**142. POSTUP PŘI PODÁNÍ TRANSFUZE, KOMPLIKACE TRANSFUZNÍ TERAPIE a 143. PRNCIPY ÚČELNÉ HEMOTERAPIE, TRANSFUZNÍ PŘÍPRAVKY A KREVNÍ DERIVÁTY. PŘEDPOKLADY DAROVÁNÍ KRVE, VYŠETŘENÍ DÁRCE**

 **hemoterapie** – transfuzní terapie

 cílené podání těch krevních komponent, jejichž obsah je v cirkulaci nemocného snížený a který může být příčinou život ohrožujících komplikací

 v současnosti jen vzácně transfuze plné krve

 cílem je dosažení maximálního léčebného efektu při minimálním ohrožení příjemce NÚ

 transfuze představuje pro příjemce vždy určité riziko

 z lidské krve se připravují transfuzní přípravky a krevní deriváty

 **transfuzní přípravky** – produkce probíhá na transfuzních odděleních, přípravky nejsou protivirově ošetřené

 **krevní deriváty** – složky plazmy získané zpracováním plazmy ve frakcionačních zařízeních, jsou protivirově ošetřené, bezpečnější z hlediska možného přenosu infekce

 v posledních letech se používají také plazmatické proteiny připravené rekombinantními technikami (např. koncentráty f. VII, VIII a IX)

 *dárce*

 před každým odběrem vyšetřen lékařem

 podepisuje souhlas o provedení odběru

 odebraná krev se testuje na HIV-1, HIV-2, HBV, HCV a syfilis

 stanovuje se koncentrace ALT v séru

 transfuzní přípravek lze použít jen za předpokladu negativních výsledků testů

 při každém odběru se vyšetřuje krevní skupina AB0, Rh faktor, screening nepravidelných protilátek proti erytrocytům

 ve speciálních situacích se u dárců provádí typizace HLA – slouží pro přípravu trombocytárních koncentrátů

 za správnou indikaci, volbu transfuzního přípravku a dodržení předepsaných postupů při transfuzi odpovídá lékař

 transfuze se podávají pod dohledem lékaře

 předtransfuzní kontroly: kontrola dokumentace, orientační ověření krevní skupiny u lůžka pacienta (vzorky nutno uchovat), provedení biologického pokusu, kontrola klinického stavu pacienta

 po zahájení transfuze nemocného sledovat zejména během prvních 10 minut – v této době obvykle nejzávažnější reakce

 před zahájením a ukončením transfuze se zaznamenává TK, puls, teplota, provádí se orientační vyšetření moči

 **transfuzní přípravky**: plná krev, erytrocyty, trombocyty, granulocyty, plazma

*plná krev*

získává se při standardním dárcovském odběru 400 – 500 ml krve

obvykle se dále zpracovává na koncentrát erytrocytů, plazmu a koncentrát trombocytů

lze připravit i koncentrát granulocytů

obsahuje f. VIII – jeho koncentrace v přípravku ale rychle klesá

uchovává se při teplotě **2 – 6°C**

doba exspirace závisí na použitém odběrovém roztoku: **21 – 35 dní**

*indikace*

 podává se jen ve výjimečných situacích

aktivně krvácející pacienti se ztrátou více než 25% objemu krve

rychlost podání závisí na klinickém stavu nemocného

rychlé podání velkého objemu může vyvolat oběhové přetížení příjemce

v současné době mají přednost transfuze erytrocytů

*erytrocyty*

 koncentráty erytrocytů – přípravky s převažujícím obsahem erytrocytů

 připravují se buď z plné krve nebo technikou hemaferézy

 v přípravcích je přibližně stejné množství erytrocytů jako v plné krvi

 koncentráty obsahují také malá množství přimíšených trombocytů, leukocytů a plazmy

 uchovávají se při teplotě **2 – 6°C** (kromě zmrazených koncentrátů)

 transfuzní jednotka (TU – objem erytrocytů, který se připraví z jednoho odběru plné krve) má v průměru objem 300 ml

