

UPORABA KRVNIH PRIPRAVKOV PRI KRONIČNIH KRVAVITVAH IZ PREBAVIL

Veronika Urlep Šalinović

Ključne besede: kronična krvavitev, kronična anemija, pomanjkanje železa, pripravki železa, transfuzija koncentriranih eritrocitov

Izvleček – Izhodišča. Dolgotrajne manjše ali večje krvavitve iz prebavil vodijo v sekundarno kronično deficitarno sideropenično anemijo, ki jo zdravimo s pripravki železa, a le izjemoma z eritrocitnimi krvnimi pripravki.

Zaključki. Bolniki s kronično sekundarno deficitarno sideropenično anemijo so do določene stopnje prilagojeni na znižano oksiformno kapaciteto krvi. Da bi preprečili poslabšanje anemije, je potrebno odstraniti vzrok za kronično krvavitev in posledično sideropenijo, ki jo zdravimo s pripravki železa peroralno ali izjemoma intravensko. Nadomestno zdravljenje s transfuzijo alogeničnih eritrocitov je indicirano le v akutnih primerih dodatne izgube krvi, kot so nujni operativni posegi, večje poškodbe in težje akutne okužbe.

Key words: chronic haemorrhages, chronic anaemia, iron deficiency, iron medication, transfusion of red cell concentrates

Abstract – Background. Minor or major haemorrhages of long duration from the gastrointestinal tract cause secondary chronic iron deficiency anaemia, which is treated by red cell concentrates only exceptionally.

Conclusions. Patients suffering from chronic secondary iron deficiency anaemia are partially adapted to decreased oxygen capacity of the blood. It is necessary to eliminate the cause of chronic haemorrhages to prevent the worsening of anaemia and consecutive iron deficiency treated by iron per os or exceptionally intravenously. Substitution therapy by red cell concentrates is indicated only in acute urgent states, in cases with additional acute loss of blood such as urgent surgery, major trauma or acute infection.

Uvod

Kljub velikemu napredku in skrbi transfuzijske medicine, ki si prizadeva zbirati kri le od prostovoljnih krvodajalcev po strogih merilih, jo testirati in predelovati po načelih dobre laboratorijske in proizvodne prakse ter shranjevati do uporabe v optimalnih pogojih z namenom, da oskrbi bolnike z najbolj varnimi in kakovostnimi krvnimi pripravki, določena tveganja so in jih tudi v prihodnje ne bomo mogli izničiti (1,2).

Krvni pripravki so biološka zdravila z dejavniki tveganja za: aloimunizacijo na tuje eritrocitne, HLA (human leukocyte antigen) in trombocitne antigene ter plazemske beljakovine, imunomodulacijski učinek, težje ali lažje potransfuzijske reakcije (akutne ali zapoznele hemolitične reakcije, febrilne nehemo-litične reakcije, akutni pljučni edem, trombocitopenična purpura, urtikarija,

anafilaksija, bolezen presadka proti gostitelju), za prenos bolezni, ki se prenašajo s krvjo, in za bakterijske okužbe (2,3). Zaradi omenjenih dejavnikov tveganja je pomembno, da tveganja dobro poznamo in se za zdravljenje s krvjo in krvnimi pripravki odločamo le v primeru življenjske ogroženosti bolnika, ko ni nobene drugega zdravila. Krvi ni v izobilju in je darilo zdravega človeka bolnemu, zato jo moramo čim bolj racionalno uporabiti (2).

Po današnjih merilih dobre klinične transfuzijske prakse velja uporabiti vse možne alternativne metode zdravljenja. Vse bolj velja krilatica, da je najbolj varna tista transfuzija, ki je bolnik ni prejel. Pri tem pa seveda ne smemo nikoli pozabiti, da je transfuzija eritrocitov pri večji akutni izgubi krvi nenadomeseljiva in ohranja življenje bolnikov (4).

Kronične krvavitve iz prebavil

Zaradi dolgotrajnih manjših, včasih tudi prikritih krvavitev v prebavila se pri bolnikih razvije anemija zaradi pomanjkanja železa. Anemija zaradi pomanjkanja železa pri moškem, starejšem od 50 let, in pri ženski v menopavzi je najverjetneje posledica kroničnih krvavitev iz prebavil (5). Klinično se odraža z bledico kože in sluznic, utrujenostjo, težko sapo pri naporih, hitrim utripanjem srca, izgubo teka in bolj ali manj izraženimi znaki bolezni prebavil ali celo brez znakov (6). V nekaterih primerih je s kroničnimi krvavitvami povezana anemija klinično neopazna zaradi fizioloških kompenzacijskih mehanizmov, kot so povečan minutni srčni iztis, zmanjšan periferni žilni odpor, povečan srčni utrip, povečan udarni volumen in povečana krčljivost srčne mišice, zmanjšana viskoznost krvi, prerazporeditev krvi v organe, ki potrebujejo več kisika, ter povečano odpuščanje kisika iz oksihemoglobina s premikom disociacijske krivulje hemoglobina v desno, če se vrednosti hemoglobina znižajo pod 99 g/l (7).

