose immunoglobulin therapy for Guillain-Barre 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-Barre Syndrome Study Group. *Plasmapheresis and acute Guillain-Barre Syndrome*, *Neurology* 1985; 35: 1096–1104.
89. Vedelera C.A., Antoinet J.C., Giometto B. i wsp., *Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of the EFNS Task Force*, *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 682–690.
90. Wang R., Feng A., Sun W., Wen Z., *Intravenous immunoglobulin in children with Guillain-Barre 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 matczynopłodowego w zakresie antygenu D z układu Rh obowiązujące od dnia 1 kwietnia 2013 roku*, wydane przez Krajowych Konsultantów w dziedzinach: położnictwa i ginekologii – prof.zw.dr hab.n. med. Stanisława Radowickiego oraz transfuzjologii klinicznej – dr hab. n med. Ryszarda Poglóda.
95. Ziman A., Klapper E., Peplowitz 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., Bril V., *IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis – a randomized controlled trial*, *Neurology* 2007; 68: 837–841.

10. Postępowanie alternatywne do alogenicznych przetoczeń krwi i jej składników

10.1. Autotransfuzje

Autotransfuzja jest to zabieg przetoczenia krwi lub jej składników, w którym chory jest jednocześnie dawcą i biorcą. W wybranych grupach chorych autotransfuzja może znamienne ograniczyć stosowanie krwi alogenicznej.

W praktyce klinicznej stosuje się następujące rodzaje autotransfuzji:

- przedoperacyjne pobranie krwi chorego (donacja przedoperacyjna),
- hemodilucja normowolemiczna,
- przetoczenie krwi własnej wyznaczynionej:
 - z pola operacyjnego (autotransfuzja śródoperacyjna),
 - z drenażu rany operacyjnej (autotransfuzja pooperacyjna).

Każda z wymienionych metod, w zależności od stanu klinicznego chorego, rodzaju zabiegu operacyjnego i jego metody, wiąże się z korzyściami i zagrożeniami (19)

Zostały one przedstawione w Tabeli 10–1.

Tabela 10–1. Korzyści i zagrożenia autotransfuzji (13)

Korzyści	Zagrożenia
1. Zapobieganie zakażeniom patogenami przenoszonymi przez krew 2. Zapobieganie aloimmunizacji krwinkami czerwonymi 3. Uzupełnienie zapasów krwi 4. Zabezpieczenie zgodnej serologicznie krwi dla chorych z obecnością aloprzeciwciał 5. Zapobieganie niepożądanym reakcjom poprzetoczeniowym	1. Istnieje ryzyko zakażenia bakteryjnego lub przeciążenia krążenia 2. Ryzyko błędu administracyjnego i przetoczenia krwi niezgodnej w układzie ABO 3. Konieczność zniszczenia krwi nieprzetoczonej 4. Istnieje 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 około 200 mg żelaza u chorego (1 ml krwinek czerwonych zawiera około 1 mg żelaza), wskaźnik hematokrytowy obniża się o 2–3%, a obserwowany jest wzrost retykulocytozy. U chorych z wysoką wartością

hematokrytu może nie występować wzmożona retikulocytoza stymulowana przez niedotlenienie. Retykulocytoza pojawia się dopiero po kolejnych pobraniach. Przy intensywnej stymulacji i wystarczających rezerwach żelaza, prawidłowy szpik kostny może zwiększyć wytwarzanie krwinek czerwonych 4–5-krotnie (29).

Bardzo korzystnym efektem, jaki wywołuje autotransfuzja jest rozcieńczenie upostaciowanych elementów krwi, zmiana lepkości i zmniejszenie agregacji płytek, prowadzące do usprawnienia przepływu przez mikrokrążenie. Ponadto, krzywa dysocjacji tlenu przesuwana się w prawo, co sprzyja poprawie dostępności tlenu dla tkanek (8).

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 ryzyka zakażenia, wprowadzenia nowych technik operacyjnych i przyjęcia restrykcyjnych zaleceń stosowania krwi i jej składników (5). 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 bez autotransfuzji (15).

10.1.1. Przedoperacyjne pobranie krwi chorego (autotransfuzja przedoperacyjna)

W kontrolowanych, randomizowanych badaniach Billote i wsp. wykazano, że autotransfuzje przedoperacyjne znacznie ograniczają zużycie krwi alogenicznej nawet w przypadku zabiegów operacyjnych przebiegających ze znacznym krwawieniem (3). Grupą badaną byli chorzy poddawani protezoplastyce stawu biodrowego, u których przed zabiegiem nie obserwowano niedokrwistości. Autotransfuzje przeprowadzano przy stężeniu hemoglobiny wyższej lub równej 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: 1) ostra utrata krwi (25% całkowitej objętości krwi); 2) tachykardia; 3) stężenie Hb < 7 g/dl u chorych, u których nie stwierdzono chorób serca i 4) stężenie Hb < 8 g/dl u chorych z towarzyszącymi chorobami układu krążenia. 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 zostało przetoczone, natomiast w grupie kontrolnej, którą stanowili chorzy bez pobierania krwi własnej, nie przetoczono żadnej jednostki krwi

alogenicznej (4). Powyższe badania wskazują na ujemną stronę autotransfuzji przedoperacyjnej (PAD – Preoperative Autologous Donation), mianowicie, że nieprzetoczona krew ulega zniszczeniu.

Zalecenia dotyczące przedoperacyjnego pobrania krwi

Wskazania	Siła dowodu
Przedoperacyjne pobranie krwi chorego (autotransfuzja przedoperacyjna) powinna być stosowana u chorych, u których prawdopodobieństwo konieczności przetoczenia składników krwi wynosi >90%	1 C

Chorymi kwalifikującymi się do autotransfuzji przedoperacyjnej (PAD – Preoperative Autologous Donation) 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 (14). W przeciwieństwie, wykonanie autotransfuzji przedoperacyjnej nie jest konieczne u chorych, u których przewiduje się niewielką utratę krwi w czasie zabiegu, np. histerektomia przezpochwowa (14).

W wyjątkowych sytuacjach autotransfuzja może być wykonana u chorych, 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 dziecka (13).

Autotransfuzja u osób w podeszłym wieku, z poważnymi chorobami układu krążenia, uważana jest zwykle za obciążoną dość dużym ryzykiem. Osoby te mogą być kwalifikowane do pobrania krwi własnej po przeprowadzeniu oceny układu krążenia i krążenia mózgowego.

Wykonywanie autotransfuzji u kobiet w ciąży jest rzadko 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 (13).

Generalnie czynnikiem decydującym w kwalifikacji chorego do autotransfuzji jest aktualny stan kliniczny. Bezwzględny przeciwwskazaniem są: 1) niskie stężenie hemoglobiny – poniżej 11 g/l; 2) aktywne zakażenie bakteryjne lub zagrożenie takimi zakażeniami, np. w przypadku otwartego skaleczenia lub rany przebitego w ciągu 24 godzin, zabiegu usunięcia zęba, cewnika założonego na stałe do pęcherza moczowego lub leczenia antybiotykami; 3) choroba serca przebiegająca z sinicą, siniczne wady serca, ciężkie zwężenie aorty, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze oraz zawał serca przebyty przed 6 miesiącami i 4) zaburzenia

neurologiczne w postaci niewydolności krążenia mózgowego, padaczki oraz guza mózgu (20).

Stwierdzenie u chorego kwalifikowanego do autotransfuzji markerów zakażenia chorobami przenoszonymi przez krew i jej składniki nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do przedoperacyjnego autologicznego pobrania krwi (13).

