

Podávání transfuzních přípravků v pediatrii a neonatologii

Černá Olga

Klinika dětského a dorostového lékařství Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

Souhrn

Léčba kriticky nemocného dítěte či novorozence se zpravidla neobejde bez podání některého transfuzního přípravku. Dětská populace má vyšší riziko nežádoucích účinků, proto jsou požadavky na přípravu transfuzních přípravků především pro novorozence a mladší děti velmi specifické. Jednoznačné guidelines neexistují, přístupy a indikace k podávání transfuzních přípravků se řídí doporučeními jednotlivých odborných společností, závisí na stáří dítěte, na hodnotách hemoglobinu nebo hematokritu, na stavu dítěte i na jeho základním onemocněním.

Klíčová slova: transfuze – erytrocytární koncentrát – trombocytární koncentrát – mražená plazma

Abstract

Blood transfusion in children and neonates

Transfusion of a blood product is an integral part of the comprehensive therapy used in critically ill children and neonates. This population is in general at a high risk of side-effects due to the administered blood transfusion. It is considered that the techniques of preparation of blood products have evolved with the technological advances to increase the safety of the therapy in young children and neonates especially. Unambiguous guidelines are not published yet whereas protocols and indications for blood transfusion and the transfusion practice follow recommendations of specialist societies. They depend on the age of the child, haemoglobin or haematocrit values, clinical condition and diagnosis of the child. A review of evidence-based guidelines and transfusion practices is presented in this article.

Keywords: transfusion – red blood cell transfusion – thrombocytes transfusion – fresh-frozen plasma

Anest. intenziv. Med., 23, 2012, č. 3, s. 152–155

Úvod

Hemoterapie je náhrada určité součásti krve, jejíž obsah je v cirkulaci snížený, nebo je porušená jeho funkce; je to převod biologického materiálu z organismu dárce do organismu příjemce. Cílem hemoterapie je maximální léčebný efekt při minimálním ohrožení příjemce nežádoucími účinky.

Požadavky na transfuzní přípravky u dětí a novorozenců

Pro dětskou populaci je třeba připravovat transfuzní přípravky (TP) menších objemů a s vyšší koncentrací buněčné složky. Ke standardně podávaným TP patří erytrocytární koncentrát (ERK), trombocytární koncentrát a čerstvě zmražená plazma (FFP). Vždy je nutná deleukotizace tak, aby počet leukocytů byl nižší než 10^6 leuko/transfuzní jednotku (TU). Nejvhodnější je deleukotizace již při přípravě TP na transfuzním

oddělení. Před podáním je vhodné ještě ozáření gama paprsky (25–30 G), které zabrání proliferaci dárcovských lymfocytů [1].

Podání erytrocytárního koncentráту u dětí

Anémie je definována jako hladina hemoglobinu (Hb) nižší než 2 SD (směrodatné odchytky) ve srovnání se střední hodnotou Hb pro dané věkové období. Ve 2 měsících věku je anémie diagnostikována hodnotou Hb nižší než 90 g/l, v 6 měsících méně než 105 g/l, ve 2 letech 115 g/l, ve školním věku 120 g/l. Anémie je diagnostikována až u 90 % dětí, které vyžadují resuscitační péči. Anémie provází většinu kritických stavů, souvisí s krevními ztrátami, nedostatečnou odpovědí erythropoetinu na anémii, se sníženou tvorbou erytrocytů, které mají i kratší životnost. Významné, především u dětí nejnižších věkových skupin, jsou i krevní ztráty způsobené opakovanými odběry. Podle některých studií se ztráty krve díky odběrům pohybují mezi

