

РЕЗУЛЬТАТИ БРИДЖИНГ-ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ ТА СУПУТНЮ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Дінець А.В.¹, Кондратенко С.О.², Маркулан Л.Ю.¹, Голінко В.М.¹

¹НМУ імені О.О. Богомольця, ²Олександрівська клінічна лікарня м. Києва

Вступ. Связуюча, або бриджинг-терапія (БТ), передбачає на періоди передопераційної підготовки й раннього післяопераційного періодів призначення керованих антикоагулянтів короткої дії (нефракціонований гепарин – НФГ, або низькомолекулярний гепарин – НМГ) хворим, які отримували антикоагуляційну терапію (АКТ) або антиагрегантну терапію (ААТ) тривалий час до операції. Узагальнених даних щодо методики БТ у разі виконання ургентних хірургічних втручань, зокрема у хворих на гострий калькульозний холецистит (ГКХ) та супутню ішемічну хворобу (ІХС) наразі бракує.

Мета роботи – удосконалити методику БТ у хворих з ГКХ та ІХС і оцінити безпосередні результати її застосування.

Матеріали та методи дослідження У дослідженні взяли участь 73 хворих – 33 (45,2 %) жінок і 40 (54,8 %) чоловіки віком від 57 до 81 років, у середньому $71,4 \pm 0,7$ року, які отримували до госпіталізації АКТ або ААТ. Усіх хворих було госпіталізовано в клініку в терміни до 72 год (від 6 до 65 год) від початку захворювання, в середньому через $27,3 \pm 1,5$ год.

Катаральний ГКХ був у 27 (37,0 %), флегмонозний – у 21 (28,8 %) гангренозний – у 25 (34,2 %) хворих. Згідно Токійського консенсусу з гострого холецистити (TG13) ГКХ I ступеня тяжкості був у 19 (26,0 %) хворих, II ступеня тяжкості – у 31 (42,5 %), III ступеня тяжкості – у 23 (31,5 %). Перший функціональний клас (ФК) серцевої недостатності (СН) за NYHA був у 3 (4,1 %) хворих, II ФК – 39 (53,4 %), III ФК – 26 (35,6 %), IV ФК – 5 (6,8 %).

Застосовано удосконалену тактику бриджинг-терапії, яка залежала від декількох чинників: рівня МНВ, АЧТЧ, кліренсу креатиніну, часу кровотечі за Лі-Уайтом.

Цільовими точками були частота досягнення терапевтичного значення МНВ або часу кровотечі, та частота геморагічних ускладнень.

Результати та їх обговорення. Безпосередньо перед операцією (лапароскопічною холецистектомією) цільові (терапевтичні) значення МНВ $>2,0$ з числа хворих, що раніше отримували варфарин (20 хворих), досягнуто у 18 (90 %). У тому числі значення МНВ в межах 1,3-2,0 мали 2 (10,0 %) хворих, в межах 2,1-3,0 – 12 (60,0 %), $>3,1$ – 6 (30,0 %). Цільові значення часу кровотечі >12 хв з числа хворих (53 хворих), що раніше отримували ААТ, – у 48 (90,6 %). Значення часу кровотечі в межах 10-12 хв мали 5 (9,4 %) хворих, в межах 12,1-14 хв – 42 (79,2 %), >14 хв – 6 (11,3 %). Тобто загалом у 65 (90,3 %) показники МНВ та часу кровотечі були в межах терапевтичного вікна і не було жодного хворого з ознаками гіперкоагуляції. У післяопераційному періоді динаміка показників МНВ та часу кровотечі була подібною і виражалася у збільшенні частки хворих з показниками МНВ 2,1-3,0 часу кровотечі – 12,1-14 хв відповідно. Так, співвідношення відсотка хворих з показниками МНВ до 2,0, 2,1-3,0 та $>3,0$ на першу добу складало 15,0 % : 55,0 % : 30,0 %, на четверту добу – 0,0 % : 90,0 % : 10,0 %, $p=0,035$. Співвідношення відсотка хворих з показниками часу кровотечі до 10-12 хв, 12-14 хв та >14 хв на першу добу складало 13,2 % : 75,5 % : 11,3 %, на четверту добу – 0,0 % : 90,6 % : 9,4 %, $p=0,020$. Підвищена кровоточивість тканин (пожа жовчного міхура), при якій досягнення стабільного гемостазу потребувало більше 10 хвилин, спостерігалась у 19 (26,0 %) хворих, у 13 (17,8 %) відмічалось зниження гемоглобіну нижче 100 г/л, але не нижче 86 г/л.

