

Trombocytové koncentráty a ich použitie

MUDr. Renáta Pizurová, MUDr. Lenka Bartošová, PhD., MUDr. Pavol Hollý, Bc. Oľga Škvarenková, Jana Zeiselová, prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.

Klinika hematológie a transfuziológie, Univerzitná nemocnica, Martin

Používanie trombocytových koncentrátov sa v posledných rokoch výrazne zvýšilo, predovšetkým v dôsledku zvýšenia intenzívnej starostlivosti a liečby u pacientov s hematologickými a onkologickými ochoreniami. Cieľom článku je poskytnúť celkový prehľad o použití trombocytových koncentrátov, vrátane platných indikácií pre ich podanie, ktoré vychádzajú z vypracovaných odporúčaných protokolov jednotlivých krajín EÚ. Rozoznávame dve hlavné indikácie podania: indikácia profylaktická a indikácia terapeutická. Správna indikácia zvoleného transfúzneho prípravku v správny čas je výsledkom posúdenia pomeru medzi rizikom podania/nepodania transfúzie a očakávaným prínosom pre pacienta.

Kľúčové slová: trombocytové koncentráty, správna indikácia, profylaxia, terapia.

Platelet concentrates and their application

The application of platelet concentrates has significantly increased in recent years mainly due to the increased intensive care and treatment in patients with hematological and oncological diseases. The purpose of this article is to provide a review on the use of platelet concentrates, including appropriate indications and administration based on recommendations and protocols of individual EU countries. There are two main indications of platelet concentrate administration: prophylaxis and treatment. Correct indication of appropriate blood product at the right time is a result of considering the risk of transfusion, risk of patient's worsening without transfusion and the expected benefit for patient.

Key words: platelet concentrates, correct indication, prophylaxis, therapy.

Vask. med., 2012, 4(1-2): 14–16

Úvod

Krvné doštičky (trombocyty) sú najmenšie krvné elementy, ktoré majú dôležitú úlohu pri fungovaní hemostázy a pri zastavení krvácania. Doštičky sú bezjadrové častice a majú tvar hladkých oválnych diskov s priemerom 2 – 4 μm . Priemerná koncentrácia trombocytov v jednom litri krvi je 150 – 400 $\times 10^9$ a ich životnosť je 9 – 12 dní.

Krvné doštičky vznikajú oddelením sa z cytoplazmy megakaryocytov. Megakaryocyty sú veľké polyploidné bunky kostnej drene s laločnatým jadrom. Tvoria menej ako 1 % buniek kostnej drene. Vznikajú diferenciaciou z hematopoetických kmeňových buniek (HSC). Po vzniku megakaryocytov dochádza k dozrievaniu a tvorbe krvných doštičiek (obrázok 1).

Fyziologická úloha trombocytov v organizme

Trombocyty cirkulujúce v krvi majú **viaceré úlohy** v organizme, jednou z nich je **udržanie hemostázy**, ktorá je základná pre obnovu integrity krvného riečiska. Okrem vlastného podielu pri tvorbe primárnej zátky **zasahujú do funkcie cievnej steny, sú nevyhnutné pre proces plazmatickej fázy koagulácie**.

Zlyhanie funkcie trombocytov sa prejaví krvácanými prejavmi na koži (napr. drobné bodkovité petechie, sufúzie) a na slizniciach jednotlivých orgánov (krvácanie z gastrointestinálneho a uropoetického systému, epistaxa, gynekologické krvácanie, zvýšené krvácanie po poraneniach a pri chirurgických výkonoch, atď.).

Rozlišujeme:

- poruchy počtu trombocytov (**trombocytopenie**),
- poruchy funkcie trombocytov (**trombocytopenie**).

