

# ОБМЕН ОПЫТОМ

© ЖИБУРТ Е.Б., 2015

УДК 615.381.03:616.12-009.72-06:616.127-005.8-008.6-036.11

## ТРАНСФУЗИИ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Жибурт Е.Б.

ФГБУ Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

**Резюме.** По результатам пилотного исследования MINT (Myocardial Ischemia and Transfusion) сделан вывод о том, что при лечении пациентов с острым коронарным синдромом либеральная стратегия трансфузий с целевой концентрацией гемоглобина 100 г/л эффективнее рестриктивной стратегии с целевой концентрацией гемоглобина 80 г/л. Правила назначения эритроцитов Российской ассоциации трансфузиологов для лечения пациентов с острым коронарным синдромом с 2007 г. предполагают целевую концентрацию гемоглобина 100 г/л и в коррекции не нуждаются.

**Ключевые слова:** переливание крови; медицина, основанная на доказательствах; острый коронарный синдром; гемоглобин; эритроциты; летальность.

Для цитирования: *Гематология и трансфузиология. 2015; 60 (1): 37-40.*

## ERYTHROCYTE TRANSFUSION IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Zhiburt E.B.

N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, 105203, Moscow, Russia

**Summary.** The results of pilot MINT (Myocardial Ischemia and Transfusion) study demonstrate higher efficiency of liberal transfusions with target hemoglobin concentration of 100 g/l vs. restrictive strategy with target hemoglobin concentration of 80 g/l in patients with acute coronary syndrome. Guidelines for erythrocyte transfusion, approved by the Russian Association of Transfusiologists for therapy of patients with acute coronary syndrome in 2007, suggest a target hemoglobin concentration of 100 g/l and need no correction.

**Key words:** blood transfusion; evidence-based medicine; acute coronary syndrome; hemoglobin; red blood cells; mortality.

Citation: *Gematologiya i transfuziologiya. 2015; 60 (1): 37-40.*

Доказательная база клинической трансфузиологии расширяется, пополняясь результатами проспективных рандомизированных контролируемых исследований. В последние 15 лет показано преимущество ограничительной тактики трансфузии эритроцитов по сравнению с либеральной тактикой. Коротко представим результаты четырех наиболее значимых исследований:

1) в исследовании TRICC [1] показано, что у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии эффективнее поддерживать концентрацию гемоглобина на уровне 70 г/л, нежели чем 90 г/л;

2) в исследовании TRACS [2] показано, что после кардиохирургических операций рестриктивная стратегия (целевая концентрация гемоглобина 80 г/л) не уступает либеральной стратегии (целевая концентрация гемоглобина 100 г/л);

3) в исследовании FOCUS [3] показано, что после хирургического лечения переломов костей тазобедренного сустава у пожилых пациентов с риском сердечно-сосудистых заболеваний нет различий

в 60-дневной летальности и восстановлении ходьбы при рестриктивной стратегии (целевая концентрация гемоглобина 80 г/л) и либеральной стратегии (целевая концентрация гемоглобина 100 г/л);

4) в исследовании испанских авторов [4] показано, что у пациентов с острым кровотечением из верхних отделов пищеварительного тракта рестриктивная стратегия (целевая концентрация гемоглобина 70 г/л) эффективнее либеральной стратегии (целевая концентрация гемоглобина 90 г/л).

Внедрение ограничительной стратегии трансфузий эритроцитов – одна из причин сокращения заготовки и переливания крови в России и других развитых странах [5–7].

Результаты изложенных выше исследований позволили нам в 2007 г. сформулировать правила назначения эритроцитов [8–14]:

1) правила назначения эритроцитов применяются для пациентов с нормоволемией без продолжающегося кровотечения;

2) следует учитывать следующие клинические особенности:

- признаки и симптомы анемии: постуральная гипотензия или тахикардия, одышка и головокружение при нагрузке, апатичность или спутанность сознания;

- сочетанные заболевания: ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, дисфункция левого желудочка, шок или снижение транспорта кислорода, хроническое заболевание легких, острая дыхательная недостаточность, беременность.

### Для корреспонденции:

Жибурт Евгений Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой трансфузиологии Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.

Адрес: 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70.

Телефон: +7(495)211-79-51.

E-mail: ezhiburt@yandex.ru

### Corresponding author:

Zhiburt Evgeniy, MD, PhD, D.Sc, prof. (ezhiburt@yandex.ru).