Незважаючи на високі цифри показників МНВ та часу згортання крові, у жодному випадку не було показань до гемотрансфузії.

Висновок. Активна АКТ та ААТ у хворих на ГКХ та супутню ІХС за удосконаленим алгоритмом дозволяє досягти цільового терапевтичного ефекту під час операції та в ранньому післяопераційному періоді, уникаючи тромботичних подій без значимих геморагічних ускладнень.

Ключові слова: гострий калькульозний холецистит, ішемічна хвороба серця, бриджинг-терапія.

Хворі, що страждають на ішемічну хворобу серця (ІХС), згідно сучасних протоколів отримують анти-тромбоцитарну та антикоагулянтну терапію залежно від особливостей її перебігу та форм. Наявність супутніх захворювань, що потребують планового або ур-

гентного хірургічного лікування, спонукають до припинення зазначеної терапії внаслідок високого ризику геморагічних ускладнень. Водночас зростає ризик тромбоемболізму. Вирішенню цієї дилеми присвячено чимало робіт [5, 9, 10], але однозначної відповіді наразі

немає [2, 3, 4]. Одним з шляхів до розв'язання зазначеного питання є застосування зв'язуючої, або бриджинг-терапії (БТ), яка передбачає на періоди передопераційної підготовки й раннього післяопераційного періодів призначення керованих антикоагулянтів, короткої дії (нефракціонований гепарин – НФГ, або низькомолекулярний гепарин – НМГ). Запропонована спочатку для хворих, які отримували варфарин, БТ почала застосовуватися й у хворих, які отримували нові пероральні антикоагулянти з різними механізмами дії [1, 2, 8]. Переважно роботи, що присвячені БТ, стосуються хворих, яким виконуються планові хірургічні втручання. Узагальнених даних щодо методики БТ у разі виконання ургентних хірургічних втручань, зокрема у хворих на гострий калькульозний холецистит (ГКХ) та супутню ІХС, наразі бракує.

Мета роботи – удосконалити методику БТ у хворих з ГКХ та ІХС і оцінити безпосередні результати її застосування.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 73 хворих з ГКХ та ІХС, які отримували до госпіталізації в хірургічне відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, антикоагуляційну терапію (АКТ) або антиагрегаційну терапію (ААТ). Серед них було 33 (45,2 %) жінок і 40 (54,8 %) чоловіків віком від 57 до 81 років, у середньому $71,4 \pm 0,7$ року.

Усіх хворих було госпіталізовано в клініку в терміни до 72 год (від 6 до 65 год) від початку захворювання, у середньому через $27,3 \pm 1,5$ год.

Катаральний ГКХ був у 27 (37,0 %), флегмонозний – у 21 (28,8 %) гангренозний – у 25 (34,2 %) хворих. Згідно Токійського консенсусу з гострого холециститу (TG13) [11] ГКХ I ступеня тяжкості був у 19 (26,0 %) хворих, II ступеню тяжкості – у 31 (42,5 %), III ступеня тяжкості – у 23 (31,5 %).

Хворі за функціональним класом (ФК) серцевої недостатності (СН) відповідно до класифікації до Нью-Йоркської асоціації кардіологів (НУНА) [7] розподілялися наступним чином: I ФК СН – 3 (4,1 %), II ФК – 39 (53,4 %), III ФК – 26 (35,6 %), IV ФК – 5 (6,8 %).