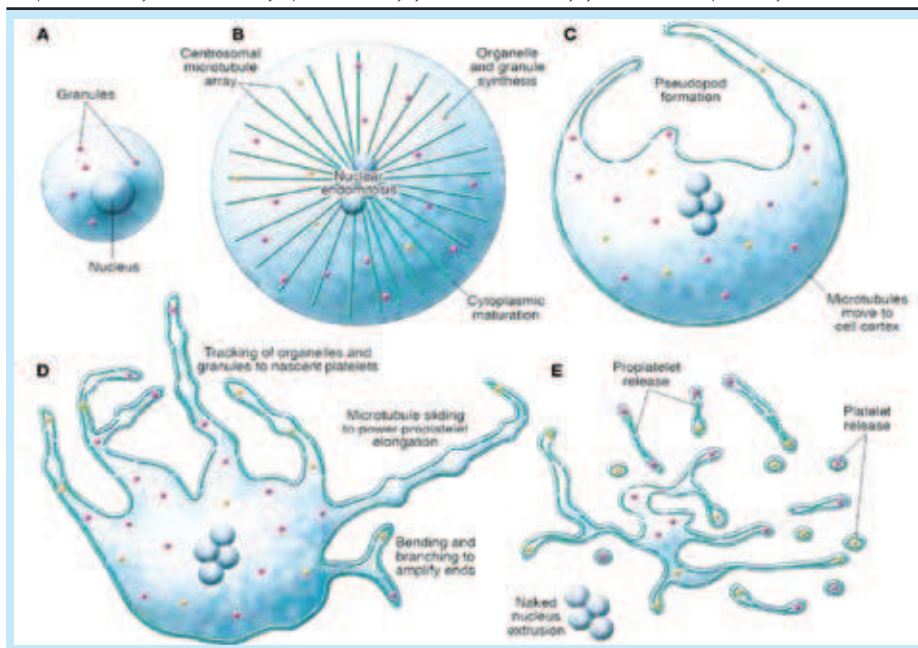
Obe poruchy sa môžu kombinovať a často sú súčasťou alebo sprievodným znakom iného ochorenia.

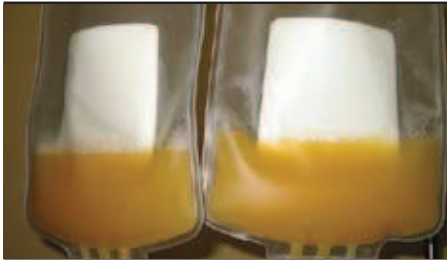
Charakteristika trombocytových koncentrátov (Tr koncentrátov)

Druhy Tr koncentrátov

Jednou z možností, ako predchádzať alebo zastaviť už vzniknuté krvácanie, ktoré je navodené buď trombocytopeniou alebo trombocytopeniou, je podávanie transfúzných prípravkov – trombo-

Obrázok 1. Vznik trombocytov z megakaryocytov. Vývoj nezrelých megakaryocytov (A) až na zrelé trombocyty (E) je komplexný proces. Najskôr dochádza k maturácii megakaryocytov. Prebieha veľké množstvo zmien vo vnútri bunky, ako napríklad endomitóza, tvorba membránových organel, zvyšovanie počtu ribozómov a zvýšená proteosyntéza (B). Po zmene organizácie cytoskeletu a hromadenie mikrotubulárnych štruktúr pod bunkovým kortexom sa zahajuje tvorba prvých protrombocytov (C). Po ich vzniku dochádza radiálne k tvorbe ďalších (D). Postupne sa rozbrázdí celá cytoplazma, dôjde k vypudeniu jadra a z protrombocytov sa uvoľňujú protrombocyty a zrelé trombocyty (E). Obrázok prevzatý z (8).



Obrázok 2. Krvné doštičky (trombocyty).**Obrázok 3.** Odberové vaky s trombocytovými koncentrátmi z jednotiek celej krvi uložené v centrifúge

cytových koncentrátov. **Tr koncentrát** je **koncentrát krvných doštičiek v plazme** (obrázok 2).