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 godz. przed planowanym zabiegiem (29). Objętość pobieranej krwi zależna jest od masy ciała chorego i w przypadku chorych 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 (29). 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 ($Ht < 36\%$) 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 (13). Przed przetoczeniem krwi własnej chorego należy dokładnie sprawdzić tożsamość biorcy i porównać jego dane z informacjami 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 (29).

10.1.2. Hemodilucja śródoperacyjna

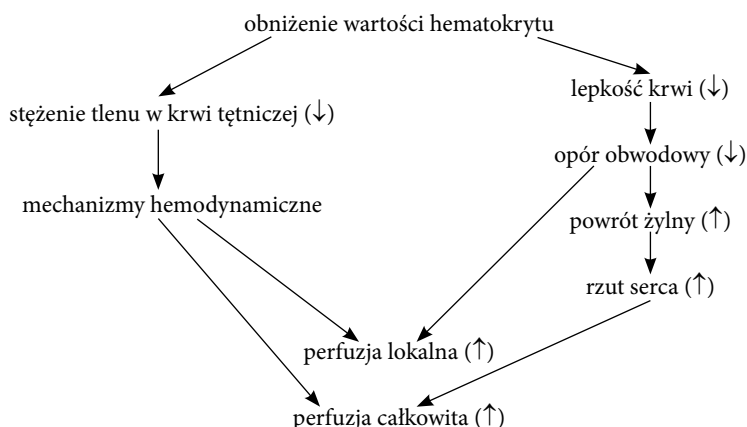
Hemodilucja normowolemiczna (ANH – Acute Normovolemic Hemodilution) jest metodą autotransfuzji polegającą na pobraniu krwi pełnej chorego przed rozpoczęciem zabiegu chirurgicznego z jednoczesnym wyrównaniem objętości krwi krążącej. Najczęściej stosowanymi płynami w hemodilucji są krystaloidy i roztwory koloidów (30).

Krew jest pobierana od chorego na ogół po zastosowaniu znieczulenia ogólnego w typowe pojemniki na krew. Choremu 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: 1) szacowanej objętości utraty krwi w czasie zabiegu chirurgicznego; 2) stężenia hemoglobiny i/lub wartości hematokrytu; 3) całkowitej objętości krwi chorego oraz 4) jego stanu klinicznego (40).

Szczególną zaletą hemodilucji normowolemicznej jest mniejsza utrata krwinek czerwonych, ponieważ chory traci śródoperacyjnie krew o niższym wskaźniku hematokrytowym (42). Przykład – teoretycznie śródoperacyjna utrata 2 litrów krwi u chorego 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 hemodilucji nie przeprowadzono, utrata krwinek czerwonych wyniosłaby ok. 700 ml przy docelowej wartości hematokrytu 20% (41). Matematyczne modele sugerują, że skuteczność hemodilucji ograniczająca utratę krwinek czerwonych jest znacząca wówczas, gdy wartość hematokrytu zostanie obniżona do 21% lub niżej (40, 42).

Pobranie krwi pełnej i wypełnienie łóżyska naczyniowego płynami zmniejsza stężenie tlenu w krwi tętniczej, ale uruchomienie hemodynamicznych mechanizmów wyrównawczych oraz zwiększenie wykorzystania tlenu powoduje, że ostra hemodilucja normowolemiczna jest zabiegiem bezpiecznym (13). 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% (34). Rycina 10–1 przedstawia mechanizm zwiększenia perfuzji w przypadku hemodilucji normowolemicznej.



Rycina 10–1. Hemodilucja normowolemiczna – mechanizm zwiększenia perfuzji

Hemodilucja 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 hemodilucji, aby osiągnąć zamierzoną wartość hematokrytu, można obliczyć posługując się następującym wzorem:

$$\text{Objętość pobranej krwi} = \text{TBV} \times \frac{\text{Ht}_0 - \text{Ht}_x}{\text{Ht}_0}$$

gdzie: TBV – (Total Blood Volume), całkowita objętość krwi krążącej; Ht_0 – wartość hematokrytu przed rozpoczęciem hemodilucji; Ht_x – zamierzona wartość hematokrytu po zakończeniu hemodilucji (22, 31)

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 osoczkowych czynników krzepnięcia oraz największej liczbie krwinek płytkowych (13).

Korzyści i ryzyko wynikające z zastosowania hemodilucji normowolemicznej przedstawiono w tabeli 10–2.

Tabela 10–2. Korzyści i ryzyko hemodilucji normowolemicznej

Korzyści hemodilucji normowolemicznej	Ryzyko hemodilucji normowolemicznej
<ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie lepkości krwi • zmniejszenie częstości powikłań zakrzepowo-zatorowych w okresie okołoperacyjnym • obniżenie bezwzględnej utraty krwinek czerwonych • zwrotne przetoczenie choremu płytek krwi i czynników krzepnięcia 	<ul style="list-style-type: none"> • zła tolerancja zbyt niskich wartości Hb z towarzyszącym niedotlenieniem tkanek • hiperwolemia spowodowana nadmiarem przetoczonych płynów uzupełniających objętość krwi

Chorych do zabiegu hemodilucji kwalifikuje się podobnie jak w przypadku donacji przedoperacyjnej, a kryteria, które powinni spełniać, obejmują: 1) prawdopodobieństwo przetoczenia przekraczające 10%; 2) spodziewaną znaczną utratę krwi całkowitej objętości krwi chorego (ok. 20%); 3) 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 (29).

Ostatnie badania częściowo kwestionują skuteczność hemodilucji normowolemicznej. Przeprowadzona przez Segalą i wsp. metaanaliza 42 badań stosowania tych zabiegów u chorych poddawanych operacjom kardiochirurgicznym i protezoplastyce stawu biodrowego wykazała nieznamienny wpływ hemodilucji na zmniejszenie ryzyka przetoczeń alogenicznych (32). Podobne wyniki uzyskano z badań przeprowadzonych u chorych, u których wykonano zabiegi protezopla-

styki stawu biodrowego i zabiegi gastroenterologiczne (2, 31). I chociaż autorzy podkreślają, że na wyniki mogła mieć wpływ obowiązująca praktyka transfuzjologiczna i zakres zabiegów chirurgicznych, to jednak stosowanie hemodilucji normowolemicznej nie powodowało ograniczenia strat krwinek czerwonych i zmniejszenia liczby przetoczeń alogenicznych (2, 31). Z kolei inne badania przeprowadzone przez Casati i wsp. u chorych poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym wykazały, że stosowanie ostrej hemodilucji normowolemicznej znacznie zmniejsza liczbę przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych (7). Autorzy konkludują, że zabiegi hemodilucji normowolemicznej stwarzają możliwość znacznej redukcji przetoczeń krwi alogenicznej w tej grupie chorych chirurgicznych (7). Szczególnej oszczędności należy oczekiwać w przypadku znacznej utraty krwi w warunkach ekstremalnej hemodilucji.

Zalecenia dotyczące hemodilucji normowolemicznej

Zalecenia	Siła dowodu
Hemodilucja normowolemiczna może być stosowana u chorych, którzy tolerują obniżenie wartości hematokrytu do 21%	2 B

10.1.3. Przetoczenie krwi własnej wynaczynionej

10.1.3.1. 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 do krwinek alogenicznych w koncentratkach. Metoda ograniczona jest do zabiegów chirurgicznych, w których spodziewana utrata krwi przekracza 20% całkowitej objętości krwi krążącej, a 10% chorych poddawanych tym zabiegom wymagać będzie przetoczenia więcej niż 1 jednostki koncentratu krwinek czerwonych (41). Typowymi zastosowaniami przetoczenia krwi wynaczynionej są: kardiochirurgia, duże zabiegi ortopedyczne, neurochirurgia i chirurgia naczyniowa.