Згідно класифікації робочої групи експертів ВООЗ (1979) у всіх хворих відзначалася стенокардія: стабільна у 68 (94,4 %), нестабільна у 4 (5,6 %). I клас стабільної стенокардії був у 1 (1,5 %) хворого, II клас – у 35 (51,4 %), III клас – у 25 (36,8 %), IV клас – у 7 (10,3 %).

Хірургічні втручання на артеріальних судинах і серці перенесли 16 хворих (21,9 %) хворих, табл. 1.

Частоту варіантів АКТ та ААТ наведено в табл. 2.

Таблиця 1

Характер оперативних втручань в анамнезі

Показник	Абс.	%
Стентування коронарних артерій	8	10,9
Ангіопластика коронарних артерій	6	8,2
Протезування клапанів серця	1	1,4
Протезування магістральних артерій	1	1,4
Операцій не було	57	78,1
Всього	73	100,0

Таблиця 2

Частота різних варіантів АКТ та ААТ до госпіталізації в хірургічний стаціонар

Варіанти АКТ та ААТ	Абс.	%
Аспірин/Клопідогрель	16	21,9
Варфарин	20	27,4
НМГ	16	21,9
Аспірин	14	19,2
Ксарелто	7	9,6
Всього	73	100,0

Методом знеболювання при ЛХЕ була тотальна внутрішньовенна анестезія (TIVA) з інтубацією трахеї та штучної вентиляції легень та застосуванням гіпнотиків (тіопенталу чи пропофолу); наркотичних анагетиків – фентанілу (0,005 % – 2,0 мг) з інтервалом введення 15-20 хвилин; міорелаксантів подовженої дії – ардуану 4 мг і створенням карбоксиперитонеуму 12-15 мм рт. ст.

Усім хворим проводили бриджинг-терапію за удосконаленою методикою. Цільовими точками було частота досягнення терапевтичного значення МНВ або часу кровотечі, та частота геморагічних ускладнень.

Статистична обробка отриманих результатів виконувалася з використанням описової статистики. Порівняльну оцінку відношення частин змінних, відображених у номінальній чи ординарній шкалах, проводили за допомогою χ^2 -тесту Пірсона. Нульову гіпотезу рівності змінних відкидали при $p < 0,05$. Аналіз даних проводився з використанням пакетів статистичного аналізу IBM SPSS Statistics 22.

Результати дослідження

У досліджуваних хворих було застосовано удосконалену нами тактику бриджинг-терапії, яка залежала від декількох чинників: рівня МНВ, АЧТЧ, кліренсу креатиніну (КК), часу кровотечі за Лі-Уайтом. Суттєвим обмеження застосування НМГ є їх переважне виділення нирками і збільшення, таким чином, біологічного періоду їх напіввиведення у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю.

Основною метою удосконаленої тактики бриджинг-терапії було підтримання показників МНВ та часу кровотечі в межах терапевтичного вікна. Таку тактику було обрано з огляду на те, що лапароскопічна холецистектомія відноситься до класу операцій з низьким ризиком кровотечі, а ймовірність серцевих подій у разі гіперкоагуляції у даної категорії висока, до того ж вони мають життєнебезпечний потенціал.

При вирішенні питання щодо виконання бриджинг-терапії в доопераційному періоді першочергово орієнтувалися на показник КК, незалежно від класу препаратів, які хворі отримували для профілактики тромбоемболізму до госпіталізації в хірургічний стаціонар, рис. 1.

У разі значного зниження КК ($\text{КК} < 30$ мл/хв при нормі у чоловіків 100-140 мл/хв, у жінок – 90-130 мл/хв) препаратом вибору для передопераційної підготовки був НФГ, як найбільш безпечний завдяки гарній керованості – короткий період напіврозпаду – 60-90 хв у

разі в/в інфузії, і наявності ефективного антидоту – протаміну сульфату, який повністю нівелює його антикоагулянтний ефект (1 мг протаміну сульфату нейтралізує 100 ОД гепарину).

