

ОБ'ЄДНАНА СИСТЕМА ЛІКУВАННЯ ТРАВМ  
НАСТАНОВИ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ (JTS CPG)



Заморожені та дегліцеролізовані еритроцити  
(CPG ID: 26)

Керівництво з використання заморожених і розморожених/дегліцеролізованих еритроцитів (ДЕ) на полі бою.

Автори-дописувачі

LTC Andrew Cap, MC, USA  
LTC John Badloe, MC, Netherlands  
LTC Thomas Woolley, UK  
MAJ Nicolas Prat, MC, France  
COL (ret) Richard Gonzales, MC, USA  
LTC (ret) Wilbur Malloy, MC, USA

LTC Audra Taylor, MC, USA  
LTC Jason Corley, MC, USA  
Heather Pidcoke, MD, PhD  
LTC Michael Reade, MC, Australia  
COL Martin Schreiber

Дата першої публікації:  
25 червня 2008 р

Дата публікації:  
11 липня 2016 р

Нова редакція CPG замінює  
редакцію від 2 квітня 2012 р

ЗМІСТ

ВСТУП .....	2
КЛІНІЧНІ ПОКАЗИ ДО ЗАСТОСУВАННЯ .....	2
ДОКУМЕНТАЦІЯ .....	3
ЕКСПЛУАТАЦІЙНІ ОСОБЛИВОСТІ .....	3
МОНІТОРИНГ ПОКРАЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ (ПЕ) .....	4
МЕТА (ОЧІКУВАНІ РЕЗУЛЬТАТИ) .....	4
ПОКАЗНИКИ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТІ/ДОТРИМАННЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ .....	4
ДЖЕРЕЛО ДАНИХ .....	4
СИСТЕМНА ЗВІТНІСТЬ ТА ЇЇ ЧАСТОТА .....	4
ОБОВ'ЯЗКИ .....	4
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ .....	4
ДОДАТОК А: МАСИВНА ТРАНСФУЗИЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ДЕГЛІЦЕРОЛІЗОВАНИХ ЕРИТРОЦИТІВ ПОРІВНЯНО ЗІ СТАНДАРТНОЮ МАСИВНОЮ ТРАНСФУЗИЄЮ .....	5
ДОДАТОК В: ДОДАТКОВА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО НЕ ПЕРЕДБАЧЕНОГО ІНСТРУКЦІЄЮ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У НАСТАНОВАХ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ .....	6

---

## ВСТУП

---

Дегліцеролізовані еритроцити (ДЕ) отримують із 450-500 мл цільної крові, зібраної в контейнери для забору з цитрат/фосфат/декстрозою (CPD) або цитрат/фосфат/декстрозою/аденіном (CPDA-1). ДЕ також можна виготовити з еритроцитів у додатковому розчині (ЕДР), наприклад CPD/AS-1, CPD/AS-5 або CP2D/AS-3, якщо вони були попередньо центрифуговані до концентрації гематокриту близько 75%. Еритроцити можуть зберігатися до 6 днів при температурі 1–6 °C перед замороженням в кріопротекторі (40% мас./об. гліцерину), після чого їх зберігають вже в замороженому стані при мінус 65 °C або нижче близько 10 років. Як тільки з'являється необхідність трансфузії, заморожені еритроцити розморожують. Потім їх дегліцеролізують шляхом послідовного відмивання гіпертонічним розчином (12% NaCl), а потім фізіологічним розчином (0,9% NaCl), змішаним з 0,2% розчином глюкози. Після дегліцеролізації їх ресуспендують (наново розводять, утворюючи завись) у додатковому розчині AS-3 і зберігають при 1–6 °C до моменту трансфузії. ДЕ, суспендовані в розчині AS-3, схвалені Управлінням з контролю якості продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA) для переливання в межах 14 днів при обробці за допомогою приладу для автоматичної обробки еритроцитів Haemonetics Automated Cell Processor ACP215 - пристрої обробки клітин у закритій системі, що має дозвіл FDA 510(k). ДЕ ліцензовані згідно з відповідними ліцензіями Програми крові Збройних сил США.

Перший банк замороженої крові для бійців був створений у 1956 році у Військово-морському госпіталі Челсі (Бостон), зокрема і з метою визначення практичності використання замороженої крові на борту кораблів ВМС. У 1966 році під керівництвом Міністерства оборони США Бюро медицини та хірургії ВМС США створило перший банк замороженої крові в зоні бойових дій, який був розташований у госпіталі ВМС, у Данангу (Республіка Південний В'єтнам). Впродовж семи місяців тяжкопораненим постраждалим було перелито 465 доз ДЕ. У 1980-х роках Міноборони США заморозило 68 000 доз еритроцитів. Ці дози були розповсюджені у зонах відповідальності кількох регіональних бойових командувань (COCOMs) для безпосередньої підтримки поточних та майбутніх військово-медичних операцій.