Stosować można je u chorych będących świadkami Jehowy, jeżeli akceptują ten sposób postępowania, w przypadku nieprzewidzianej masywnej utraty krwi i u chorych, u których w osoczu obecne są przeciwciała przeciw antygenom na krwinkach czerwonych (41).

Wiek chorego nie ogranicza stosowania tego rodzaju autotransfuzji, więc może być używana w zabiegach pediatrycznych.

Dowody, że przetoczenia krwi wynaczynionej śródoperacyjnie mogą ograniczać stosowanie krwi alogenicznej nie są silne. Przegląd opublikowanych badań wskazuje na różną metodologię, heterogenność praktyki transfuzjologicznej

i różne wskazania do tego typu metody autotransfuzji (6). Jednak wydaje się, że jest ona bardziej skuteczna w przypadku chorych poddawanych zabiegom ortopedycznym niż kardiochirurgicznym [58% do 23%] (33).

Zalecenia dotyczące przetaczania krwi wyczynionej śródoperacyjnie

Zalecenia	Siła dowodu
Przetoczenie krwi wyczynionej śródoperacyjnie powinno być stosowane w przypadku zabiegów operacyjnych, w czasie których objętość zbieranej krwi stanowi jedną lub więcej jednostki krwi	2 C

Przeciwwskazaniem do stosowania przetoczeń krwi wyczynionej śródoperacyjnie jest używanie miejscowe substancji o właściwościach prokoagulacyjnych lub płukanie pola operacyjnego środkami odkażającymi zwykle stosowanymi miejscowo (41). Znaczna hemoliza może działać nefrotoksycznie, szczególnie u chorych z niewydolnością nerek (12). Ryzyko stanowi również zanieczyszczenie bakteryjne krwi wyczynionej, szczególnie w przypadku stosowania autotransfuzji u chorych po rozległych urazach brzucha z uszkodzeniem przewodu pokarmowego (12). Innym zagrożeniem jest możliwość przetoczenia komórek nowotworowych znajdujących się w pobieranej krwi chorych operowanych z powodu nowotworów (41, 43). Stwarza to możliwość zagrożenia przerzutami.

Odzyskana krew może zawierać w dużym stężeniu składniki układu dopełniającego, cytokin zapalnych i innych substancji uwalnianych w następstwie aktywacji leukocytów i krwinek płytkowych (39). W tabeli 10–3 przedstawiono wskazania i przeciwwskazania do stosowania przetoczeń krwi wyczynionej śródoperacyjnie.

Tabela 10–3. Wskazania i przeciwwskazania do przetoczeń krwi wyczynionej śródoperacyjnie

Wskazania	Przeciwwskazania
Kardiochirurgia • plastyka zastawek serca Ortopedia • zabiegi na kręgosłupie • endoplastyka obu stawów biodrowych • powtórna endoplastyka stawu biodrowego Neurochirurgia • tętniaki naczyń mózgowych Zabiegi naczyniowe • tętniaki aorty Urologia • totalna prostatektomia Inne • świadkowie Jehowy • nieprzewidziana masywna utrata krwi • obecne przeciwciała do antygenów krwinek czerwonych	Środki farmakologiczne • o właściwościach prokoagulacyjnych (Surgicel, Gelfoam, Avitene) • roztwory do przemywania, niektóre antybiotyki i betadyna • antykoagulanty • metakrylan metylu Zanieczyszczenia • płyny ustrojowe • zakażenia bakteryjne pola operacyjnego Choroby hematologiczne • talasemia • niedokrwistość sierpowatokrwinkowa Inne • tlenek węgla w przypadku stosowania koagulacji elektrycznej • katecholaminy w przypadku guza chromochłonnego

10.1.3.2. Przetoczenie krwi wynaczynionej pooperacyjnie

Przetoczenie krwi wynaczynionej pooperacyjnie jest metodą polegającą na odzyskaniu i zwrotnym przetoczeniu krwi z drenażu chirurgicznego. Krew jest przetwarzana zwrotnie przez mikrofiltry bezpośrednio po pobraniu lub przetoczenie zwrotne poprzedzone jest przemyciem krwinek czerwonych. Zebrana z drenażu chirurgicznego krew jest częściowo hemolizowana, pozbawiona włókienka oraz zawiera wysokie stężenia cytokin zapalnych i fragmentów komórek (10, 35).

Metoda ta jest skuteczna i bezpieczna w przypadku dużego krwawienia z rany pooperacyjnej, ok. 100 ml/godzinę. Potwierdzają to ostatnio przeprowadzone randomizowane, z grupą kontrolną, badania kliniczne u chorych poddanych zabiegom ortopedycznym (22). Metoda jest bezpieczna przy zastosowaniu filtrowania odzyskanej krwi.

Przetoczenie krwi wynaczynionej pooperacyjnie jest możliwe do wykorzystania u chorych poddawanych obustronnej bezcementowej protezoplastyce stawów biodrowych i kolanowych, powtórnej protezoplastyce tych stawów oraz operacji usztywnienia długiego odcinka kręgosłupa.

Ryzyko stosowania tej metody autotransfuzji związane jest głównie z przetoczeniem krwi odzyskanej z drenażu. Może ona powodować wystąpienie gorączki, hipotonii, posocznicy poprzetoczeniowej, uszkodzenia nerek oraz zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (12).

Zalecenia dotyczące przetoczenia krwi wynaczynionej pooperacyjnie

Zalecenie	Siła dowodu
Przetoczenie krwi wynaczynionej pooperacyjnie jest zalecane u chorych po zabiegach dwustronnej bezcementowej protezoplastyki stawów biodrowych i kolanowych, po ich powtórnej protezoplastyce oraz po operacji usztywnienia długiego odcinka kręgosłupa, gdy krwawienie wynosi ok. 100 ml/godzinę	3 C

10.1.4. 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 jednostkę krwi autologicznej, a częstość niehemolitycznych reakcji gorączkowych określono na 0,12% (11, 40). Wyniki tych badań wskazują, że opisane reakcje niepożądane występują z częstością 10 razy mniejszą niż po przetoczeniu krwi alogenicznej (11).

Poprzetoczeniowymi reakcjami niepożądanymi w przypadku autotransfuzji mogą być reakcje związane z aktualnym leczeniem chorego.

Wzrost stężenia mediatorów zapalnych w gromadzonej krwi w czasie przechowywania wiąże się z przetoczeniem substancji pirogennych. Autologiczne leukocyty, częściej niż alogeniczne, mogą także generować endogenne pirogeny.

W przypadku przetoczeń krwi autologicznej nieraz obserwuje się poprzetoczeniowe przeciążenie krążenia lub reakcje hipertensyjne spowodowane nieprzestrzeganiem wskazań do przetoczenia (40).

10.2. Leki pobudzające hematopoezę

Termin leki pobudzające hematopoezę obejmuje preparaty biologiczne i chemiczne wpływające na prawidłowe krwiotworzenie. Mogą one być stosowane w okolicznościach niedoboru czynników potrzebnych do prawidłowego wytwarzania krwinek bądź kiedy zachodzi potrzeba pobudzenia hematopoezy zahamowanej z innych powodów. Z tą pierwszą okolicznością mamy do czynienia w różnego rodzaju niedokrwistościach niedoborowych (niedobór żelaza, kwasu foliowego, witaminy B12 lub erytropoetyny), z drugą natomiast – w przypadku uszkodzenia krwiotworzenia na różnym tle (zahamowanie poprzez mechanizmy immunologiczne, toksyczne, nowotworowe i in.). O ile niedobór prowadzi najczęściej do zaburzeń w układzie czerwono krwinkowym, to 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 (G-CSF – Granulocyte Colony Stimulating Factor) oraz granulocytów i makrofagów (GM-CSF – Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor),
- czynnik wzrostu kolonii erytroidalnych (EPO – erytropoetyna),
- 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 (9).