Rozoznávame:

- **trombocytový koncentrát z jednotky celej krvi** (od náhodných darcov) – ide o transfúzny prípravok, ktorý je pripravený diferenciaciou centrifugáciou z celej krvi od jedného darcu (1 transfúzna jednotka – 1 TU) (obrázok 3). Obsah trombocytov je minimálne $0,5 \times 10^{11}$ v 60 – 70 ml plazmy. Na účinnú substitúciu pre jedného pacienta je potrebné podať 6 TU trombocytových koncentrátov z celej krvi (tzn. od 6 darcov);
- **trombocytový koncentrát z aferézy** (od jedného darcu) sa pripravuje prístrojovou aferézou trombocytov od jedného darcu na automatickom separátore krviniek (obrázok 4). **Aferéza** je metóda získavania jednej alebo viacerých zložiek z krvi strojovým spracovaním celej krvi, pri ktorom sa reziduálne zložky z krvi vracajú darcovi počas procesu alebo na konci procesu. Obsah trombocytov je $2 - 6 \times 10^{11}$ v 1 TU. Na účinnú substitúciu pre jedného pacienta stačí 1 TU od jedného darcu. **Výhodou** aferetického koncentrátu je: vyššia výťažnosť trombocytov, odber trombocytov od vybraného darcu, zníženie nebezpečenstva alloimunitácie antigénmi HLA a účinnejšia liečba už alloimunitovaných pacientov.

Skladovanie, transport a aplikácia Tr koncentrátov

Trombocyty sa skladujú v špeciálnom plastovom vaku maximálne 5 dní pri teplote $+20$ až $+24$ °C. Vaky musia byť počas celého skladovania kontinuálne premiešavané na automatických trepačkách. Uvedené opatrenia musia zabezpečiť udržanie pH v rozmedzí 6,0 až 7,4.

Tr koncentráty sa transportujú v prenosnej taške, ktorá udrží teplotu $+20$ až $+24$ °C. **Nikdy sa nesmú dávať do chladničky!** Podanie doštičiek

Obrázok 4. Aferetický prístroj na oddelovanie jednotlivých krvných zložiek – separátor.

príjemcovi by malo prebiehať v čo najkratšom čase, rýchlosť aplikácie má byť do 20 – 30 minút.

Indikácia Tr koncentrátov

Na vypracovaní správnych indikácií podania transfúzných prípravkov sa podieľajú špecialisti Rady Európy (RE) v oblasti transfuziologie.

Tr koncentráty sa podávajú:

- z indikácie profylactickej,
- z indikácie terapeutickkej.

Terapeutická dávka je $2 - 4 \times 10^{11}$ trombocytov, čo predstavuje podanie 1 – 2 koncentrátov trombocytov z aferézy. Po podaní Tr koncentráty sa dá u dospelého človeka (s hmotnosťou 70 kg) bez súčasnej alloimunitácie (ITP), sekvestrácie (hypersplenizmus) alebo konzumpcie (DIC) predpokladať vzostup počtu trombocytov o $30 - 40 \times 10^9/l$.

Vzorec na výpočet množstva trombocytov

nutných na dosiahnutie plánovaného vzostupu je:

$$\text{Potrebné trombocyty v TP (x 10}^9/l) = \frac{\text{cieľový vzostup Tr (x 10}^9/l) \times \text{TBV (l)}}{F}$$

(Vysvetl.: TP – transfúzny prípravok; Tr – trombocyty; TBV – objem krvi pacienta; faktor F – u pacientov s normálnou slezinou má hodnotu 0,67; so splenomegáliou 0,4; po splenektómii hodnotu 1,0)

Profylaktické indikácie Tr koncentrátov

A. profylaxia spontánneho krvácania u pacientov s ťažkou trombocytopéniou:

- preventívne podanie koncentrátu trombocytov je väčšinou indikované u pacientov s poklesom počtu doštičiek pod hodnotu $5 - 10 \times 10^9/l$, aj keď nie sú príznaky krvácania;
- u pacientov s ťažkou chronickou trombocytopéniou bez hemoragických komplikácií je prístup k preventívnemu podávaniu trombocytov zdržanlivejší a väčšinou sa trombocyty podávajú až pri krvácaní alebo pred plánovaným výkonom s rizikom hemoragických komplikácií.