Схвалені FDA ДЕ зазвичай використовуються в військово-медичних закладах (ВМЗ) 2-го етапу і вище, але їх можна використовувати й на догоспітальному етапі після розморожування та дегліцеролізації, за умови належного транспортування. Зберігання та обробка ДЕ є звичними для деяких військово-морських суден і баз ВМС у зоні відповідальності Тихоокеанського командування (PACOM). ВМЗ Сухопутних військ (Армії) США і підрозділи Медичного відділу постачання крові (Medical Detachment Blood Support) не призначені та не мають можливості готувати та зберігати заморожені одиниці крові. Такого роду завдання можуть бути виконані, якщо виникне бойова необхідність за межами PACOM.

---

## КЛІНІЧНІ ПОКАЗИ ДО ЗАСТОСУВАННЯ

---

Кожна одиниця ДЕ:

- Повинна вважатися еквівалентом свіжої одиниці еритроцитів, оскільки вона заморожується в межах 6 днів після забору та має 14-денний термін зберігання після дегліцеролізації.
- Містить понад 80% еритроцитів з вихідної одиниці крові.
- Забезпечує такі ж фізіологічні переваги, як і еритроцити, які зберігаються в рідкому стані (рідкі еритроцити).
- Забезпечує таку ж очікувану виживаність після трансфузії, що й рідкі еритроцити.
- Містить значно нижчі концентрації білків, пов'язаних з негемолітичними трансфузійними реакціями.

- **Основний показ до застосування заморожених та дегліцеролізованих еритроцитів — як допоміжний засіб до рідких еритроцитів під час зростаючих потреб у трансфузіях з метою зменшення захворюваності та смертності від кровотечі серед постраждалих.**  
ДЕ можуть бути використані замість рідких еритроцитів для всіх трансфузій, де необхідні еритроцити, включно з масивною трансфузією. Відділом покращення ефективності Joint Trauma System (Відділ ПЕ JTS) було проаналізувало дані з Реєстру травм Міністерства оборони США (DoDTR) і бази даних Масивної трансфузії (Massive Transfusion database) і не виявлено статистично значущої різниці в результатах або ускладненнях, пов'язаних з трансфузією, між пацієнтами, які отримали принаймні 1 одиницю ДЕ як частину масивної трансфузії, і тими, хто не отримував ДЕ (Див. Додаток А). Одноцентрове проспективне рандомізоване дослідження, у якому порівнювали ДЕ з еритроцитами рідкого зберігання у стабільних пацієнтів із травмою, виявило зниження рівнів запальних маркерів та D-димеру, а також підвищення оксигенації тканин, виміряної за допомогою спектроскопії ближнього інфрачервоного діапазону, серед пацієнтів, яким проводили трансфузію ДЕ. Жодних відмінностей у клінічних результатах зафіксовано не було.
- Моніторинг трансфузії:
  - **Клінічний:** Спостерігайте як за звичайною трансфузією рідких еритроцитів до, під час і після трансфузії, а також у разі підозри або виникнення побічних ефектів.
  - **Лабораторний:** Розгляньте можливість визначення рівнів гемоглобіну/гематокриту і надлишку/дефіциту основ або рівня лактату до та після трансфузії.

---

## ДОКУМЕНТАЦІЯ

---

Клінічна документація для трансфузії заморожених та дегліцеролізованих еритроцитів така ж, як і для трансфузії рідких компонентів крові. Крім того:

1. Лікар може призначити саме ДЕ (наприклад, коли застосування відмитих еритроцитів є бажаним для зниження ризику реакції на білки плазми крові у деяких пацієнтів), але на практиці ВМЗ використовує ДЕ та рідкі еритроцити однаково, враховуючи запаси та логістичні особливості.
2. Лабораторія організовує та забезпечує подальший процес документування трансфузії ДЕ таким чином, щоб полегшити майбутню оцінку реципієнтів, включаючи наступне (але не обмежуючись цим):
  - Ідентифікатори (серійні номери) компонентів крові.
  - Дату надходження компонента крові в замороженому стані.
  - Дату процесу розморожування/дегліцеролізації/додавання та кінцевий термін придатності.
  - Ідентифікаційні дані поранених (разом з національністю та класифікацією за ABO/Rh).
  - Дату проведення трансфузії.
  - Покази до трансфузії.
  - Трансфузійну реакцію, тип і наслідки.