Таблица 1  
Целевые показатели эритронов при различных клинических состояниях

Клиническое состояние	Целевой	
	гематокрит, %	гемоглобин, г/л
Нет признаков анемии и сочетанных заболеваний	21	70
Признак анемии или сочетанное заболевание	24	80*
Продолжающаяся химиотерапия, или лечение острого лейкоза, или трансплантация костного мозга	26	85
Дооперационная анемия и ожидаемая потеря крови более 500 мл или беременность	26	85
Признак анемии и сочетанное заболевание	29	95
Острый коронарный синдром (острый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия)	30–33	100–110

Примечание. \* – скорректировано по результатам исследования FOCUS, до этого, в 2007–2012 гг., было 85 г/л [15–17].

Целевые показатели периферической крови приведены в табл. 1.

Максимальная тканевая экстракция кислорода выявлена в миокарде [18]. Однако целевая концентрация гемоглобина у пациентов с острым коронарным синдромом была определена по данным обсервационных исследований и клинического опыта.

#### Исследование MINT

В 2013 г. опубликованы результаты исследования MINT (Myocardial Ischemia and Transfusion) [19]. В исследование включили пациентов 8 госпиталей США, соответствующих следующим критериям:

- 1) возраст 18 лет или старше;
- 2) одно из состояний:
  - инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST*,
  - инфаркт миокарда без подъема сегмента *ST*,
  - нестабильная стенокардия,
  - стабильное течение ИБС, у больных, подвергшихся катетеризации коронарных артерий сердца;
- 3) концентрация гемоглобина менее 100 г/л в момент рандомизации.

Первичные исходы: смерть, инфаркт миокарда или внеплановая реваскуляризация сердца в течение 30 дней после рандомизации.

Планировали набрать 200 пациентов, однако спустя 18 мес от начала исследования, набрав 110 пациентов, сочли набранное число достаточным для формулировки определенных выводов.

Пациентов разделили на 2 группы с разными стратегиями трансфузионной терапии: рестриктивной

Таблица 2  
Основные характеристики пациентов, включенных в исследование MINT [19]

Характеристика	Все пациенты (n = 110)	Либеральная группа (n = 55)	Рестриктивная группа (n = 55)
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента <i>ST</i> , %	30	30,9	29,1
Инфаркт миокарда без подъема сегмента <i>ST</i> , %	42,7	38,2	47,3
Нестабильная стенокардия, %	14,6	14,6	14,6
Стабильное течение ИБС, %	12,7	16,4	9,1
Возраст, годы (СО)*	70,8 (12,8)	67,3 (13,6)	74,3 (11,1)
Женщины, %	50	49,1	50,9
Белые, %	72,7	70,9	74,6
Негроиды, %	20	18,2	21,8
Другие, %	7,3	10,9	3,6
Чрескожная коронарная интервенция ранее, %	41,8	43,6	40
Шунтирование коронарных артерий ранее, %	30,9	29,1	32,7
Инфаркт миокарда ранее, %	27,3	23,6	30,9
Цереброваскулярная катастрофа, %	8,2	7,3	9,1
Кровотечение, %	13,6	10,9	16,4
Застойная сердечная недостаточность, %	30	25,5	34,6
Гипертензия, %	83,6	85,5	81,8
Диабет (лечение перорально или инсулин), %	57,3	61,8	52,7
Болезнь периферических артерий, %	9,1	10,9	7,3
Анемия, %	40,9	41,8	40
Гиперхолестеринемия/гиперлипидемия, %	67,3	69,1	65,5
Почечная недостаточность, %	32,7	34,6	30,9
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (СО)	28,7 (6,7)	29,1 (7,2)	28,3 (6,1)
Систолическое АД, мм рт. ст. – последнее до рандомизации (СО)	126,8 (20,6)	125,7 (20,2)	127,8 (21)
Хроническая сердечная недостаточность при поступлении, %	22,7	21,8	23,6
Курение табака в момент исследования, %	13,6	12,7	14,6
Медикаменты в госпитале до рандомизации, %:			
аспирин	90	92,7	87,3
клопидогрель	80,9	81,8	80
варфарин	3,6	7,3	0
гепарин	60	60	60
статины	66,4	65,5	67,3
Ангиограмма в течение последнего года, %	94,5	94,5	94,5
Фракция выброса, % (СО) (n = 81)	47,9 (15,7)	47,1 (16,4)	48,8 (15,3)
Сниженная менее 50% (фракция выброса), % (n = 87)	47,1	50	44,4
Количество коронарных сосудов с обструкцией не менее 50%, %			
0 или 1	31,4	31,4	31,4
2	25,5	31,4	19,6
3	43,1	37,3	49
Чрескожная коронарная интервенция в течение госпитализации и до рандомизации, %	55,5	63,3	47,3

Примечание. \* –  $p = 0,004$ . Здесь и в табл. 3: СО – стандартное отклонение.