Tabuľka 1. Invazívne výkony s rizikom krvácania.

Výkony s vysokým rizikom krvácania

chirurgické zákroky (brušná a hrudná chirurgia, ortopédia, urológia a i.)

biopsie (pľúc, pečene a i.)

zavádzanie centrálnych venózných katérov

umbálna a hrudná punkcia, tracheotómia

endoskopia GIT alebo bronchoalveolárna laváž spojená s odberom vzorky tkaniva

extrakcia zubov, punkcia sínusov a i.

vaginálny pôrod alebo pôrod sekciov

Výkony s nízkym rizikom krvácania

biopsie kože

zavádzanie katérov a kanýl do periférnych žíl

bronchoalveolárna laváž bez biopsického odberu tkaniva

endoskopia GITu bez odberu vzorky tkaniva

trepanobiopsia a aspirácia kostnej drene

B. profylaxia pred invazívnymi výkonmi (tabuľka 1):

1. výkony s vysokým rizikom krvácania:

- je nutné udržiavať počet trombocytov nad $50 \times 10^9/l$ u pacienta bez zmien PT a APTT a bez príznakov trombocytopenie;
- u výkonov s najvyšším rizikom krvácania (pôrod sekciov a i.) alebo u lokalizácii, kde krvácanie môže viesť k ohrozeniu životných funkcií (neurochirurgia, operácie oka, operácie prostaty a i.), je nutné udržiavať počet trombocytov nad $75 \times 10^9/l$, najlepšie okolo hodnoty $100 \times 10^9/l$.

Po chirurgickom výkone by sa mal počet trombocytov udržiavať na hodnotách vyšších ako $50 \times 10^9/l$ ešte niekoľko dní po výkone, najlepšie až do zhojenia rany.

2. výkony s nízkym rizikom krvácania:

- podmienkou realizácie výkonov je hodnota trombocytov aspoň $20 \times 10^9/l$ a neprítomnosť inej poruchy hemostázy (koagulopatia, trombocytopenia a i.).

C. profylaxia pri komplikáciách alebo v špeciálnych klinických situáciách:

Udržiavať hladinu trombocytov na hodnotách nad $20 \times 10^9/l$;

- pri krvácajúcich prejavoch;
- pri súčasnom podávaní heparínu;
- pri infekčných komplikáciách;
- pri liečbe akútnych leukémií v hematológii a podávaní chemoterapie v hematológii a onkológii;
- u AML-M3 v priebehu celej indukčnej chemoterapie udržiavať počet trombocytov v rozmedzí $30 - 50 \times 10^9/l$, ak pretrvávajú krvácanie, je potrebné pátrať aj po jeho iných príčinách (chirurgická, iná porucha hemostázy, napr.: vaskulopatia);
- v ostatných podobných situáciách.

Terapeutické indikácie Tr koncentrátov

A. terapeutické podávanie trombocytov pri aktívnom krvácaní:

- u pacientov s aktívnym krvácaním je nutné udržiavať hodnoty trombocytov aspoň na hodnote $50 \times 10^9/l$ a vyššej;
- ak pretrváva krvácanie, je potrebné pátrať po inej príčine (chirurgickej, inej poruche hemostázy – koagulopatia, trombocytopenia, vaskulopatia) alebo doplniť substitúciu ďalším postupom (opich krvácajúcej cievy a i.), v prípade život ohrozujúceho krvácania nereagujúceho na štandardný postup podať rekombinantný aktivovaný faktor VII.