---

## ЕКСПЛУАТАЦІЙНІ ОСОБЛИВОСТІ

---

Розморожування і дегліцеролізація — це тривалі процеси. Розморожування одиниці заморожених еритроцитів займає приблизно 35 хвилин у пристрої для розморожування плазми та приблизно 45 хвилин на водяній бані при 42°C. Дегліцеролізація однієї одиниці в приладі для автоматичної обробки еритроцитів ACP215 займає приблизно годину. Досвід цієї технології в реальному світі показує, що один технік, працюючи з трьома ACP215, може готувати по три одиниці ДЕ кожні три години. У періоди очікуваного збільшення потреб у трансфузіях під час бойових операцій може бути доцільним

завчасно розморозити та дегліцеролізувати кілька одиниць для того, щоб уникнути майбутніх затримок.

---

## МОНІТОРИНГ ПОКРАЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ (ПЕ)

---

### МЕТА (ОЧІКУВАНІ РЕЗУЛЬТАТИ)

Усі пацієнти, які отримують трансфузію ДЕ, повинні мати точно задокументовану в медичній картці інформацію про кількість перелитої крові та побічні ефекти, пов'язані з трансфузією.

### ПОКАЗНИКИ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТІ/ДОТРИМАННЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Пацієнти, які отримали трансфузію ДЕ, мають точно задокументовану в медичній картці інформацію щодо кількості перелитої крові та будь-яких побічних ефектів, пов'язаних з трансфузією.

### ДЖЕРЕЛО ДАНИХ

- Медична картка пацієнта
- Реєстр травм Міністерства оборони США (Department of Defense Trauma Registry, DoDTR)
- Журнали реєстрації банку крові CENTCOM
- Реєстр медичних даних театру бойових дій (TMDS)

---

## СИСТЕМНА ЗВІТНІСТЬ ТА ЇЇ ЧАСТОТА

---

Згідно з даними настановами, вказане вище становить мінімальні критерії моніторингу ПЕ. Системна звітність проводитиметься кожні два роки; додатковий моніторинг ПЕ та системну звітність можна проводити залежно від потреб.

Системний огляд та аналіз даних виконуватиме керівник JTS та відділ ПЕ JTS.

---

## ОБОВ'ЯЗКИ

---

Керівник команди з надання допомоги при травмах та відповідальний працівник банку крові несуть загальну відповідальність за ознайомлення з цими настановами, належне дотримання вказаних у них вимог та моніторинг ПЕ на місцевому рівні.

---

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

---

1. Emergency War Surgery Handbook, Fourth United States Revision, 2013, Borden Institute, US Army Medical Department and School, Ft. Sam Houston, Texas.
2. Glycerolization and deglycerolization of red blood cells in a closed system using the Haemonetics ACP215, Naval Blood Research Laboratory, C. Robert Valeri, <http://www.nbrl.org/SOP/ACP215/ACP215All.html>
3. Hampton DA, Wiles C, Fabricant LJ, Kiraly L, Differding J, Underwood S, Le D, Watters J, Schreiber MA. Cryopreserved red blood cells are superior to standard liquid red blood cells. J Trauma Acute Care Surg. 2014 Jul;77(1):20-7; discussion 26-7. PMID:24977750
4. Fabricant L, Kiraly L, Wiles C, Differding J, Underwood S, Deloughery T, Schreiber M. Cryopreserved deglycerolized blood is safe and achieves superior tissue oxygenation compared with refrigerated red blood cells: a prospective randomized pilot study. J Trauma Acute Care Surg. 2013 Feb;74(2):371-6; discussion 376- 7. PMID:23354227

**ДОДАТОК А: МАСИВНА ТРАНСФУЗИЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ДЕГЛІЦЕРОЛІЗОВАНИХ ЕРИТРОЦИТІВ ПОРІВНЯНО ЗІ СТАНДАРТНОЮ МАСИВНОЮ ТРАНСФУЗИЄЮ**