*Novinky v oboru, Praha, prosinec 2011

8–20 ml/den a jsou největší v prvních dnech pobytu na JIRP [2]. Transfuzi erytrocytů vyžaduje nejméně polovina dětských pacientů hospitalizovaných na JIRP. Optimální hodnota Hb u kriticky nemocného dítěte není daná. Indikace k transfuzi záleží na věku dítěte, základním onemocněním, aktuálním stavu a celkové terapii. V kritickém stavu hodnoty Hb rychle klesají a podání transfuze je třeba pečlivě zvažovat. Absolutní indikací k transfuzi červených krvinek u dětí na JIRP je hodnota Hb nižší než 70 g/l. U dětí s akutním respiračním, především oxygenačním selháním, může být transfuze indikována již při hodnotách kolem 90 až 100 g/l, podobně je transfuze indikována u dětí v sepsi. V r. 2007 publikoval Lacroix et al. randomizovanou studii, do níž bylo zařazeno 637 dětí ve věku 3 dny až 14 let z 19 pediatrických jednotek intenzivní péče (PICU). U 320 dětí byla volena restriktivní strategie (transfuze byla indikována při poklesu Hb pod 70 g/l), 327 dětí bylo zařazeno do liberální skupiny (transfuze indikována při poklesu Hb pod 95 g/l). Skupiny se nelišily věkem, závažností multiorgánové dysfunkce (hodnoceno PRISM III, PELOD skóre) ani délkou pobytu na PICU.

V restriktivní skupině bylo podáno celkem 301 transfuzí ERK, v liberální 542 transfuzí (o 44 % vyšší počet transfuzí proti restriktivní skupině, $p < 0,001$). Mortalita ani morbidita se v obou skupinách nelišily. Z práce vyplynulo, že restriktivní strategie u kriticky nemocných dětí snižuje počet podaných transfuzí a není spojena s vyšší mortalitou. Výjimku tvoří nezralí novorozenci, děti s těžkou hypoxémií, hemodynamickou nestabilitou, cyanotickými srdečními vadami a s aktivními krevními ztrátami [3].

K hlavním rizikům transfuze erytrocytů patří febrilní nehemolytické reakce způsobené anti HLA protilátkami, akutní a pozdní hemolýza, toxická bakteriální reakce při kontaminaci konzervy. U kriticky nemocných dětí může dojít k přetížení oběhu i prohloubení hemodynamické nestability. Především v raném dětském věku dochází po větším počtu transfuzí ke zvyšování hladin železa. Množství podaného erytrocytárního koncentrátu se řídí závažností anémie, zpravidla se podává 10–15 ml/kg hmotnosti během 2–4 hodin. Pro dětské pacienty je deleukotizace erytrocytárních preparátů a ozáření gama paprsky samozřejmostí.

Erytrocytární koncentrát (ERK) se podává stejnoskupinový, jen v ojedinělých případech lze podat ERK skupiny 0, Rh negativní. Objem ERK, který transfuzní oddělení připravuje, závisí na hmotnosti dítěte, pohybuje se od 40 do 150 ml. Vždy je nutná zkouška kompatibility a kontrola krevní skupiny konzervy i pacienta přímo u lůžka.

ERK podávaný dítěti by optimálně neměl být starší 5 dnů [4]. U starších konzerv dochází k celé řadě biochemických změn. Snižují se hladiny 2,3-difosfoglycerátu a S-nitrosohemoglobinu, které negativně ovlivňují vazodilatační odpovědi na lokální hypoxémii, erytrocyty mají nižší deformační schopnost. Indukuje se produkce cytokinů a sekretorické fosfolipázy A, výsledkem je zvýšená prokoagulační aktivita s rizikem trombózy, zvyšuje se riziko infekce.

Je třeba zdůraznit, že přístup k transfuzi u dítěte je vždy individuální. U dospělých pacientů byla provedena velká řada studií, jejichž výsledkem je restriktivní transfuzní strategie u kriticky nemocných. U dětí jsou studie zpravidla prospektivní s mnohem menším počtem pacientů, přesto i v dětském věku se ukazuje, že restriktivní přístup k indikaci transfuze není spojen s vyšší mortalitou. Velmi důležitá je prevence krevních ztrát, maximální jednorázový odběr nesmí převýšit 3 % aktuálního intravaskulárního objemu. Je třeba zvážit podání myelotoxických léků, je možné se pokusit farmakologicky ovlivnit erythropoezu.

Podání erytrocytárního koncentrátu u novorozenců

Etiologie anémie v neonatálním období je velmi různorodá a liší se podle gestačního věku i postnatálního stáří, souvisí s porodnickými komplikacemi i sérologickou konstelací matka/plod. Nejčastější příčinou anémie v časném novorozeneckém období jsou krevní ztráty (např. příliš časný podvaz pupečnicku, abrupce placenty, fetomaternální, fetoplacentární či twin-twin transfuze, opakované odběry). K dalším příčinám patří erytrocytární poruchy, zvýšená hemolýza (imunologická či infekční příčina) a snížená produkce erytrocytů (snížená produkce erythropoetinu u prenaturních, infekce).