Vzroki krvavitev iz prebavil so v:

- požiralniku (varice, hiatusna hernija);
- želodcu (erozivni gastritis, razjede, karcinom);
- tankem črevesu (razjede, karcinom, regionalni enteritisi, teleangiektazije, polipi);
- debelem črevesu (polipi, ulcerozni kolitis, hemeroidi, karcinom, polipi, amebiaza in divertikli).

Hude trombocitopenije in funkcionalne motnje trombocitov so prav tako lahko vzrok krvavitev v prebavila (5).

Kronična sideropenična anemija

Kronična sideropenična anemija je sekundarna deficitarna in najpogostejša oblika anemije, ki se razvije postopoma pri dolgotrajnih večjih ali manjših krvavitvah. Sideropenično anemijo srečujemo tudi pri krvodajalcih, pri katerih so znižane vrednosti Hb najpogostejši vzrok za odklon; odvzem krvi namreč pospeši razvoj sideropenije in anemije pri navidezno zdravih ljudeh, ki imajo prikrita krvavitva iz prebavil. V teh primerih je pomembno razumeti patogenezo anemije, jo korigirati, ugotoviti njen vzrok in ga odstraniti, če je le mogoče. Odvisno od obilnosti in trajanja krvavitve, sposobnosti absorpcije železa v dvanajstniku in jejunumu, zaloga železa, starosti bolnika in spremljajočih bolezni se anemija razvija počasi, zato se organizem prilagaja na anemijo in se klinični znaki razvijejo postopno in pozno (6).

Etiopatogeneza

Telo odraslega človeka vsebuje 2,5–5 g železa, ki se v 60–70 % nahaja v hemoglobinu, in v 20–30 % ohranjen v feritinu in hemosiderinu, preostalo železo se nahaja v mioglobinu in encimih (8). Dnevna izguba železa je 1,5–2,0 mg, ki jo z normalno prehrano nadomestimo; povečano porabo železa organizem najprej kompenzira s povečano absorpcijo v tankem črevesu. Če vemo, da z 1 ml krvi izgubimo 0,5 mg železa, potem bomo kmalu ugotovili, da kronična, tudi manjša krvavitev vodi najprej v sideropenijo in nato v sideropenično anemijo.

Organizem najprej nadomesti izgubo eritrocitov s povečano sintezo eritrocitov in porabo uskladiščenega železa. V začetnem obdobju v makrofagih kostnega mozga ne najdemo feritina in hemosiderina; zmanjša se koncentracija serumskega feritina, medtem ko je koncentracija serumskega železa še normalna, zato ni anemije. Če se krvavitve ponavljajo, se zmanjša serumsko železo in razvije se mikrocitna anemija.

Diagnoza

Ponavljajoče se – kronične krvavitve iz zgornjega ali spodnjega dela prebavil so lahko očitne in jih spremljajo simptomi osnovne bolezni ali prikrita brez drugih znakov bolezni prebavil. Klinični znaki anemije se razvijajo počasi v teku več mesecev ali celo let. Bolnik toži o slabem počutju, utrujenosti, zmanjšanju teka, pojavlja se bledica kože in sluznic; vse to so znaki, zaradi katerih bolnik poišče zdravniško pomoč. Laboratorijske preiskave pokažejo: zmanjšane vrednosti Hb, nizek hematokrit, nesorazmerje med hemoglobinom in številom eritrocitov (mikrociti) zaradi zmanjšane povprečne volumna eritrocita (PVE - MCV), zmanjšane povprečne količine Hb v eritrocitu (PKHE- MCHC), zmanjšano serumsko železo; zvečane vrednosti transferina in zmanjšane vrednosti serumskega feritina. Izvidi rdeče krvne slike nam narekujejo, da opravimo preiskave na prikrito krvavitev (hematest) in ostale diagnostične preiskave, kot so ezofagoskopija, gastroskopija, duodenojejunoskopija, kolonoskopija, rektoskopija, s katerimi bomo odkrili vzroke sideropenične anemije.