 uchovávat lze po dobu **21 – 42 dnů**

 různé typy přípravků podle způsobů přípravy a podle složení

 *erytrocyty resuspendované v aditivním roztoku*

 dříve **erymasa**

 většina obsahu plazmy se odstraní a nahradí roztokem s ochranným účinkem (např. SAGM – 0,9% NaCl, adenin, glc, mannitol)

 v přípravku přesto zůstává asi 20 ml původního obsahu plazmy

 *erytrocyty resuspendované, zbavené buffy coatu*

 snížený obsah leukocytů

výhodné u opakovaně transfundovaných pacientů – prevence febrilních nehemolytických rcí

buffy coat – tenká vrstva, která je po centrifugaci mezi vrstvou erytrocytů a plazmou, obsahuje převážně leukocyty a trombocyty

*erytrocyty deleukotizované*

zbavené více než 99% leukocytů

vhodný k prevenci vzniku alloimunizace, k prevenci febrilních reakcí u pacientů již senzibilizovaných HLA antigeny, k prevenci přenosu CMV

*promyté erytrocyty*

 pro nemocné se závažnými alergickými reakcemi na příměs plazmatických proteinů v transfuzních přípravcích

 k prevenci potransfuzních reakcí u nemocných s IgA deficitem a současně protilátkou anti-IgA

 erytrocyty se promývají 0,9% roztokem NaCl, aby se z přípravku odstranil co největší objem plazmy

 obvykle se odstraní 99% plazmy, 85% leukocytů a 15% erytrocytů → přípravek může obsahovat méně erytrocytů než standardní jednotka

 promytím se odstraní menší množství leukocytů než při deleukotizaci

 *mrazené erytrocyty*

 určené k dlouhodobému uchování autologních nebo allogenních erytrocytů pro nemocné s protilátkami proti erytrocytům

 zmrazené erytrocyty se uchovávají v přítomnosti kryoprotektivní látky (před transfuzí se odstraní promytím)

 uchovávají se při teplotě nižší než **-80°C** po dobu **30 let**

 *erytrocyty ozářené ionizujícím zářením*

 prevence potransfuzní reakce štěpu proti hostiteli (TA-GvHD) – velmi vzácná, ale téměř vždy fatální komplikace u imunosuprimovaných příjemců

 imunokompetentní dárcovské lymfocyty jsou v malém množství přítomné i v deleukotizovaných přípravcích nebo v plazmě

 po podání transfuze lymfocyty dárce proliferují a napadají tkáně příjemce

 poškozený imunitní systém příjemce nedokáže lymfocyty dárce eliminovat

 po ozáření přípravku je proliferace lymfocytů inhibována

 ozařuje se dávkou 25 – 50 Gy

 *indikace*

 při klinických projevech anémie

 cílem je prevence nebo zvládnutí klinických komplikací anémie

 jednoznačná indikace: hodnoty Hb nižší než 70 g/l

 akutní ztráta krve větší než 25% celkového objemu krve

 anémie ze selhání funkce kostní dřeně u nemocných s leukémií, s nádorovou infiltrací dřeně nebo po chemoterapii

 anémie v průběhu chronických onemocnění

 thalasémie

 autoimunitní hemolytická anémie

 srpkovitá, aplastická nebo sideroblastická anémie

 u dospělých lze po transfuzi jednotky erytrocytů očekávat vzestup Hb o 10 g/l nebo vzestup hodnoty htk o 3 – 4%

*komplikace podání plné krve a erytrocytů*

 *časné komplikace z neimunitních příčin*

 **oběhové přetížení** při rychle aplikované transfuzi – vzestup CVP, v těžkých případech vývoj levostranného kardiálního selhání