Ani v neonatologii nejsou jednoznačná kritéria k podání transfuze erytrocytů [5]. Podání erytrocytárního koncentrátu se zvažuje (kromě hladiny Hb a hematokritu) podle potřeby kyslíku a transportní kapacity kyslíku, což je primárně určeno srdečním výdejem, koncentrací hemoglobinu a saturací hemoglobinu.

Během posledních 20 let se i v neonatologii významně změnila hranice pro indikaci transfuze ERK, především u novorozenců narozených před termínem. V současnosti se klade velký důraz na preventivní opatření rozvoje anémie, která by vyžadovala krevní převod nebo by alespoň snížila frekvenci jejich podávání. Patří sem pozdní podvázání pupečnicku, minimalizace objemu krevních vzorků pro vyšetření, ferroterapie a vitamínové terapie, v zahraničí je rozšířený odběr pupečnickové krve k pozdější transfuzi. Používání rekombinantního erythropoetinu je stále více kontroverzní. Indikace k transfuzi ERK závisí na gestačním věku, stáří ve dnech, na základním onemocněním a aktuálním stavu novorozence. U novorozenců s kardiopulmonálním onemocněním s nutností umělé plicní ventilace je transfuze indikována při hladině Hb 120–130 g/l, u starších novorozenců při asymptomatické anémii lze tolerovat hodnoty Hb 80–70 g/l. Podávaný objem erytrocytárního koncentrátu se liší podle základní diagnózy. Novorozencům s porodní hmotností pod 1500 g podáváme 15 ml/kg, větším až 20 ml/kg během 4–6 hodin. Při hemoragickém šoku je to 20 ml/kg (během 30 minut) i více podle velikosti a trvání krvácení [5]. Deleukotizace a ozáření krevní konzervy

gama paprsky je nezbytné, protože především u nezralých novorozenců je vznik nekrotizující enterokolitidy dáván do souvislosti s podáním erytrocytárních koncentrátů [6].

Speciální indikací v neonatologii je výměnná transfuze (VTRF, dříve též exsanguinace), která je dnes vyhrazena pro léčbu novorozenecké nekonjugované hyperbilirubinémie, refrakterní na konzervativní postupy. Nejčastější indikací k VTRF je Rh inkompatibilita (ABO zcela raritně), i když v důsledku profylaktického podávání anti-D Rh negativním matkám po porodu či umělelém přerušení gravidity incidence Rh inkompatibility několikanásobně poklesla. Snížil se i počet VTRF i z indikace Rh sérokonfliktu při podávání intravenózních imunoglobulinových koncentrátů (IVIG), které u novorozence vyváží matkou vytvářené protilátky a tím významně snižují hemolýzu, respektive produkci bilirubinu po porodu. K výměnné transfuzi se používá deleukotizovaná plná krev, eventuálně deleukotizovaný erytrocytární koncentrát skupiny O, Rh negativní v AB plazmě. Hematokrit je v TP redukován na hodnoty 0,45–0,50. Je nutná zkouška kompatibility se sérem novorozence i matky. VTRF je prováděna buď 1 cestou (katétre v umbilikální véně či jiným centrálním žilním katétre), nebo 2 cestami při využití katétru v centrální žíle a v tepně. Za dostatečné se považuje výměna 200 ml krve/kg hmotnosti. Riziko nutnosti opakování VTRF je minimální. Téměř vždy se však setkáváme s tzv. rebound fenoménem, kdy s odstupem několika hodin po VTRF opět stoupne bilirubinémie v důsledku vyplavení bilirubinu z tkání.

Podání trombocytárních koncentrátů u dětí a novorozenců

S trombocytopenií se u dětí setkáváme hlavně v kritických stavech, především u těžkých sepsí, při použití mimotělních eliminačních metod, při syndromu diseminované intravaskulární koagulace. Kritéria pro podání trombocytárního koncentráta jsou opět individuální. Pokud dítě i v kritickém stavu nemá známky krvácení, ani laboratorní známky koagulopatie, lze tolerovat hodnoty trombocytů kolem 20–10 x 10⁹/l. Jiná situace nastává v případě nutnosti invazivního výkonu (chirurgický výkon, lumbální punkce, zavedení centrálního žilního katétru, punkce dutiny břišní či zavedení hrudního drénu) či současné koagulopatie. Podle typu výkonu se doporučuje udržet počet trombocytů mezi 30–50 x 10⁹/l, protože riziko krvácení je vysoké. Je-li nutný neurochirurgický výkon, eventuálně oční operace, měl by se počet trombocytů pohybovat kolem 100 x 10⁹/l. Důležité je vyšetření trombocytů krátce před výkonem [7].