Anemijo lahko opredelimo z ozirom na vsebnost hemoglobina:

- **blaga anemija Hb < 120 > 100 g/l**
- **srednje huda Hb < 100 > 70 g/l**
- **huda Hb < 70 g/l**

Zdravljenje

Sideropenične anemije se praviloma zdravijo s pripravki železa in ustrezno prehrano, bogato z beljakovinami in železom; predvsem pa moramo zdraviti osnovno bolezen, ki je vzrok za krvavitev. Zdravljenje sideropenične anemije je običajno dolgotrajno. Učinkovitejši so pripravki, ki vsebujejo dvovalentno železo, ki naj ga bolnik prejema v odmerku 200 mg pred obrokom ali poldrugo uro po obroku. Absorpcija železa se poveča v prisotnosti askorbinske kisline, glukoze, fruktoze in nekaterih aminokislin, zato je priporočljivo zdraviti s pripravki železa z dodatkom vitamina C, sladkorjev ali aminokislin. Zdravljenje je peroralno, le v izjemnih primerih, ko bolnik zaradi prebavnih težav, malabsorpcije, stalne izgube krvi in slabega učinka zdravila ne more prejemati per os, se daje parenteralno-intravensko, lahko tudi v enkratnem odmerku v infuziji v trajanju do 36 ur (8). V *Tabeli 1* so prikazani pripravki železa, ki so registrirani v Sloveniji.

Tabela 1. Pripravki železa, ki so registrirani v Sloveniji

| | | |
|------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| Ferrum Lek | železov (III) oksid s polimaltozo | 100 mg žvečljive tablete |
| Ferrum Lek | železov (III) oksid s polimaltozo | 50 mg/ml kapljice |
| Ferrum Lek | železov (III) oksid s polimaltozo | 50 mg/5 ml sirup |
| Ferrum Lek i. m. | železov (III) oksid s polimaltozo | 100 mg/2 ml ampule |
| Haematopan | železov (II) sulfat | 50 mg, 100 mg dražeje |
| Legofer | železov (III) proteinsukcinat | 40 mg/15 ml sirup |
| Retafer | železov (II) sulfat | 40 mg, 100 mg dražeje |
| Venofer i. v. | železov (III) oksid saharat | 100 mg/5 ml ampule |

Odmerek železa za odrasle izračunamo po obrazcu:

$$0,23 \times TT \text{ v kg} \times (150 - \text{Hb bol. g/l}) + 500 \quad (8)$$

Če se odločimo za zdravljenje z enkratnim odmerkom, je priporočljivo, da začnemo s počasno infuzijo 1 ml na uro (20 mg Fe); če ni reakcije, se hitrost infuzije podvoji vsakih 15 minut do 128 ml na uro (8). Če bolnik ne krvavi, lahko zasledimo po zdravljenju z železom v fizioloških odmerkih naslednji porast Hb:

- po peroralnem zdravljenju 0,6 g/l /dan
- po enkratnem i.v. odmerku 6–14 g/l/dan
- po dodanem eritropoetinu 30–50 g/l/dan

Pričakovani odgovor na zdravljenje z železom intravensko je v 5 do 10 dneh s pomembno retikulocitozo, vrednosti Hb se normalizirajo v okviru meseca dni, medtem ko se feritin normalizira šele po korekciji anemije (9).

Rezultati kažejo, da se zdravljenje z železom podcenjuje pri tistih sideropeničnih bolnikih, ki imajo sicer zdrave krvotvorne organe, saj z najustreznejšim načinom zdravljenja sorazmerno hitro popravimo sideropenično anemijo brez uporabe alogene krvi.

Zdravljenje akutnega poslabšanja kronične sideropenične anemije

Bolnik s kronično krvavitvijo iz prebavil je bolj ali manj prilagojen na kronično anemijo, vendar v primeru dodatne akutne izgube krvi zaradi poškodbe ali nujne operacije potrebuje transfuzijo eritrocitov.

V transfuzijski medicini se v zadnjem času srečujemo s problemom, pri katerih vrednostih Hb ali hematokrita bolnik potrebuje transfuzijo eritrocitov in koliko enot transfundirati pri kronični ali akutni anemiji. Današnja priporočila in smernice za korekcijo anemije so bolj usmerjena k bolniku in kliničnim znakom kot vrednostim Hb oziroma hematokrita (1).

Pri odločitvi za transfuzijo eritrocitnih pripravkov moramo v prvi vrsti upoštevati bolnikovo zdravstveno stanje. Da bi zmanjšali možnost HLA senzibilizacije, prenos CMV, imunosupresivni učinek transfuzije in preprečili vročinsko nehemolitično transfuzijsko reakcijo, transfundiramo filtrirane eritrocitne pripravke, (odstranjeno > 99,99 % levkocitov) vsem ženam v rodni dobi, otrokom, bolnikom, pri katerih pričakujemo dolgotrajno zdravljenje s krvjo, bolnikom z malignomom ali tistim, ki so že imeli vročinsko reakcijo pri transfuzijah.

Transfuzijska medicina v okviru sistema kakovosti, ki vključuje dobro proizvodno in laboratorijsko prakso ter kontrolo kakovosti krvnih pripravkov, izpolnjuje zahteve po zagotavljanju kakovostnih krvnih pripravkov. Tako mora enota eritrocitnega pripravka vsebovati najmanj 45 g Hb, filtrirani eritrociti pa 40 g Hb na enoto in < 1×10^6 levkocitov.