Najczęstszymi w praktyce okolicznościami wymagającymi stosowania czynników stymulujących granulocytopenię są:

- uszkodzenie układu granulocytów w wyniku chemioterapii przeciwnowotworowej,
- uszkodzenie tego układu przez inne leki,
- wrodzone zaburzenia produkcji granulocytów.

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 poniżej $1000/\mu\text{l}$ przy przewidywanym spadku $<500/\mu\text{l}$ w ciągu 48 godzin z towarzyszącą gorączką lub klinicznymi objawami posocznicy (9). Czynniki ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej w konsekwencji stosowania chemioterapii są:

- rodzaj guza nowotworowego (piersi, płuca, okrężnica, jajnik, chłoniaki),
- rodzaj wykorzystanego reżimu chemicznego (największe ryzyko stanowią: schematy ESHAP, EPOCH, BEACOPP, ABVD, schematy zawierające decetaxel, paclitaxel, cisplatynę),
- czynniki ze strony chorego [wiek >65 r.ż., odwodnienie, objawy choroby, spadek ciśnienia tętniczego, POChP, przebyte zakażenie grzybicze] (16, 38).

Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) ustaliło wskaźnik ryzyka rozwoju gorączki neutropenicznej prezentowany poniżej:

- | | |
|--|--------|
| • brak lub niewielkie objawy chorobowe | 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 <65 lat | 2 pkt. |

Pacjenci z sumą punktów <21 prezentują niskie ryzyko rozwoju gorączki neutropenicznej, pozostali zaś wysokie ryzyko (16).

Istnieją następujące wskazania do stosowania granulocytarnych czynników wzrostu u osób z nowotworami (1, 24, 26, 36, 37):

A. wskazania ogólne

- profilaktyczne zastosowanie czynników wzrostu jest zalecane u chorych otrzymujących chemioterapię kojarzącą się z wysokim ryzykiem ($>20\%$) gorączki neutropenicznej lub u chorych z pośrednim ryzykiem ($10\text{--}20\%$). Należy zwrócić dużą uwagę na czynniki ryzyka gorączki neutropenicznej związane z chorym.

Zalecenia dotyczące stosowania granulocytarnych czynników wzrostu u chorych nowotworowych

Zalecenia	Siła dowodu
Granulocytarny czynnik wzrostu powinno się stosować:	
• u chorych leczonych chemioterapią i z wysokim ryzykiem gorączki neutropenicznej;	1 A
• u chorych leczonych chemioterapią i z pośrednim ryzykiem gorączki neutropenicznej należy rozważyć czynniki ryzyka wystąpienia gorączki związane z chorym	1 A

B. Wskazania szczegółowe:

- Profilaktyczne podawanie G-CSF jest zalecane jako postępowanie wspierające, kiedy częstość dawki chemioterapii lub jej intensywność może dać kliniczną korzyść.
- Pierwotna profilaktyka przy pomocy G-CSF powinna być wykorzystana dla umożliwienia kontynuowania chemioterapii, bez której rokowanie byłoby gorsze.
- 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 r.ż., wywiad uprzedniej gorączki neutropenicznej, bardzo zaawansowaną chorobę. Czynniki ryzyka rozwoju gorączki neutropenicznej są m.in.: wiek >65 r.ż., przebycie chemioterapii lub radioterapii, wcześniej przebyta neutropenia lub zajęcie szpiku przez nowotwór, upośledzona czynność nerek, wątroby, zły stan sprawności fizycznej [NCCN, version 2.2014] (25).
- U pacjentów otrzymujących chemioterapię o niskim ryzyku wystąpienia gorączki neutropenicznej (10%) brak jest wskazań do stosowania G-CSF.
- 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.
- Leczenie chorych z guzami litymi oraz chłoniakami z towarzyszącą już gorączką neutropeniczną powinno być ograniczone do pacjentów niereagujących na leczenia antybiotykami i tych, u których rozwijają się zagrażające życiu powikłania infekcyjne (ciężka posocznica lub wstrząs septyczny).
- Każdy z trzech będących w użyciu preparatów czynników wzrostu granulocytów (G-CSF): lenograstim, filgrastim i pegfilgrastim oraz nowo wprowadzane na rynek preparaty mają podobną skuteczność i kliniczną efektywność. Preparaty granulocytarno-makrofagowego czynnika wzrostu (GM-CSF) (molgramostim, sargramostim) mają zbliżoną skuteczność, ale ich toksyczność i reakcje uboczne są znacznie częstsze i bardziej różnorodne (obejmują również upośledzenie czynności nerek, wątroby i zatrzymanie

płynów w ustroju). Szczególnie częste są reakcje niepożądane przy stosowaniu Sargramostimu w scenerii auto- i alogenicznego przeszczepiania komórek krwiotwórczych. Podstawową różnicą jest fakt przedłużonego działania Pegfilgrastimu, co przekłada się klinicznie na potrzebę jego stosowania zaledwie 1 × co 2 tygodnie, podczas gdy pozostałe czynniki stosuje się 1 × dz. Pegfilgrastim stosuje się 1 dzień po rozpoczęciu chemioterapii, aczkolwiek włączenie go w 3–4 dni po rozpoczęciu też jest do zaakceptowania. Są dowody do wykorzystania go w schematach chemioterapii podawanych co 3 tygodnie, natomiast nie zaleca się stosowania w schematach podawanych co tydzień [NCCN, version 2.2014] (25).

- 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 (24).

Zalecenia dotyczące stosowania granulocytarnych czynników wzrostu u chorych nowotworowych

Zalecenia	Siła dowodu
Zaleca się profilaktyczne podawanie G-CSF w przypadku spodziewanej poprawy po dużych i intensywnych dawkach chemioterapii	1 A
Zaleca się pierwotną profilaktykę G-CSF w przypadku kontynuowania chemioterapii	1 A
Zaleca się stosowanie G-CSF przy $>20\%$ ryzyku wystąpienia gorączki neutropenicznej. Przy niższym ryzyku decydować powinna indywidualna charakterystyka chorego	1 A
G-CSF może być stosowany u chorych z guzami litymi i towarzyszącą gorączką neutropeniczną w przypadku braku reakcji na antybiotyki	2 B

C. Stosowanie G-CSF w nowotworowych chorobach krwi (36):

- jest wskazane u chorych z ostrą białaczką szpikową (AML – Acute Myeloid Leukemia) w okresie po kursie chemioterapii indukcyjnej, zwłaszcza u osób starszych,
- w AML G-CSF może być stosowany dla skrócenia okresu ciężkiej neutropenii i zmniejszenia ryzyka zakażeń po chemioterapii konsolidującej,
- w zespole mielodysplastycznym (MDS – Myelodysplastic Syndrome) G-CSF może być stosowany u chorych z ciężką neutropenią i nawracającymi zakażeniami,
- w ostrej białaczce limfoblastycznej (ALL – Acute Lymphoblastic Leukemia) G-CSF jest zalecany w okresie pierwszych kilku dni po zakończeniu che-

mioteraapii 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 r.ż. z chłoniakami rozszanymi leczonymi programami agresywnymi dla zmniejszenia częstości występowania gorączki neutropenicznej i zakażeń.

Po autologicznej transplantacji komórek macierzystych stosowanie G-CSF (filgrastim w dawce 5 mcg/kg mc./dz.) jest zalecane przez NCCN version 2.2014 od 5 dnia po zabiegu, aż do osiągnięcia liczby granulocytów $>1500/\mu\text{l}$; po alogenicznej transplantacji profilaktyczne stosowanie G-CSF jest zalecane tylko w przypadku opóźnionego przyjmowania się przeszczepu lub wtórnej neutropenii związanej z zakażeniem lub toksycznością polekową (25).