B. terapeutické podávanie trombocytov pri krvácaní u pacientov s ťažkou trombocytopeniou:

- väčšinou ide o veľmi vzácne kongenitálne trombocytopenie, ako sú Glanzmanova trombostenia, Bernard-Soulierov syndróm a iné, výnimočne je potrebné indikovať Tr koncentráty pri ťažkom krvácaní u pacientov s významnou získanou trombocytopeniou. Ak je potvrdené, že krvácanie je spôsobené poruchou funkcie trombocytov, je Tr koncentrát indikovaný aj pri normálnom počte doštičiek.

C. Dilučná trombocytopenia u masívnych transfúzií, operácií v mimotelovom obehu a pod.:

- riziko krvácania vzniká už pri hodnotách okolo $50 \times 10^9/l$;
- pri masívnej transfúzii v hyperakútnom štádiu sa podáva na 10 TU erytrocytových prípravkov 1 TU Tr koncentrátu z aferézy.

D. Ostatné trombocytopenie:

- autoimúnne trombocytopenie – v týchto prípadoch je Tr koncentrát indikovaný len pri život ohrozujúcom krvácaní a v dobe potrebných invazívnych výkonov;
- trombotická trombocytopenická purpura a heparínom indukovaná trombocytopenia – v týchto situáciách sú Tr koncentráty kontraindikované;
- diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC) – podanie Tr koncentrátovej prípravy je indikované u pacientov s ťažkou trombocytopeniou, významným krvácaním, v septickom stave. Vždy ide o súčasť celého komplexu terapeutických postupov, len samotné podávanie Tr koncentrátu nemá význam.

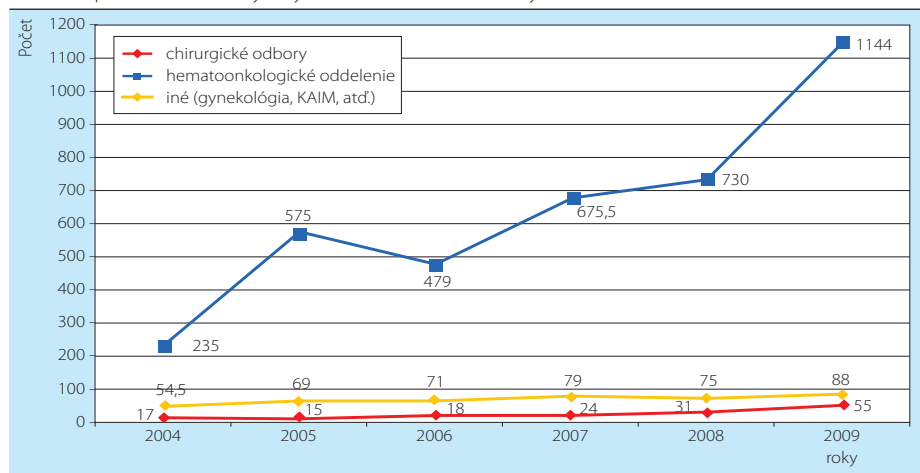
Indikácie špeciálnych Tr koncentrátovej prípravy

Tr koncentrát získaný aferézou bez leukocytov – „deleukotizovaný“ je koncentrovanou suspenziou krvných doštičiek získaných aferézou, z ktorých sú odstránené leukocyty.

Indikácia na podanie deleukotizovaných transfúzií prípravkov:

- prevencia vedľajších transfúzií reakcií (pacienti s opakovanými febrilnými nehemolytickými reakciami, pri dôkaze cytotoxických HLA protilátok);

Graf 1. Spotreba trombocytových koncentrátov z aferézy v rokoch 2004 – 2009 v UNM.



- prevencia alloimunizácie (pacienti chronicky substituovaní transfúzií prípravkami, napr. hematologickí a onkologickí pacienti, pacienti pred orgánovými transplantáciami a po nich);
- prevencia prenosu infekcie, hlavne cytomegalovírusu u CMV séronegatívnych príjemcov.