 **citrátová toxicita s projevy hypokalcémie a srdeční arytmie** – může vzniknout při masivních transfuzích plné krve

 **změny EKG při hyperkalémii** při masivních transfuzích skladované krve u dětí nebo u nemocných s anurií

 **hemolytický sy** – neimunitní hemolýza transfundovaných erytrocytů z fyzikálních příčin

 **horečka**, **šokový stav** – z mikrobiální kontaminace přípravku, kontaminované mohou být i autologní přípravky

 **srdeční zástava** při rychlém podání chladné masivní transfuze

 *časné komplikace z imunitních příčin*

 **časná hemolytická reakce** (při AB0 inkompatibilitě) – intravaskulární hemolýza transfundovaných erytrocytů (vzácně erytrocytů příjemce), je vyvolaná protilátkami proti erytrocytům

projevy časné hemolytické reakce: horečka, tachykardie, bolesti v bederní krajině, dušnost, neklid, zvracení, průjem, hypotenze, šok, renální selhání, krvácení při vzniku DIC

 **febrilní nehemolytická reakce** – projevuje se jako urtika nebo horečka, eventuálně i těžká anafylaktická reakce, je vyvolaná protilátkami proti leukocytům nebo trombocytům

 **TRALI** (transfusion related acute lung injury) – vývoj nekardiálního plicního edému, vyvolávající příčinou jsou protilátky proti leukocytům (buď v transfuzním přípravku nebo v cirkulaci příjemce)

 *pozdní komplikace z neimunitních příčin*

 **přetížení železem** – transfuzní jednotka erytrocytů obsahuje 250 mg Fe, po opakovaných transfuzích kumulace Fe ve tkáních → vznik pigmentací, jaterní selhávání, DM, hyperparathyreoidismus, kardiální selhání

 **přenos potransfuzní infekce** – např. HBV, HCV, HIV, syfilis, CMV, HTLV, Chagasova nemoc

 *pozdní komplikace z imunitních příčin*

 **pozdní hemolytická potransfuzní reakce** se zrychlenou destrukcí transfundovaných erytrocytů

 nejčastěji důsledek sekundární imunitní odpovědi u nemocných, u nichž došlo v předchozím období k vývoji protilátek proti erytrocytům

 projevy pozdní reakce: neočekávaný pokles koncentrace Hb, hyperbilirubinémie, ikterus

 **alloimunizace** – opakovaně transfundovaní nemocní nebo opakovaně gravidní ženy mohou vytvořit protilátky proti leukocytům – přítomnost leukocytů v transfuzi → alloimunizace příjemce proti HLA antigenům

 projevy alloimunizace: febrilní nehemolytická reakce, refrakterní stav, případně TRALI

 **potransfuzní GvHD** – především u imunosuprimovaných příjemců, prevencí je ozáření přípravku ionizujícím zářením

 **potransfuzní purpura** – ze vzniku protilátek proti trombocytům

 *trombocyty*

 koncentráty trombocytů se připravují buď z plné krve odebrané při standardním dárcovském odběru, nebo technikou hemaferézy

 při hemaferéze se z krve dárce separují trombocyty, zatímco erytrocyty, plazma a leukocyty se vracejí zpět do cirkulace dárce

 koncentráty trombocytů obsahují malá množství přimíšených leukocytů a erytrocytů

 trombocyty z plné krve i z aferézy se uchovávají po dobu **5 dnů** při teplotě **20 – 24°C** za kontinuálního míchání na třepačkách trombocytů

 *trombocyty z plné krve*

 jedna transfuzní jednotka obsahuje v průměru 0,5\*1011 trombocytů, které se resuspendují v 50 – 70 ml plazmy

 doporučená dávka: 1 TU na 10 kg hmotnosti příjemce

 po podání 1 TU lze očekávat vzestup trombocytů o 5\*109/l

 trombocyty lze deleukotizovat filtrační technikou

 *trombocyty z aferézy*

 připravují se pomocí separátorů krevních elementů

 od jednoho dárce lze získat přípravek s obsahem více než 2,0\*1011, obvykle více než 3,0\*1011 trombocytů

 po podání 1 TU příjemci s hmotností 70 kg lze očekávat vzestup trombocytů o 30 – 60\*109/l

 u trombocytů připravovaných aferézou lze udělat HLA typizaci

 *deleukotizované trombocyty*

 z aferézy

 obsahují méně než 1\*106 leukocytů

 připravují se ke snížení rizika HLA alloimunizace u perspektivně polytransfundovaných nemocných, k prevenci přenosu CMV a pro nemocné, u nichž dochází k febrilním nehemolytickým reakcím po podání nedeleukotizovaných přípravků