Stosowanie 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 5–10 $\mu\text{g/kg}$ przez 4–5 dni, dokonując następnie aferezy przy pomocy separatora komórkowego. G-CSF bywa też stosowany w tymże celu w połączeniu z chemioterapeutykami (jak np. schemat ICE, DHAP). Każdy ośrodek transplantacji szpiku ma własny, zwykle niewiele się różniący opis tej procedury. Możliwe jest stosowanie dla mobilizacji komórek macierzystych z krwi obwodowej schematu: filgrastim 7,5 $\mu\text{g/kg}$ mc. każdego dnia rano i GM-CSF 7,5 $\mu\text{g/kg}$ mc. każdego wieczoru i przeprowadzeniu aferezy, zaczynając od 5 dnia podawania leku [NCCN version 2.2014] (25).

Czynniki wzrostu są niezbędne w ratowaniu osób z popromiennym uszkodzeniem układu krwiotwórczego.

Zalecenia dotyczące rozpoczęcia i czasu trwania podawania G-CSF w nowotworach (36):

- 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 dawkę G-CSF dla osób dorosłych wynosi 5 $\mu\text{g/kg}$ mc. lub 250 $\mu\text{g/m}^2$ powierzchni ciała,
- G-CSF pegylowany w dawce 6 mg należy podawać jednorazowo w 24 godz. po zakończeniu chemioterapii tylko u osób o wadze >45 kg.

Zalecenia dotyczące rozpoczynania i czasu stosowania G-CSF

Zalecenia	Siła dowodu
<p>U chorych nowotworowych G-CSF należy podawać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po 24–72 godz. od zastosowania mielotoksycznej chemioterapii, • dobową dawkę G-CSF dla osób dorosłych wynosi 5 µg/m² pow. c., • G-CSF pegylowany w dawce 6 mg należy podać jednorazowo w 24 godz. po zakończeniu chemioterapii u osób o wadze >45 kg. 	2 C

Żaden z dostępnych czynników wzrostu nie ma siły dowodu na 1A. Stosowanie należy utrzymać do czasu odrodzenia się granulocytów po fazie głębokiej neutropenii.

Profilaktyczne stosowanie granulocytopoetycznych czynników wzrostu nie jest zalecane w przypadku pacjentów otrzymujących jednocześnie chemioterapię i radioterapię [NCCN version 2.2013] (25)

10.2.1. Stosowanie czynników pobudzających erytropoezę (ESA) u osób leczonych chemicznie z powodu nowotworów

Uwagi ogólne do zaleceń (28, 36):

- przed podjęciem decyzji o stosowaniu ESA należy starannie wykluczyć wszystkie czynniki mogące przyczyniać się do niedokrwistości,
- 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),
- oba dostępne preparaty (epoetyna i darbepoetyna) mają równoważne działanie, efektywność i bezpieczeństwo,
- stosowanie ESA można wdrożyć przy niedokrwistości związanej z chemioterapią ze stężeniem hemoglobiny <10,0 g/dl w intencji zmniejszenia zapotrzebowania na przetoczenia krwinek czerwonych. Przy wyższych wartościach hemoglobiny potrzeba włączenia ESA powinna się opierać o kliniczną ocenę z rozważeniem jako alternatywy przetoczenia.

Zalecenia szczegółowe:

- Przy rozpoczynaniu leczenia preparatem epoetyny alfa początkową dawką powinno być 150 j.m./kg mc. podskórnie 3 x w tygodniu. Można ją zwiększyć do 300 j.m./kg mc., jeśli po 4 tyg. nie ma poprawy stężenia hemoglobiny lub zmniejszenia zapotrzebowania na przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych; jeśli dawką początkową było 40 000 j./tyg. podskórnie to można ją zwiększyć do 60 000 j./tyg., jeśli po 4 tygodniach nie ma wzrostu stężenia hemoglobiny o co najmniej 1,0 g/dl i nie ma niezależności od przetoczeń.

- Przy rozpoczynaniu leczenia darbepoetyną alfa początkowa dawka podskórna powinna wynosić 2,5 µg/kg mc. co tydzień lub 500 µg co 3 tyg. Przy cotygodniowym podawaniu dawkę można zwiększyć do 4,5 µg/kg mc., jeśli jest wzrost stężenia hemoglobiny <1,0 g/dl po 6 tyg. leczenia.
- 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 >1,0 g/dl po 2 tygodniach leczenia.
- Wstrzymanie się z podaniem któregośkolwiek leku następuje, gdy stężenie hemoglobiny zapewnia niezależność od przetoczeń krwinek czerwonych; powrót do stosowania epoetyny alfa w dawce o 25% niższej, a darbepoetyny o 40% niższej niż ostatnia jest niezbędny, gdy stężenie hemoglobiny osiąga wartość zmuszającą do przetoczeń.
- Zaprzeszanie leczenia preparatami ESA następuje po zakończeniu chemioterapii lub przy braku odpowiedzi po 8 tygodniach podawania.
- W czasie rozpoczynania, a następnie 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.
- Preparaty ESA nie są rekomendowane do stosowania u osób z niedokrwistością nieleczoną chemicznie (z wyjątkiem MDS).
- Podawanie ESA chorym z niemieloidalnymi nowotworami hematologicznymi jest wskazane, jeśli nie ma wzrostu stężenia hemoglobiny w wyniku chemioterapii tych nowotworów (szpiczak mnogi, ziarnica złośliwa, chłoniaki nieziarnicze).
- Leczenie preparatami ESA w Polsce jest regulowane poprzez zarządzenia Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia. W praktyce sprowadza się ono do możliwości refundacji leczenia przy stosowaniu ESA w toku chemioterapii, a spośród innych chorób w niedokrwistości na tle niewydolności nerek.

10.2.2. Stosowanie ESA w niedokrwistości na tle niewydolności nerek

- 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.
- Nie ma konieczności określania stężenia EPO u chorego z niedokrwistością na tle niewydolności nerek.

- W większości rekomendacji i zaleceń za wskazanie do stosowania preparatów erytropoetyny w niewydolności nerek uznaje się stężenie hemoglobiny <10 g/dl, bez względu na to, czy pacjent jest dializowany czy też nie. Jednak zalecenia FDA mówią o zmniejszeniu dawki erytropoetyny wówczas, gdy hemoglobina osiągnie to stężenie u chorych niedializowanych i stężenie 11 g/dl u dializowanych. Chorzy niedializowani szczególnie nadają się do przerywanej terapii erytropoetyną długodziałającą w zależności od monitorowanego co miesiąc stężenia hemoglobiny (18).
- Celem leczenia preparatami ESA w niedokrwistości na tle choroby nerek jest uzyskanie wartości hematokrytu $33\text{--}36\%$ i hemoglobiny $11\text{--}12$ g/dl; nie zaleca się osiągania wyższych wartości u chorych dializowanych ze względu na ryzyko powikłań.
- Pacjenci z aktualną niewydolnością nerek i niedokrwistością, a ponadto chorobą nowotworową w wywiadzie, powinni być kwalifikowani do podawania ESA szczególnie rygorystycznie (40).
- Również w innych wskazaniach nie należy przekraczać wartości Hb $12,0$ g/dl.
- Uzyskanie powyższych wartości Ht i Hb jest możliwe poprzez uprzednie zapewnienie optymalnego zaopatrzenia w żelazo dla regenerujących się krwinek, a mianowicie zapewnienia wysycenia transferyny $>20\%$ i stężenia ferrytyny >100 $\mu\text{g/ml}$.
- Doustna suplementacja żelaza powinna wynosić > 200 mg elementarnego żelaza dziennie, ale w większości przypadków niezbędne jest podanie żelaza dożylnego w dawce 100 mg przed każdą z 10 hemodializ. W przypadku dalszego utrzymywania się wysycenia transferyny $<20\%$ i ferrytyny <100 $\mu\text{g/ml}$ należy to postępowanie powtórzyć. Po osiągnięciu zamierzonego wzrostu hematokrytu albo uzyskaniu wysycenia transferyny $>50\%$ i ferrytyny >800 $\mu\text{g/ml}$ podawanie żelaza należy przerwać na 3 miesiące i następnie ponownie ocenić wskaźniki żelaza.
- Celowe jest stosowanie dożylnych preparatów żelaza u większości chorych dializowanych leczonych erytropoetyną, a także niektórych przed dializami, niemniej jednak najważniejszym wykładnikiem adekwatności zaopatrzenia w żelazo pozostaje wzrost wartości Ht i Hb podczas leczenia EPO w połączeniu z żelazem.
- Typowa dawka EPO wynosi 6000 j.m./tyg.
- 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 (21, 27, 31).