(целевая концентрация гемоглобина 80 г/л) и либеральной (целевая концентрация гемоглобина 100 г/л).

Клинические характеристики в группах сравнения были сходны, за исключением более старшего возраста больных в рестриктивной группе (табл. 2).

Таблица 3

## Концентрация гемоглобина и трансфузии в исследуемых группах

Показатель	Либеральная группа (n = 55)	Рестриктивная группа (n = 55)	p
Гемоглобин, г/дл (СО):			
исходно, до рандомизации	9,18 (0,64)	8,97 (0,73)	0,24
1-й день	10,3 (1,00)	9,03 (0,82)	< 0,001
2-й день	10,78 (0,78)	8,98 (0,80)	< 0,001
3-й день	10,64 (0,71)	9,12 (0,75)	< 0,001
Количество доз крови на пациента:			
0	3 (5,5%)	40 (72,7%)	
1	33 (60%)	9 (16,4%)	
2	9 (16,4%)	3 (5,5%)	
3 и более	10 (18,2%)	3 (5,5%)	
Количество доз крови на пациента (СО)	1,58 (1,13)	0,49 (1,03)	< 0,001
Всего перелито доз	87	27	
Срок хранения крови, сут (СО)	24,6 (9,1)	23,4 (10,9)	0,48
Дозы крови, подвергнутые лейкоредукции, %	95,4%	92,3%	0,54
Гемоглобин перед трансфузией, г/дл (СО)	9,3 (6,6)	7,89 (0,8)	< 0,001

Средняя концентрация гемоглобина в либеральной группе была на 13–18 г/л выше, чем в рестриктивной (все  $p < 0,001$ ). Частота трансфузий в либеральной группе была в 3 раза выше, чем в рестриктивной, – перелито 87 и 27 доз эритроцитов соответственно ( $p < 0,001$ ). Совсем не получали трансфузий 72,7% пациентов рестриктивной группы (табл. 3).

Предопределенный первичный исход (смерть, инфаркт миокарда и внеплановая реваскуляризация) в течение 30 дней наблюдали у 6 (10,9%) пациентов в группе с либеральной стратегией трансфузий и у 14 (25,5%) – в группе с рестриктивной стратегией (различие рисков 15%; 95% доверительный интервал различия (95% ДИ) от 0,7 до 29,3%;  $p = 0,054$ ). Смерть в течение 30 дней была менее частой среди пациентов с либеральным назначением трансфузий ( $n = 1$ ; 1,8%) по сравнению с пациентами с рестриктивным назначением трансфузий ( $n = 7$ ; 13%); различие рисков 11,1%, 95% ДИ от 1,5 до 20,8%;  $p = 0,032$ ). Все летальные исходы квалифицированы как кардиологические.

Большинство других неблагоприятных кардиологических исходов чаще развивалось в группе с рестриктивной стратегией назначения трансфузий (табл. 4).

Несмотря на очевидно более благоприятные результаты либеральной трансфузионной стратегии при остром коронарном синдроме, авторы рекомендуют с осторожностью интерпретировать результаты исследования из-за небольшого размера исследования и более пожилого (на 7 лет старше) возраста пациентов рестриктивной группы.

Отмечается, что в 8 госпиталях, включенных в исследование, концентрация гемоглобина менее 100 г/л наблюдалась у 24,2% пациентов с острым коронарным синдромом.