 *indikace*

 **profylakticky** – prevence krvácení u nemocných, kteří mají méně než 5 – 10\*109 trombocytů nebo méně než 50\*109/l před invazivním nebo chirurgickým výkonem

 **terapeuticky** – zástava krvácení u nemocných s počtem trombocytů pod 50\*109/l nebo u pacientů s funkčně abnormálními trombocyty

 nemocní se zvýšenou potřebou trombocytů (horečka, septický stav, splenomegalie) – doporučuje se vyšší dávka trombocytů a vyšší frekvence podání

 transfuze trombocytů nejsou účinné u nemocných s rychlou destrukcí trombocytů – např. u ITP, TTP, neléčená DIC – těmto nemocným trombocyty jen v případě aktivního krvácení a za pečlivého sledování

 pokud není v trombocytech patrná vizuální příměs erytrocytů, neprovádí se před jejich transfuzí křížová zkouška

 doporučuje se ale dodržení stejné krevní skupiny (AB0) a Rh faktoru

 průměrný poločas transfundovaných trombocytů v cirkulaci příjemce: 4 dny

 30 – 50% podaných trombocytů se po transfuzi sekvestruje ve slezině příjemce

 **refrakterní stav** – ani po opakovaných transfuzích nedochází u příjemce k očekávanému vzestupu počtu trombocytů

 příčiny refrakterního stavu: imunitní (vytvoření protilátek příjemce proti HLA antigenům nebo proti specifickým trombocytárním antigenům), neimunitní(souvislost s terapií amfotericinem B, při splenomegalii, DIC, sepsi)

 *časné komplikace z neimunitních příčin*

 **oběhové přetížení** – při rychle podané transfuzi trombocytů

 **anafylaktoidně**-**hypotenzní reakce** u nemocných léčených ACEI po podání deleukotizovaných trombocytů u lůžka bedside technikou – při průchodu přípravku filtrem se uvolňuje bradykinin

 **mikrobiální kontaminace** – horečka, eventuálně šokový stav

 *časné a pozdní komplikace z imunitních příčin*

 častou příčinou komplikací jsou leukocyty přimíšené v malém množství v transfuzních přípravcích

 potransfuzní reakce mohou být způsobeny cytokiny, které se uvolnily z leukocytů v průběhu skladování přípravku (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α) nebo mohou být důsledkem alloimunizace příjemce HLA antigeny

 po opakovaných podáních trombocytů se může vyvinout febrilní nehemolytická potransfuzní reakce nebo refrakterní stav z imunitních příčin

 *typy imunitních komplikací*

 **febrilní nehemolytická potransfuzní reakce** – protilátky příjemce proti leukocytům nebo trombocytům obsaženým v přípravku

 **alergická a anafylaktoidní reakce** – po opakovaných transfuzích se u příjemce mohou vytvořit protilátky proti antigenním determinantám plazmatických proteinů

 **TA-GvHD** – proliferace dárcovských viabilních lymfocytů v cirkulaci imunosuprimovaného příjemce

 **TRALI** – protilátky proti leukocytům (buď v transfuzním přípravku nebo v cirkulaci příjemce)

 *pozdní komplikace z neimunitních příčin*

 **potransfuzní infekce** – HBV, HCV, HIV, syfilis, CMV, malárie, HTLV-1, Chagasova nemoc

*granulocyty*

 koncentráty granulocytů obsahují významnou příměs erytrocytů a trombocytů

 připravují se z plné krve získané ze standardního dárcovského odběru nebo technikou hemaferézy

 při hemaferéze se do separačního okruhu přidává sedimentující látka (HES – hydroxyethyl-škrob) – zvyšuje účinnost separace granulocytů

 před odběrem granulocytů se dárcům podává **mobilizační příprava** – podporuje vyplavení leukocytů z kostní dřeně do krve – podává se rekombinantní G-CSF nebo glukokortikoidy

 koncentrát granulocytů připravený hemaferézou obsahuje více než 1\*1010 granulocytů, které jsou rozptýlené v 200 – 300 ml plazmy

 granulocyty po mobilizační přípravě jsou fenotypicky odlišné- mají zvýšenou expresi adhezních molekul