10.2.3. Stosowanie czynników wzrostu układu płytkotwórczego

Obecnie na rynku dostępne są dwa preparaty wpływające stymulująco na produkcję płytek krwi – preparat będący cytokiną-ligandem dla receptora trombopoetyny oraz trombopoetynopodobna cytokina (peptyd) również łącząca się z receptorem dla trombopoetyny na megakariocytach i stymulująca produkcję płytek krwi.

Oba preparaty posiadają w Polsce rejestrację dla stosowania w przypadkach małopłytkowości samoistnej odpornej na leczenie podstawowe i splenektomię. Racjonalną podstawę tego wskazania stanowi fakt, że w tej chorobie stwierdza się nie tylko przyspieszone niszczenie płytek krwi, ale i niewystarczające dla regeneracji ich wytwarzanie. Należy przypuszczać, że w niedalekiej przyszłości leki te znajdą miejsce w leczeniu małopłytkowości na tle zaburzeń produkcji (o podłożu toksycznym lub wrodzonym).

Istotnym praktycznym ograniczeniem ich stosowania jest fakt ich efektywności klinicznej tylko w czasie ich stosowania. Niemniej jednak mogą one zapobiec zagrażającym życiu krwawieniom albo pozwolić opanować takie powikłanie. Zaletą ich stosowania jest doustne codzienne podawanie lub podawanie 1 raz w tygodniu pozajelitowo. Dotychczas nie było randomizowanych badań klinicznych poświęconych porównaniu skuteczności z innymi metodami leczenia (17).

10.2.4. 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:

- zwiększonego zapotrzebowania z powodu zwiększonego zużycia (przewlekła hemoliza),
- stanów po gastrektomii, obecności nacieków chłoniakowych w żołądku,
- długotrwałego utrzymywania się choroby pasożytniczej przewodu pokarmowego,
- uchyłkowatości jelit,
- choroby utrudniającej wchłanianie kompleksu wit. B12 – czynnik wewnętrzny,
- wegetarianizmu

Lecznicze wskazanie stanowi obecność biochemicznie potwierdzonego niedoboru witaminy B12 z niedokrwistości lub bez niedokrwistości na tle braku czynnika wewnętrznego z powodu:

- nieusuwalnych chorób jelit utrudniających wchłanianie,
- wrodzonego braku transkobalaminy,
- obecności objawów neurologicznych odpowiadających niedoborowi wit. B12 (w tym przypadku w leczeniu należy uwzględnić wyższe dawki niż w innych wskazaniach).

10.2.5. 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).

Lecznicze zastosowanie ma miejsce w stanach niedokrwistości na tle jego niedoboru, zwłaszcza niedokrwistości z megaloblastyczną odnową w szpiku. Należy pamiętać, że kwas foliowy może nasilać objawy neurologiczne niedoboru witaminy B12, jeśli nie jest ona podawana jednocześnie.

10.2.6. Stosowanie preparatów żelaza

Stosowanie profilaktyczne (nawet przy braku niedokrwistości, jeśli są wykładniki obniżonego wysycenia transferyny lub zmniejszonego stężenia ferrytyny):

- stany zwiększonego zapotrzebowania (ciąża, okres szybkiego wzrostu),
- utrzymująca się, niepoddająca się leczeniu utrata krwi, długotrwałe oddawanie krwi,
- upośledzone wchłanianie,
- wegetarianizm,
- jako element wstępną przed rozpoczęciem leczenia erytropoetyną.

Zastosowanie terapeutyczne ma miejsce w przypadku udokumentowanej niedokrwistości na tle niedoboru żelaza, a zwłaszcza z cech tkankowego jego niedoboru.

Piśmiennictwo

1. 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*. *Eu0r. J. Cancer*. 2010, doi: 10.1016/j. ejca. 2010.10.013.
2. 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.

3. Billate 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.
4. Blajchman M.A., *Landmark studies that have changed the practice of transfusion medicine*. Transfusion 2005; 45: 1523–1530.
5. Brecher M.E., Goodnough L.T., *The rise and fall of preoperative autologous blood donation*, Transfusion 2002; 42: 1618–1622.
6. 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.
7. Casati V., Benussis 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.
8. Chien S., Dormandy J., Ernst E. i wsp. (red.), *Clinical Hemorheology*, Martinus Nijhoff Publishers 1987.
9. Crawford J., Caserta C., Roila F., *Hematopoietic growth factors: ESMO Practice Clinical Guidelines for the applications*. Ann. Oncol. 2010; 21: 248–251.
10. Dalent T., Bengtsson A., Brorsson B., Engstrom K.G., *Inflammatory mediators in autotransfusion drain blood after knee arthroplasty, with and without leukocyte reduction*, Vox Sang. 2003; 85: 31–39.
11. Domen R.E., *Adverse reactions associated with autologous blood transfusion: Evaluation and incidence at a large academic hospital*, Transfusion 1998; 38: 296–300.
12. Dzik W.H., Sherburne B., *Intraoperative blood salvage. Medical controversies*. Transfus Med. Rev. 1990; 4: 208–235.
13. 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.
14. Goodnough L.T., *Autologous blood donation*, Cvit. Care 2004; 8: S49–S52.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Kaufman J., *Anemia management in CKD patients in the of new US Food and Drug Administrations on the use of erythropoiesis-stimulating agents*, Am. J. Kidney Dis. 2013; 61: 191.
19. Linden J.V., Wagner K., Voytovick A.E., Sheekan J., *Transfusion errors in New York State: An analysis of 10 years experience*, Transfusion 2000; 40: 1207–1213.
20. Madjdpour C., Heidl V., Spahn D.R., *Risks, benefits, alternatives and indications of allogenic blood transfusions*, Minerva Anesthesiol. 2006; 72: 283–298.
21. Małyszko J., *Niedokrwistość w chorobach nerek – spojrzenie po CHOIR, Create i Acord*, Nefrol. Dial. Pol. 2009; 13: 5–9.