Таблица 4

## События в исследовании MINT в течение 30 дней

Событие	Всего пациентов (n = 109)		Либеральная группа (n = 55)		Рестриктивная группа (n = 54)*		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Смерть/ИМ/внеплановая реваскуляризация	20	18,3	6	10,9	14	25,9	0,054
Смерть	8	7,3	1	1,8	7	13	0,032
ИМ	12	11	5	9,1	7	13	0,52
Внеплановая коронарная реваскуляризация	2	1,8	0	0	2	3,7	0,24
Внеплановая госпитализация:							
любая причина	26	23,8	9	16,4	17	31,5	0,064
кардиологическая причина	11	10,1	3	5,5	8	14,8	0,10
инфекция	2	1,8	0	0	2	3,7	0,24
Инсульт	1	0,9	1	1,8	0	0	1,0
Застойная сердечная недостаточность	9	8,2	2	3,6	7	13	0,093
Тромбоз стента	0	0	0	0	0	0	-
Тромбоз глубоких вен или эмболия легких	1	0,9	1	1,8	0	0	1,0
Пневмония или ангиоинфекция	2	1,8	0	0	2	3,7	0,48
Смерть/ИМ/внеплановая реваскуляризация/пневмония	22	20,2	6	10,9	16	29,6	0,015
Смерть/ИМ	18	16,5	6	10,9	12	22,2	0,011
Нестабильная стенокардия	5	4,6	1	1,8	4	7,4	0,21
Смерть/ИМ/нестабильная стенокардия	23	21,1	7	12,7	16	29,6	0,031
Смерть/ИМ/внеплановая госпитализация по кардиологической причине	26	23,9	9	16,4	17	31,5	0,064

Примечание. \* – 1 пациент утратил контакт с исследованием после 3 дней наблюдения и был исключен; ИМ – инфаркт миокарда.

При реализации либеральной стратегии концентрация гемоглобина на 15 г/л выше, а количество переливаний в 3 раза больше, чем в группе с рестриктивной стратегией назначения трансфузий.

По результатам пилотного исследования MINT сделан вывод о том, что при лечении пациентов с острым коронарным синдромом либеральная стратегия эффективнее рестриктивной стратегии. Для подтверждения этих результатов планируется большое мультицентровое исследование. Правила назначения переливания эритроцитов Российской ассоциации трансфузиологов для лечения пациентов с острым коронарным синдромом с 2007 г. предполагают целевую концентрацию гемоглобина 100 г/л и в коррекции не нуждаются.

## ЛИТЕРАТУРА

- Hébert P.C., Wells G., Blajchman M.A., Marshall J., Martin C., Pagliarello G., et al. 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(6): 409–17.
- Hajjar L.A., Vincent J.L., Galas F.R., Nakamura R.E., Silva C.M., Santos M.H., et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *J. Am. Med. Acad.* 2010; 304(14): 1559–67. doi: 10.1001/jama.2010.1446.
  - Carson J.L., Terrin M.L., Noveck H., Sanders D.W., Chaitman B.R., Rhoads G.G., et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(26): 2453–62.
  - Villanueva C., Colomo A., Bosch A., Concepción M., Hernandez-Gea V., Aracil C., et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368(1): 11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1211801.
  - Чечеткин А.В., Григорьян М.Ш., Макеев А.Б. Служба крови России в 2012 году. *Трансфузиология.* 2013; 3: 4–15.
  - Гильмутдинова И.Р., Вергопуло А.А., Кузьмин Н.С., Каюмова Л.И., Жибурт Е.Б. Служба крови Дании. *Трансфузиология.* 2013; 4: 41–7.
  - Мадзаев С.Р., Гапонова Т.В., Жибурт Е.Б. Служба крови Нидерландов. *Гематология и трансфузиология.* 2014; 1: 51–3.
  - Жибурт Е.Б. Менеджмент крови пациента. *Здравоохранение.* 2014; 4: 58–67.
  - Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Доказательная трансфузиология. Ч. 1. О правилах назначения компонентов крови. *Здравоохранение.* 2007; 11: 31–7.
  - Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Внедрение правил назначения компонентов крови в клиническую практику. *Трансфузиология.* 2007; 3–4: 47–59.
  - Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Доказательная трансфузиология. Ч. 2. Аудит гемотрансфузий. *Здравоохранение.* 2007; 12: 36–44.
  - Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Внедрение кровесберегающей идеологии в практику Пироговского центра. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова.* 2008; 1: 14–21.
  - Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Внедрение правил назначения компонентов крови в клиническую практику. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2008; 4: 85–9.
  - Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. *Правила и аудит переливания крови.* Руководство для врачей. М.: РАЕН; 2010.
  - Жибурт Е.Б., Караваев А.В., Мадзаев С.Р., Шестаков Е.А. Новое в доказательной трансфузиологии. *Трансфузиология.* 2012; 2: 56–62.
  - Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р., Губанова М.Н., Буркитбаев Ж.К. Итоги исследования показаний к гемотрансфузии у пожилых хирургических пациентов. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова.* 2012; 3: 75–6.
  - Мадзаев С.Р., Шестаков Е.А., Караваев А.В., Оспанова М.Е., Жибурт Е.Б. Правила назначения переливания эритроцитов: новые доказательства. *Трансфузиология.* 2013; 3: 26–31.
  - Жибурт Е.Б. *Трансфузиология: учебник.* СПб.: Питер; 2002.
  - Carson J.L., Brooks M.M., Abbott J.D., Chaitman B., Kelsey S.F., Triulzi D.J., et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am. Heart. J.* 2013; 165(6): 964–71. e1. doi: 10.1016/j.ahj.2013.03.001.