Pri določanju količine eritrocitnih pripravkov za transfuzijo moramo vedeti, da 1 odmerek eritrocitov v povprečju zviša vrednost Hb za 10 g/l pod pogojem, da smo krvavitev uspeli zaustaviti. Bolniku bomo zvišali vrednosti Hb do maksimalno 100 g/l, pri tem bomo strogo upoštevali zdravstveno stanje bolnika (9). Pri mlajših bolnikih brez bolezni pljuč in srca bomo lahko vzdrževali vrednosti Hb med 80 in 100 g/l.

V zadnjem času je bilo opravljenih več primerjalnih študij, v katerih so dokazali, da so za določene operativne posege sprejemljive nižje vrednosti Hb (< 100 g/l), kot so veljale doslej. Uspehi zdravljenja so bili enaki ali celo boljši pri tistih bolnikih, ki so prejeli manjše količine alogene krvi ali niso bili zdravljeni s krvjo (1,9–12).

Zaključek

Kronične krvavitve iz prebavil so najpogostejši vzrok sideropenične anemije, ki jo praviloma zdravimo s pripravki železa; le v primeru akutnih krvavitev, ki poslabšajo anemijo, so indicirani eritrocitni pripravki. Smernice za korekcijo anemij znižujejo prag za transfuzijo krvnih pripravkov.

Ker ima naša služba transfuzijske medicine izročilo v nemoteni preskrbi s krvjo, se nove smernice za bolj racionalno rabo krvi in krvnih pripravkov le počasi uveljavljajo. Dobro in boljše sodelovanje lečečih zdravnikov in transfuziologov ob upoštevanju vseh posebnosti bolnika in možnih alternativnih oblik zdravljenja bo prispevalo k racionalnejši rabi krvnih pripravkov.

LITERATURA

1. Spence RK, Swisher SN. Red cell transfusion – the transfusion trigger . In.: Petz LD, Swisher SN, Kleinman S, Spence RK, Strauss RG. Clinical practice of transfusion therapy. 3th ed. New York: Churchill Livingstone, 1996: 177–83.
2. Urlep Šalinović V, Jelatancev B. Izbira krvodajalca in varnejša transfuzija krvi. Zdrav Vestn, 2000; 69: 257–9.
3. Swisher SN, Petz LD. Transfusion therapy for chronic anemic states. In.: Petz LD, Swisher SN, Kleinman S, Spence RK, Strauss RG. Clinical practice of transfusion therapy. 3th ed. New York: Churchill Livingstone, 1996: 451–7.
4. Spence RK, Jeter EK, Mintz PD. Transfusion in surgery and trauma. In.: Mintz PD. Transfusion therapy: clinical principles and practice. 1st ed. Bethesda: AABB Press, 1999: 171–98.
5. Kocijančič B. Krvavitve iz prebavil. V.: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina. 3. izd. Ljubljana: Littera picta, 2005: 488–93.
6. Lejniece S. Diagnosis and appropriate management of anemias: differential indications for transfusion treatment. In.:Kretschmer V, Shapiro L, Nemceva G, Rossi U. Blood - sparing medicine and surgery: an essential aspect of a safe and well - organised Transfusion Service. Proceedings of the ESTM residential course. Riga: ESTM printing, 2004: 5–11.
7. Modic M. Anemija zaradi pomanjkanja železa. V.: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina. 3. izd. Ljubljana: Littera picta, 2005: 1196–201.
8. Martin V. Inter-relationship of iron and blood loss. In.:Kretschmer V, Shapiro L, Nemceva G, Rossi U. Blood – sparing medicine and surgery: an essential aspect of a safe and well - organised Transfusion Service. Proceedings of the ESTM residential course. Riga: ESTM printing, 2004: 197–207.
9. Radman I, Slipac J. Suvremeni pristup u liječenju sideropenične anemije. Acta med Croat 2005; 59: Suppl 1: 38–41.
10. Menitove JE. Red cell transfusion therapy in chronic anemia. In.: Mintz PD. Transfusion therapy: clinical principles and practice. 1st ed. Bethesda: AABB Press, 1999: 1–12.
11. Herman JH. Platelet transfusion therapy. In.: Mintz PD. Transfusion therapy: clinical principles and practice. 1st ed. Bethesda: AABB Press, 1999: 65–80.
12. Shander A. The concept of blood management, a paradigm shift. In.:Kretschmer V, Shapiro L, Nemceva G, Rossi U. Blood – sparing medicine and surgery: an essential aspect of a safe and well - organised Transfusion Service. Proceedings of the ESTM residential course. Riga: ESTM printing, 2004: 3–4.