Samostatnou kapitolou je idiopatická trombocytopenická purpura. U tohoto nepříliš častého onemocnění klesají trombocyty i na hodnoty 1 x 10⁹/l. Vzhledem k povaze choroby je transfuze trombocytů indikována jen v případě život ohrožujícího krvácení.

Novorozenci, především z nižších gestačních týdnů,

mají podstatně vyšší riziko intrakraniálního krvácení. Podání trombocytárního koncentráta je indikováno již při poklesu trombocytů pod 30 x 10⁹/l. Pro extrémně nezralé novorozence s porodní hmotností pod 1000 g, u novorozenců s klinickými projevy krvácení, při současné koagulopatii, intrakraniálním krvácení, při sepsi, nekrotizující enterokolitidě, v případě nutnosti VTRF či chirurgického výkonu je tento počet již 50 x 10⁹/l trombocytů [8].

Pro dětské pacienty i novorozence jsou nejvhodnější trombocytární koncentráty separované (1 TU = 2 až 3 x 10¹¹ trombocytů/l), stejnoskupinové v ABO a RhD, v plazmě či aditivním roztoku. Pokud je třeba podat nestejnoskupinové, doporučuje se skupina O s nízkým titrem anti A, anti B (< 32) v náhradním roztoku, které mají lepší klinický efekt proti nestejnoskupinovým trombocytům v plazmě. U hematoonkologických a imunosuprimovaných dětí se doporučují trombocyty i HLA kompatibilní. Při podávání trombocytárních koncentrátů je opět nutná deleukotizace a ozáření gama paprsky, zkouška kompatibility se neprovádí. Množství převedeného trombocytárního koncentráta je individuální, zpravidla 10–20 ml/kg za 1–2 hodiny. K hlavním rizikům transfuze trombocytů patří rozvoj TRALI (transfusion-related acute lung injury) a NEC (nekrotizující enterokolitida), je možný přenos infekce či aktivace cytokinů [9, 10].

TRF mražené plazmy u dětí a novorozenců

Použití je vyhrazeno k úpravě některých koagulačních faktorů při kongenitálních deficitech, před velkými chirurgickými výkony, při diseminované intravaskulární koagulopatii a při krvácení v důsledku nedostatku vitamínu K (hemoragická nemoc novorozence). Množství podávané mražené plazmy je 10–20 ml/kg hmotnosti, zpravidla za 1–2 hodiny. Mražená plazma by měla být připravovaná od mužských dárců pro riziko výskytu antileukocytárních protilátek u žen, po zmražení na -35 °C je ponechána v 6měsíční karanténě. Ozáření plazmy gama paprsky se běžně neprovádí, je teoreticky možné před zmražením, eventuálně těsně před podáním. Pro neonatologii i pediatrii jsou připravovány vaky o objemu 50–100 ml, v naprosté většině případů se používá plazma skupiny AB. Je možné použít i stejnoskupinovou plazmu, která se většinou ponechává pro starší děti a dospělé (příprava vaků o standardním objemu). Nežádoucí účinky jsou podobné jako u ostatních TP. Riziko TRALI, NEC, přetížení oběhu [11, 12].

Závěr

Obecné zásady podávání transfuzních přípravků jsou stejné pro dětskou i dospělou populaci. Za správnou indikací, volbu preparátu a průběh transfuze je zodpovědný indikující i podávající lékař. Podávání transfuzních přípravků v pediatrii i neonatologii má celou řadu rizik a každá transfuze musí být pečlivě zvažována. Před podáním transfuze je nutná pečlivá kon-

trola krevní konzervy, vyšetření krevní skupiny v ABO systému u lůžka pacienta před zahájením transfuze. Administrativní omyl může být příčinou fatální potransfuzní reakce. Rodiče nebo příímí příbuzní nejsou vhodnými dárce pro možnou přítomnost anti HLA protilátek, které mohou vést až k reakci štěpu proti hostiteli (TA GVHD). Dítě v kritickém stavu představuje i velmi stresovou situaci pro příbuzného dárce, mohlo by dojít k ohrožení jak dárce, tak i příjemce (např. při chronickém onemocnění či infekci dárce) [13].