## REFERENCES

- Hébert P.C., Wells G., Blajchman M.A., Marshall J., Martin C., Pagliarello G., et al. 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(6): 409–17.
- Hajjar L.A., Vincent J.L., Galas F.R., Nakamura R.E., Silva C.M., Santos M.H., et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *J. Am. Med. Acad.* 2010; 304(14): 1559–67. doi: 10.1001/jama.2010.1446.
- Carson J.L., Terrin M.L., Noveck H., Sanders D.W., Chaitman B.R., Rhoads G.G., et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365(26): 2453–62.
- Villanueva C., Colomo A., Bosch A., Concepción M., Hernandez-Gea V., Aracil C., et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368(1): 11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1211801.
- Chechetkin A.V., Grigorian M.S., Makeev A.B. Blood Service of Russia in 2012. *Transfusiologiya.* 2013; 3: 4–15. (in Russian)
- Gil'mutdinova I.R., Vergopulo A.A., Kuzmin N.S., Kayumova L.I., Zhiburt E.B. Blood Service in Denmark. *Transfusiologiya.* 2013; 4: 41–7. (in Russian)
- Madzaev S.R., Gaponova T.V., Zhiburt E.B. Blood Service of the Netherlands. *Gematologiya i transfusiologiya.* 2014; 1: 51–3. (in Russian)
- Zhiburt E.B. Patient blood management. *Zdravookhranenie.* 2014; 4: 58–67. (in Russian)
- Zhiburt E.B., Shestakov E.A. Evidence-based Transfusiology. Part 1. Guidelines for blood components transfusion. *Zdravookhranenie.* 2007; 11: 31–7. (in Russian)
- Zhiburt E.B., Shestakov E.A. Implementing guidelines for blood components transfusion in clinical practice. *Transfusiologiya.* 2007; 3–4: 47–59. (in Russian)
- Zhiburt E.B., Shestakov E.A. Evidence-based Transfusiology. Part 2. Audit of transfusions. *Zdravookhranenie.* 2007; 12: 36–44. (in Russian)
- Shevchenko Yu.L., Zhiburt E.B., Shestakov E.A. Implementation of blood-saving ideology into practice of Pirogov center. *Vestnik Natsionalnogo Mediko-khirurgicheskogo Centra.* 2008; 1: 14–21. (in Russian)
- Shevchenko Yu.L., Zhiburt E.B., Shestakov E.A. Implementing of blood components guidelines in clinical practice. *Zhurnal khirurgii imeni I.I. Grekova.* 2008; 4: 85–9. (in Russian)
- Zhiburt E.B., Shestakov E.A. *Guidelines and audit of blood transfusion. Guidance for doctors.* Moscow: RAEN; 2010. (in Russian)
- Zhiburt E.B., Karavaev A.V., Madzaev S.R., Shestakov E.A. New evidence in Transfusion. *Transfusiologiya.* 2012; 2: 56–62. (in Russian)
- Zhiburt E.B., Madzaev S.R., Gubanova M.N., Burkitbayev J.K. Results of the study of the indications for transfusion in elderly surgical patients. *Vestnik Natsionalnogo Mediko-khirurgicheskogo Centra.* 2012; 3: 75–6. (in Russian)
- Madzaev S.R., Shestakov E.A., Karavaev A.V., Ospanova M.E., Zhiburt E.B. Guidelines for red blood cells transfusion: new evidence. *Transfusiologiya.* 2013; 3: 26–31. (in Russian)
- Zhiburt E.B. *Transfusiologiya: the textbook (Transfusiologiya: uchebnik).* St. Petersburg: Piter; 2002. (in Russian)
- Carson J.L., Brooks M.M., Abbott J.D., Chaitman B., Kelsey S.F., Triulzi D.J., et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am. Heart. J.* 2013; 165(6): 964–71.

Поступила 30.04.14

Received 30.04.14