Indikácie na podanie ožiarených transfúzií prípravkov – ožarovanie Tr koncentrátov

sa vykonáva ako prevencia choroby reakcie štepu proti hostiteľovi vyvolaná transfúziou prípravkom (TA GvHD) u imunokompromitovaných pacientov. Nemôže nahradiť deleukotizáciu prípravku. Prípravok sa dáva ožiarit dávkou 30 Gy gama žiarením.

Indikácie:

- hematológia a onkológia
 - pacienti s plánovanou autológou alebo alogénnou transplantáciou krvotvorných buniek;
 - hematologické malignity (leukémie a lymfómy) a ťažké aplastické anémie;
 - solídne tumory, pri ktorých je plánovaná vysokodávkovaná chemoterapia;
- alogénna príbuzenská transplantácia (hlavne medzi prvostupňovými príbuznými);
- pacienti s primárnymi poruchami imunity;
- pacienti po transplantácii solídnych orgánov s imunosupresívnou terapiou;
- polytransfundovaní pacienti;
- neonatológia : novorodenci s hmotnosťou pod 1 250 g.

Refraktérnosť

Refraktérnosť – znamená **zlyhanie odpovede na Tr koncentráty**. Ide o zložitý problém, medzi ktorého najčastejšie príčiny patrí: HLA alloimunizácia, prítomnosť protilátok proti trombocytom, prebiehajúce infekcie, zvýšená sekvestrácia v slezine, diseminovaná intravaskulárna koagulácia, podávanie niektorých liekov.

Záver

Celosvetovo, aj v Slovenskej republike, dochádza v posledných rokoch k nárastu v podávaní Tr koncentrátov, hlavne aferetických, pri riešení krvácajúcich

komplikácií u trombocytopenických pacientov, ako aj v ich profylaxii vo všetkých odboroch. Nárast spotreby aferetických Tr koncentrátov v UNM od roku 2004 do roku 2009 dokumentuje graf 1. Pred každým podaním Tr koncentrátu je potrebné dôsledne zvážiť pomer riziko/benefit pre individuálneho pacienta.

Publikácia bola vytvorená realizáciou projektu „Dobudovanie Centra excelentnosti pre perinatologický výskum (CEPV II)“ (ITMS: 26220120036) na základe operačného programu Výskum a vývoj, financovaného z Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

Literatúra

- Řeháček V. Indikace podání transfuzních přípravků podle doporučení Rady Evropy, Transfúze a hematologie dnes 2005; 11 (suppl 2): 77–79.
- Štaško J, Kubisz P. Poruchy krvných doštičiek. XIII. Pařížkovy dny, Diagnostika a léčba krvácaní v praxi, Zborník abstraktov 2007: 6–9.
- Kubisz P a spol. Hematológia a transfuziologie. Grada, Bratislava 2006: 217–243.
- Lasota Z, Gumulec J, Janek D, Králová S, Klodová D, Bezděk R, Laská J, Urbánková M, Brejcha M, Šumná E, Wróbel M, Slezák P. Substituční hemoterapie, Doporučení pro klinickou praxi 2006: 9–10.
- Optimal Use Of Blood: Summaries Of Component Characteristics. Council of Europe Publishing. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components 11th edition. Strasbourg, Council of Europe Publishing 2005.
- Guidelines for the use of platelet transfusions. British Committee for Standards in Hematology, Blood Transfusion Task Force. British Journal of Haematology 2003; 122: 10–23.
- Transfusion de plaquettes: produits, indications. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2003.
- Patel SR, Hartwig JH and Italiano JE Jr. The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets. J Clin Invest 2005; 115(12): 3348–3354.
- Schiffer CHA, Anderson KC et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology, Journal of Clinical Oncology 2001; 19(5): 1519–1538.
- Cable R, Carlson B, Murphy S et al. Practice Guidelines for Blood Transfusion, American National Red Cross, Second edition, April 2007: 19–27.

MUDr. Renáta Pizurová

Klinika hematologie a transfuziologie
JLF UK a UNM
Kollárova 2, 036 59 Martin
pizurovar@pobox.sk