Ministerstvo zdravotnictví ČR vydalo v dubnu 2008 předpis č. 143/2008 Sb. – vyhlášku o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidské krve a jejích složek (vyhláška o lidské krvi). Tato vyhláška se týká především otázky dárců krve, zpracování a přípravy TP. Doporučené postupy k indikacím a podávání transfuzních přípravků v současné době připravuje odborná společnost pro transfuzní lékařství ČLS JEP.

Literatura

1. **Sharma, S., Sharma, P., Tyler, L. N.** Transfusion of blood and blood products: indications and complications. *Am. Fam. Physician.*, 2011, 83, 6, p. 719–724.
2. **Bateman, S. T., Lacroix, J., Boven, K.** Anemia, blood loss, and blood transfusions in North American children in the intensive care unit. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008, 178, 1, p. 26–33.
3. **Lacroix, J., Hébert** Transfusion Strategies for Patients in Pediatric Intensive Care Units. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 356, p. 1609–1619.
4. **Karam, O., Tucci, M., Bateman, S. T., Ducruet, T., Spinella, P. C., Randolph, A. G., Lacroix, J.** Association between length of storage of red blood cell units and outcome of critically ill children: a prospective observational study. *Crit. Care*, 2010, 14, 2.
5. **Kasat, K., Hendricks-Muñoz, K.D., Mally, P. V.** Neonatal red blood cell transfusions: searching for better guidelines. *Blood Transfus.*, 2011, 1, p. 86–94. doi: 10.2450/2010.0031-10.
6. **Singh, R., Visintainer, P. F., Frantz, I. D., Shah, B. L., Meyer, K. M., Favila, S. A., Thomas, M. S., Kent, D. M.** Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. *J. Perinatol.*, 2011, 3, p. 176–182. Epub 2011 Jan 27.

7. **Blumberg, N., Heal, J.** Platelet transfusion: trigger, dose, benefits and risks *Medicine Reports*, 2010.
8. **Strauss, R. G.** Platelet transfusions in neonates: questions and answers. *Hematology*, 2010, Vol. 3, No. 1.
9. **Kenton, A. B., Hegemier, S., Smith, E. O., O'Donovan, D. J., Brandt, M. L., Cass, D. L., Helmrath, M. A., Washburn, K., Weihe, E. K., Fernandes, C. J.** Platelet transfusions in infants with necrotizing enterocolitis do not lower mortality but may increase morbidity. *J. Perinatol.*, 2005, 25, 3, p. 173–177.
10. **Von Lindern et al.** Thrombocytopenia in neonates and the risk of intraventricular hemorrhage: a retrospective cohort study *BMC. Pediatrics*, 2011, 11, p. 16.
11. **Triulzi, D. J.** Transfusion-related acute lung injury: current concepts for the clinician. *Anesth. Analg.*, 2009, 108, 3, p. 770–776.
12. **Sachs, U. J., Wasel, W., Bayat, B., Bohle, R. M., Hattar, K., Berghöfer, H., Reil, A., Bux, J., Bein, G., Santoso, S., Weissmann, N.** Mechanism of transfusion-related acute lung injury induced by HLA class II antibodies. *Blood*, 2011, 13, 117, 2, p. 669–677. Epub 2010 Oct 28.
13. **Church, G. D., Price, C., Sanchez, R., Looney, M. R.** Transfusion-related acute lung injury in the paediatric patient: Two case reports and a review of the literature. *Transfus. Med.*, 2006, 16, 5, p. 343–348.

Poděkování: Práce byla podpořena Výzkumným záměrem RVO VFN 64165/2012.

Práce byla prezentována formou přednášky v rámci akce IPVZ „Aktuality v intenzivní medicíně“ v prosinci 2011.

Do redakce došlo dne 2. 1. 2012.

Do tisku přijato dne 31. 5. 2012.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Olga Černá
Újezd 11
150 00 Praha 5
e-mail: olga.cerna@vfn.cz