 *indikace*

 pacienti s neutropenií < 0,5\*109/l se současnými projevy infekce přetrvávajícími déle než 24 – 48 hod a při nedostatečné odpovědi na ATB

 zároveň musí být ještě pravděpodobná obnova funkce kostní dřeně

 transfuze granulocytů obsahuje významné množství erytrocytů → nutno před podáním udělat testy kompatibility v červené řadě

 po transfuzi lze očekávat vzestup granulocytů v periferní krvi o více než 1\*109/l, tento vzestup přetrvává 1 – 2 dny

 granulocyty se uchovávají při teplotě **20 – 24°C**

 nutno transfundovat nejpozději do **24 hodin** po přípravě

 před podáním se ozařují ionizujícím zářením

 *komplikace*

 po podání se může vyvinout třesavka, horečka a alergická reakce

 u rizikových pacientů před transfuzí podat glukokortikoidy, antihistaminika, případně antipyretika neobsahující ASA

 někdy lze vzniku komplikací předejít pomalým podáním

 může dojít k přenosu infekce CMV a k imunizaci proti HLA a erytrocytárním antigenům

*plazma*

 příprava buď separací z plné krve nebo plazmaferézou

 plazma obsahuje vodu, koagulační faktory, protilátky, proteiny, ionty a další složky, které se krví roznášejí k cílovým orgánům a tkáním

 při přípravě se plazma mrazí → vzniká **čerstvě zmrazená plazma** – uchovává se při teplotě nižší než **-25°C** až po dobu **24 měsíců**

 plazma se musí uchovávat za takových podmínek, při nichž se zachová minimálně 70% aktivity termolabilních koagulačních faktorů

 plazma se může připravit pro transfuzní terapii, lze z ní také připravit kryosupernatantní plazmu a kryoprecipitát

 před použitím pro transfuzi se uchovává minimálně 6 měsíců v karanténě, poté se opakovaně vyšetří markery infekcí (HBV, HCV, HIV-1, HIV-2, syfilis) a aktivita ALT

 plazma se může také zpracovávat na **deriváty plazmy** – albumin, f. VIII, IX, antitrombin, intravenózní Ig – při přípravě se používají viricidní techniky

 *indikace*

 v současné době se výrazně omezují

 terapie a prevence krvácení u vrozených nebo získaných poruch hemostázy, nelze-li podat protivirově ošetřený koncentrát příslušného faktoru

 velké objemy plazmy se podávají při výměnné plazmaferéze v terapii pacientů s TTP nebo HUS

 plazma není vhodný přípravek pro objemovou substituci, účinnější, bezpečnější a méně nákladné jsou syntetické koloidní roztoky

 transfunduje se v dávce 10 – 20 ml/kg hmotnosti příjemce

 před použitím se rozmrazí při teplotě 30 – 37°C a transfunduje se nejpozději do 24 hodin (ztráta aktivity termolabilních koagulačních faktorů)

 rozmrazená plazma se před transfuzí uchovává při teplotě 2 – 6°C

 testy kompatibility se neprovádějí, ale podává se plazma shodná s příjemcem v systému AB0, respektování Rh systému není podmínkou

 AB plazma neobsahuje aglutininy anti-A ani anti-B – lze ji podat příjemci kterékoliv krevní skupiny

 plazma obsahuje antikoagulační roztok (citronan sodný) – při podání větších objemů může vyvolávat hypokalcemické reakce → při transfuzi podávat na každých 500 – 1000 ml plazmy 10 ml 10% roztoky calcium gluconicum

 po podání plazmy může dojít k závažným alergickým reakcím