22. 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.
23. Napier J.A., Bruce M., Chapman J. i wsp., *Guidelines for autologous transfusion. II Perioperative hemodilution and cell salvage* Blood Transfusion Task Force, Autologous Transfusion Working Party. *Br. J. Anaesth.* 1997; 78: 768–771.
24. National Comprehensive Cancer Network, *Myeloid Growth Factors*, [http://www.nccn.org/\(Feb.2009\)](http://www.nccn.org/(Feb.2009)).
25. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Version 2.2013 and Version 2.2014, *Myeloid Growth Factors*, < <http://www.nccn.org/>>
26. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure, *Amer. J. Kidney. Dis.* 1997; 30: S194–S227.
27. 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 epoietin and darbepoetin in adult patients with cancer*, *Blood* 2010; 116: 4045–4059.
28. Roback J.D. (red.), *Technical Manual*, AABB Press, Bethesda 2008.
29. Rosiek A., *Alternatywne postępowanie wobec przetoczeń krwi i jej składników*, [w:] Korsak J., Łętowska M., *Transfuzjologia kliniczna*, α-medica Press 2009.
30. Rutkowski B., *Aktualne problem dotyczące rozpoznawania i terapii niedokrwistości nerkopochodnej*, *Forum nefrologiczne* 2010; 3: 291–297.
31. 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.
32. Segal J.B., Blasco-Colmenares E., Norris E.J., Guallar E., *Preoperative acute normovolemic hemodilution. A meta-analysis*, *Transfusion* 2004; 44: 632–644.
33. Shander A., Rijhwani T.S., *Acute normovolemic hemodilution*, *Transfusion* 2004; 44: 26S–34S.
34. 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.
35. 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; 24: 1–20 (wydanie polskie).
36. 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.
37. de Souza Viana L., Serufo J.C., da Costa Rocha M.O. i wsp., *Performance of a modified MASC index score for identifying low- risk febrile neutropenic cancer patients*, *Support Care Cancer* 2008; 16: 841–848.
38. Stachura A., Król R., Popławski T. i wsp., *Transfusion of intra-operative autologous whole blood: Influence on complement activation and interleukin formation*, *Vox Sang.* 2011; 100: 239–246.
39. 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.

40. Sullivan P.S., Hanson D.L., Richardson J.T. i wsp., *Trends in the treatment of anemia using recombinant human erythropoietin in patients with HIV infection*, AIDS J. 2011; 5: 113.
41. Waters J.H., *Indications and contraindications of cell salvage*, Transfusion 2004; 44: 40S–4S.
42. Weiskopf R.B., *Efficacy of acute normovolemic hemodilution assessed as a function of fraction of blood volume lost*, Anesthesiology 2001; 94: 439–446.
43. 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.

11. 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 dentysty (2, 5).

11.1. 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 jednomyślni w wyrażeniu zgody, lekarz ma prawo przetoczyć składnik krwi dopiero po uzyskaniu zezwolenia sądu opiekuńczego. Jeżeli 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 przetoczenia składnika krwi z pominięciem zezwolenia sądu opiekuńczego lekarz musi powiadomić przedstawicieli ustawowych pacjenta i sąd opiekuńczy oraz wpisać informację o przetoczeniu bez zgody sądu do dokumentacji medycznej pacjenta.

W sytuacji, gdy małoletniemu pacjentowi towarzyszy tylko 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, ale także ma znaczenie w późniejszej jego akceptacji w środowisku danej grupy wyznaniowej i 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.

11.2. Osoby między 16 i 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).

11.3. 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 pacjenta, 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, lub też brak zgody wyrażony wcześniej w formie pisemnej zawierającej wyraźne i jednoznaczne oświadczenie woli pacjenta (4). Lekarze powinni być przygotowani na stosowanie alternatywnych metod leczenia (stosowanie środków osoczozastępczych, leków pobudzających erytropoezę lub preparatów posiadających zdolność odwracalnego wiązania tlenu).

11.4. Preparaty posiadające zdolność odwracalnego wiązania tlenu

Koloidalne połączenia hemoglobiny (np. krosfumaryl hemoglobiny, rafimer hemoglobiny, glutamer hemoglobiny) oraz fluorokarbonowe substytuty krwi mają zdolność wiązania i przenoszenia tlenu, są one jednak w fazie badań klinicznych. Tylko w nielicznych krajach roztwory fluorokarbonu dopuszczone są stosowania u pacjentów (1).

Piśmiennictwo:

1. Grethlein S.J., *Blood substitutes*. *emedicine.medscape.com*, dostęp z dnia 25 lipca 2012.
2. *Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty*. Dz.U. z 2008 r. Nr 136, poz. 857.
3. *Ustawa z dnia 25 lutego 1964 r. Kodeks rodzinny i opiekuńczy*. Dz.U. 1964 nr 9, poz. 59.
4. *Ustawa z dnia 23 kwietnia 1964 r. Kodeks cywilny*. Dz.U. 1964 nr 16, poz. 93.
5. Zajdel J., *Prawa lekarza*, Progress, Łódź 2012.

12. Zasady postępowania w masywnym krwotoku

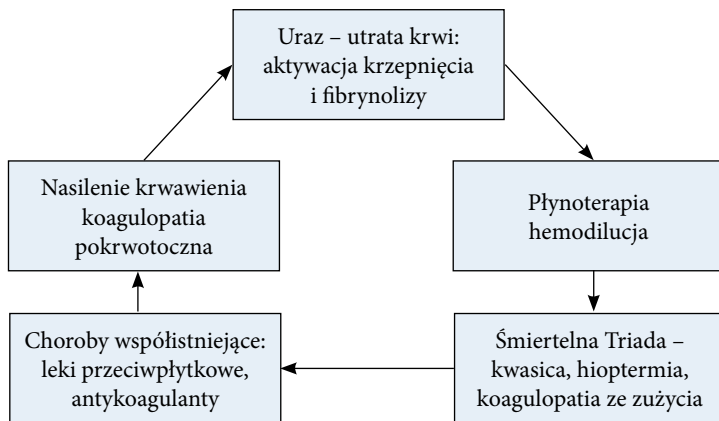
Śmiertelność w wyniku ciężkich urazów stanowi na całym świecie poważny problem społeczny i ekonomiczny. Wynika to z faktu, że obrażenia poniesione w trakcie wypadków stanowią trzecią po chorobach układu krążenia i chorobach nowotworowych przyczynę zgonów na świecie. Co ważniejsze, ciężkie urazy stanowią najczęstszą przyczynę zgonów młodych ludzi pomiędzy 5 a 44 rokiem życia.

Wśród ofiar ciężkich urazów masywny krwotok jest przyczyną od 30 do 40% wszystkich zgonów (1).

Masywny krwotok definiowany jest jako:

- utrata 1 objętości krwi krążącej i konieczność przetoczenia 10 j. 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/min (2)

Wszystkie powyższe definicje wskazują na utratę dużej objętości krwi w krótkim czasie. Czynnikiem upływającego czasu w przypadku ostrego krwawienia jest często czynnikiem decydującym o przeżyciu pacjenta. 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 12–1]. (3, 4) To błędne koło jest dodatkowo rozpędzane przez przetaczanie dużych objętości płynów krwiozastępczych nasilających hipotermię i koagulopatię pokrwotoczną.



Rycina 12–1. „Krwawiące błędne koło” – śmiertelna triada

Szczególnego znaczenia w sytuacjach urazów wielonarządowych i krwotoków nabiera trzymanie się jasnych i zrozumiałych procedur resuscytacyjnych (5). Takie procedury w formie wytycznych postępowania w krwawieniu pourazowym zostały opracowane i opublikowane przez ekspertów europejskich pracujących w ramach Wielospecjalistycznej Grupy Zadaniowej w 2007 roku, a następnie uzupełnione i opublikowane w latach 2010 i 2013 (7). Zgodnie z tymi wytycznymi należy 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. Zaleca się przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych w objętości pozwalającej na utrzymanie stężenia Hb od 7 do 9 g/dl, zwracając uwagę, że świeżo mrożone osocze należy przetaczać niezwłocznie w dawce 10–15 ml/kg mc., a ewentualne dalsze przetoczenia powinny być uzależnione od koagulogramu i objętości przetoczonych krwinek czerwonych. Płytki krwi należy przetoczyć w ilości pozwalającej na utrzymanie liczby krwinek płytkowych powyżej 50×10^9 /l, a w przypadku masywnego krwotoku i/lub urazu głowy powyżej 100×10^9 /l. Zaleca się również przetaczanie koncentratu fibrynogenu lub krioprecypitatu, celem utrzymania stężenia fibrynogenu w osoczu powyżej 1,5–2,0 g/l lub w przypadku stwierdzenia cech jego dysfunkcji (7). Ponadto, w przypadku niedającego się opanować, pomimo wdrożonego leczenia, krwawienia po tępych urazach zaleca się rozważenie przetoczenia rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rVIIa).

