

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 ST, %	30	30,9	29,1
Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, %	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 ² (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
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.
2. 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.
 3. 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.
 4. 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.
 5. Чечеткин А.В., Григорьян М.Ш., Makeev A.B. Служба крови России в 2012 году. *Трансфузиология.* 2013; 3: 4–15.
 6. Гильмутдинова И.Р., Вергопуло А.А., Кузьмин Н.С., Каюмова Л.И., Жибурт Е.Б. Служба крови Дании. *Трансфузиология.* 2013; 4: 41–7.
 7. Мадзаев С.Р., Гапонова Т.В., Жибурт Е.Б. Служба крови Нидерландов. *Гематология и трансфузиология.* 2014; 1: 51–3.
 8. Жибурт Е.Б. Менеджмент крови пациента. *Здравоохранение.* 2014; 4: 58–67.
 9. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Доказательная трансфузиология. Ч. 1. О правилах назначения компонентов крови. *Здравоохранение.* 2007; 11: 31–7.
 10. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Внедрение правил назначения компонентов крови в клиническую практику. *Трансфузиология.* 2007; 3–4: 47–59.
 11. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Доказательная трансфузиология. Ч. 2. Аудит гемотрансфузий. *Здравоохранение.* 2007; 12: 36–44.
 12. 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.
 13. 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.
 14. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. *Правила и аудит переливания крови.* Руководство для врачей. М.: РАЕН; 2010.
 15. Жибурт Е.Б., Караваев А.В., Мадзаев С.Р., Шестаков Е.А. Новое в доказательной трансфузиологии. *Трансфузиология.* 2012; 2: 56–62.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Жибурт Е.Б. *Трансфузиология: учебник.* СПб.: Питер; 2002.
 19. 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

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Chechetkin A.V., Grigorian M.S., Makeev A.B. Blood Service of Russia in 2012. *Transfusiologiya.* 2013; 3: 4–15. (in Russian)
6. 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)
7. Madzaev S.R., Gaponova T.V., Zhiburt E.B. Blood Service of the Netherlands. *Gematologiya i transfusiologiya.* 2014; 1: 51–3. (in Russian)
8. Zhiburt E.B. Patient blood management. *Zdravookhranenie.* 2014; 4: 58–67. (in Russian)
9. Zhiburt E.B., Shestakov E.A. Evidence-based Transfusiology. Part 1. Guidelines for blood components transfusion. *Zdravookhranenie.* 2007; 11: 31–7. (in Russian)
10. Zhiburt E.B., Shestakov E.A. Implementing guidelines for blood components transfusion in clinical practice. *Transfusiologiya.* 2007; 3–4: 47–59. (in Russian)
11. Zhiburt E.B., Shestakov E.A. Evidence-based Transfusiology. Part 2. Audit of transfusions. *Zdravookhranenie.* 2007; 12: 36–44. (in Russian)
12. 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)
13. 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)
14. Zhiburt E.B., Shestakov E.A. *Guidelines and audit of blood transfusion. Guidance for doctors.* Moscow: RAEN; 2010. (in Russian)
15. Zhiburt E.B., Karavaev A.V., Madzaev S.R., Shestakov E.A. New evidence in Transfusion. *Transfusiologiya.* 2012; 2: 56–62. (in Russian)
16. Zhiburt E.B., Madzaev S.R., Gubanov 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)
17. 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)
18. Zhiburt E.B. *Transfusiologiya: the textbook (Transfusiologiya: uchebnik).* St. Petersburg: Piter; 2002. (in Russian)
19. 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