	<b>p значення</b>	
Загальна смертність	0,241	63 особи - випадки у досліджуваній групі/63 особи - з контрольної групи, співставні за віком, ISS (балами за шкалою тяжкості уражень), загальною кількістю еритроцитів в межах 24 годин, категорією пацієнта, статтю
<b>Ускладнення</b>	<b>p значення</b>	
Трансфузійна реакція	-	Жодних випадків у досліджуваній групі
Коагулопатія	0,271	63 особи - випадки у досліджуваній групі/63 особи - з контрольної групи, співставні за віком, ISS (балами за шкалою тяжкості уражень), загальною кількістю еритроцитів в межах 24 годин, категорією пацієнта, статтю, початковим дефіцитом основ, початковою температурою, початковим МНВ
Ниркова недостатність	0,57	60 осіб - випадки у досліджуваній групі/60 осіб - з контрольної групи, співставні за віком, ISS (балами за шкалою тяжкості уражень), загальною кількістю еритроцитів в межах 24 годин, категорією пацієнта, статтю, травмами кінцівки
Тромбоз глибоких вен	0,753	23 особи - випадки у досліджуваній групі/23 особи - з контрольної групи, співставні за віком, ISS (балами за шкалою тяжкості уражень), загальною кількістю еритроцитів в межах 24 годин, категорією пацієнта, статтю, травмами кінцівки
Дихальна недостатність	-	Жодних випадків у досліджуваній групі
<p>У період з 10 січня по 11 вересня в Афганістані було зафіксовано 63 пацієнти, які отримали масивну трансфузію з використанням дегліцеролізованих еритроцитів (ДЕ). Для порівняння загальної смертності в Об'єднаному реєстрі бойових травм (JTTR) було знайдено контрольну групу з 525 пацієнтів, які отримали масивну трансфузію без ДЕ за той самий період часу та в тій самій зоні бойових дій.</p>		
<p><b>ВИСНОВОК:</b> Згідно з наявними даними, вірогідно, немає статистичної різниці рівнів смертності в зоні бойових дій у пацієнтів, які отримали дегліцеролізовані еритроцити як частину масивної трансфузії, порівняно з пацієнтами, які не отримали ДЕ як частину масивної трансфузії. Крім того, вірогідно, немає суттєвої різниці між масивними трансфузіями з ДЕ і без ДЕ щодо розвитку ускладнень, таких як трансфузійна реакція, коагулопатія, ниркова недостатність, тромбоз глибоких вен або дихальна недостатність.</p>		
<p>Завершено 23 березня 2012 року</p>		

---

**ДОДАТОК В: ДОДАТКОВА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО НЕ ПЕРЕДБАЧЕНОГО ІНСТРУКЦІЄЮ  
ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У НАСТАНОВАХ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ**

---

**МЕТА**

Мета цього Додатка — надати роз’яснення політики та практики Міністерства оборони США щодо включення в Настанови з клінічної практики «незатверджених» показів для продуктів, які були схвалені Управлінням з контролю якості продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA). Це стосується використання препаратів не за призначенням для пацієнтів, які належать до Збройних сил США.

**ВИХІДНА ІНФОРМАЦІЯ**

Незатвержене (тобто «не за призначенням» - “off-label”) використання продуктів, схвалених FDA, надзвичайно поширене в медицині США і зазвичай не регулюється окремими нормативними актами. Проте, згідно з Федеральним законодавством, за деяких обставин застосування схвалених лікарських засобів за незатвердженими показами регулюється положеннями FDA про «досліджувані нові ліки». До цих обставин належить використання в рамках клінічних досліджень, а також, у військовому контексті, використання за незатвердженими показами згідно з вимогами командування. Деякі види використання за незатвердженими показами також можуть підлягати окремим нормативним актам.

**ДОДАТКОВА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ ЗА НЕЗАТВЕРДЖЕНИМИ ПОКАЗАМИ У НАСТАНОВАХ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ**

Включення до Настанов з клінічної практики використання медикаментів за незатвердженими показами не належить до клінічних випробувань і не є вимогою командування. Більше того, таке включення не передбачає, що Військова система охорони здоров’я вимагає від медичних працівників, які працюють в структурах Міноборони США, застосовувати відповідні продукти за незатвердженими показами або вважає це «стандартом медичної допомоги». Швидше, включення до CPGs використання засобів «не за призначенням» має поглиблювати клінічне судження відповідального медичного працівника шляхом надання інформації щодо потенційних ризиків та переваг альтернативного лікування. Рішення приймається на основі клінічного судження відповідальним медичним працівником у контексті відносин між лікарем і пацієнтом.

**ДОДАТКОВІ ПРОЦЕДУРИ****Виважений розгляд**

Відповідно до цієї мети, в обговореннях використання медикаментів «не за призначенням» в CPG конкретно зазначено, що це використання, яке не схвалено FDA. Крім того, такі обговорення є збалансованими у представленні даних клінічних досліджень, включаючи будь-які дані, які свідчать про обережність у використанні продукту, і, зокрема, включаючи усі попередження, видані FDA.

**Моніторинг забезпечення якості**

Що стосується використання «не за призначенням», діяльність Міністерства оборони США полягає у підтримці регулярної системи моніторингу забезпечення якості результатів і відомих потенційних побічних ефектів. З цієї причини підкреслюється важливість ведення точних клінічних записів.

**Інформація для пацієнтів**

Належна клінічна практика передбачає надання відповідної інформації пацієнтам. У кожних Настановах з клінічної практики, де йдеться про використання засобу «не за призначенням», розглядається питання інформування пацієнтів. За умови практичної доцільності, слід розглянути можливість включення додатка з інформаційним листком для пацієнтів, що видаватиметься до або після застосування продукту. Інформаційний листок має в доступній для пацієнтів формі повідомляти наступне: а) що дане застосування не схвалене FDA; б) причини, чому медичний працівник Міністерства оборони США може прийняти рішення використати продукт з цією метою; с) потенційні ризики, пов’язані з таким застосуванням.