Skuteczność terapeutyczna rVIIa będzie najwyższa po uzyskaniu stężenia hemoglobiny >7 g/dl, INR $<1,5$, fibrynogenu $>1,5$ – $2,0$ g/l, liczby płytek krwi $>50 \times 10^9$ /l oraz pH $>7,1$.

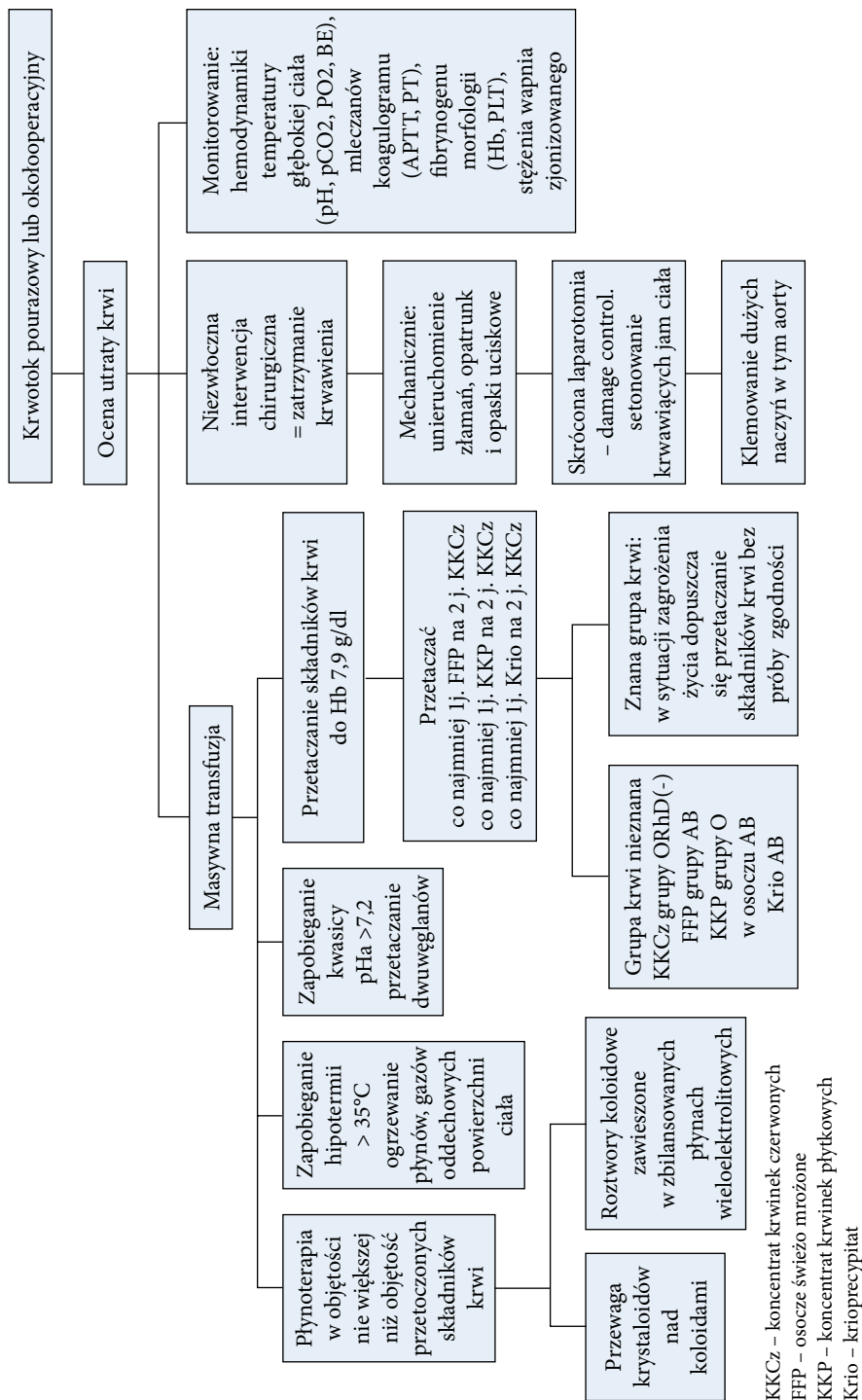
Skuteczne leczenie masywnej utraty krwi zależy od objętości wynaczynionej krwi podczas krwotoku, objętości i rodzaju przetaczanych płynów infuzyjnych, przetaczania składników krwi w odpowiedniej proporcji, zapobiegania hipoter-

mii, kwasicy, oraz koagulopatii. Siłę zalecenia określano jako wagę parametru poddanego ocenie i wyrażano w procentach. Za argument o wysokiej sile zalecenia uznawano ocenę powyżej 75% (6). 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 (6).

Zalecenia dotyczące postępowania w masywnej utracie krwi (6)

Zalecenia	Siła zalecenia
Należy przetaczać osocze w proporcji co najmniej 1 jednostki na 2 jednostki przetoczonych krwinek czerwonych	80%
Po przetoczeniu powyżej 5 jednostek koncentratu krwinek czerwonych należy przetoczyć 1 dawkę terapeutyczną koncentratu krwinek płytkowych (1 preparat płytek krwi z aferezy lub 1 preparat zlewany z 5 jednostek krwinek płytkowych z krwi pełnej) w celu profilaktyki koagulopatii	80%
U chorych aktywnie krwawiących należy przetoczyć 1 jednostkę krioprecypitatu na 2 jednostki koncentratu krwinek czerwonych	80%

Na rycinie 12–2. został przedstawiony algorytm postępowania w masywnej utracie krwi.



Rycina 12-2. Algorytm postępowania w masywnej utracie krwi z uwzględnieniem zaleceń Stowarzyszenia na Rzecz Leczenia Ciężkich Krwotoków (6)

Piśmiennictwo:

1. Brongel L., Duda K., *Mnogie i wielonarządowe obrażenia ciała*, PZWL, Warszawa 2001.
2. Dąbrowski A., Lichota E., Skrzypek A. i wsp., *Wstrząs urazowy-problem współczesnej medycyny i zdrowia publicznego*, Zdr. Publ. 2009; 119: 112–119.
3. Lynn M., Jeroukhimov I., Klein Y. i wsp., *Updates in the management of severe coagulopathy in trauma patients*, Intensive Care Med. 2002; 28: S241–S24.
4. Lier H., Krep H., Schroeder S. i wsp., *Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia and hypothermia on functional hemostasis in trauma*, J. Trauma. 2008, 65: 951–960.
5. MacLeod J.B.A., Lynn M., McKenney M.G. i wsp., *Early Coagulopathy Predicts Mortality In Trauma*, J. Trauma. 2003; 55: 39–44.
6. Paluszkiewicz P., Mayzner-Zawadzka E., Baranowski W. i wsp., *Stowarzyszenie na Rzecz Leczenia Ciężkich Krwotoków. Zalecenia postępowania w masywnym krwotoku pourazowym lub okołooperacyjnym*, Sepsis 2011; 5: 341–351.
7. Spahn Donat R., Bouillon B., Cerny V. i wsp., *Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline*, Critical Care 2013; 17: R76.