Другим визначальним фактором алгоритму БТ був термін передопераційної підготовки. У разі її тривалості менше 6 годин препаратом вибору також був НФГ завдяки зазначеним вище властивостям.

НФГ вводився шляхом постійної в/в інфузії в дозі, що вираховувалася залежно від маси тіла хворого (початкова болюсна доза становила 80 ОД/кг, потім 18 ОД/кг/год) та корегувалася з урахуванням показників АЧТЧ. Підвищення АЧТЧ в 1,5-2,5 рази (норма 28-40 с) було таргетним терапевтичним діапазоном НФГ.

Коригування дози НФГ згідно динаміки показників АЧТЧ здійснювалося відповідно до номограми регулювання дози гепарину, табл. 2.

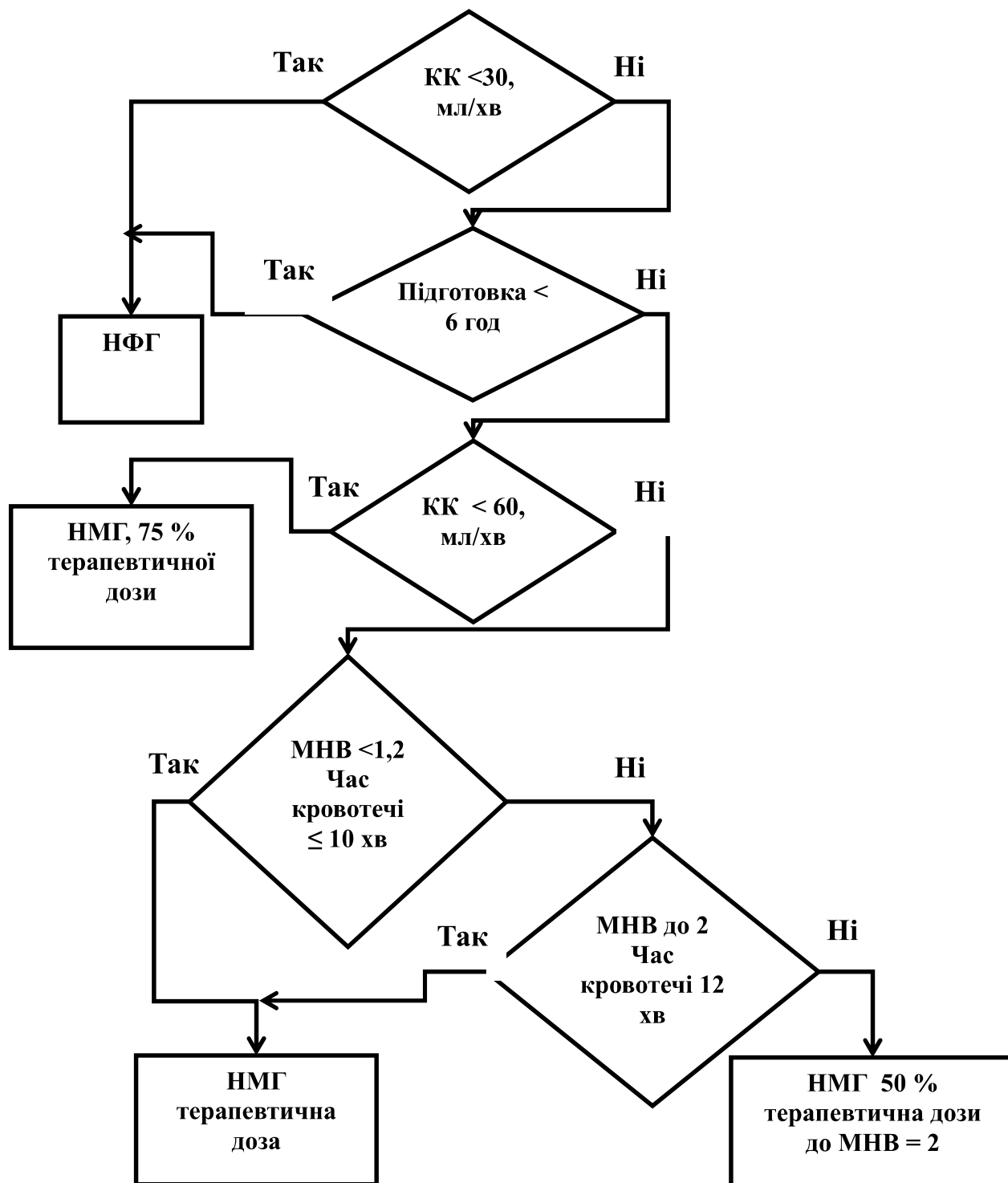


Рис.1. Тактика бриджинг-терапії в доопераційному періоді.

Таблиця 2

Номограма регулювання дози гепарину згідно показника АЧТГ [8]

АЧТГ, с	Корекція дози
< 55	Болус 80 ОД/кг з подальшим збільшенням дози до 4 ОД/кг/год
35-45	Болус 40 ОД/кг з подальшим збільшенням дози до 2 ОД/кг/год
46-70	Доза не змінюється
71-90	Зменшення швидкості інфузії до 2 ОД/кг/год
> 90	Припинення інфузії на 2 год з подальшим зменшенням швидкості інфузії до 3 ОД/кг/год

У разі тривалості передопераційної підготовки понад 6 год та відсутності важкої ниркової недостатності (КК>30 мл/хв) для бриджинг-терапії використовували НМГ.

У разі помірної ниркової недостатності (КК 30-60 мл/хв) доза НМГ складала 75 % від терапевтичної.

За відсутності ниркової недостатності й терміну передопераційної підготовки понад 5 годин призначення НМГ визначалось показниками коагуляційного гемостазу (МНВ, часом кровотечі за Лі-Уайтом).

У разі прийому до операції варфарину першочергово орієнтувалися на показник МНВ, а в разі прийому клопідогрелю або клопідогрелю/аспірину – на час кровотечі за Лі-Уайтом. Якщо рівень МНВ менше 1,2 або час кровотечі за Лі-Уайтом менше 10 хв призначали НМГ у терапевтичній дозі.

Якщо МНВ перебувало в межах від 1,2-2,0 або час кровотечі від 10 хв до 12 хв – НМГ терапевтична доза. Якщо МНВ більше 2,0 або час кровотечі понад 12 хв – НМГ призначалося у 50 % терапевтичної дози.

У післяопераційному періоді антикоагулянтну терапію (за умов стійкого гемостазу) починали через 12 годин після операції, призначаючи НМГ у терапевтичній дозі при відсутності ниркової недостатності, 75 % дози при помірній нирковій недостатності та 50 % дози при важкій нирковій недостатності.

Пероральний прийом варфарину, клопідогрелю, клопідогрелю/аспірину, відновлювали з третьої доби (враховуючи тривалий терапевтичний ефект – 5-7 діб) за умов наявності перистальтики та враховуючи показники коагуляційного гемостазу (МНВ, тривалість кровотечі). Якщо МНВ було більше 2,0, та тривалість кровотечі більше 12 хв прийом цих препаратів відтермінували до їх зниження нижче зазначених меж.

Прийом аспірину або ксарелто відновлювали з другої доби після операції за умов відновлення перистальтики.

Прийом НМГ продовжували до повної активізації хворих, у середньому $7,2 \pm 0,2$ за винятком хворих, що отримували варфарин. В останньому випадку умовами відмови від НМГ було досягнення терапевтичного рівня МНВ – більше 2,0.

Безпосередньо перед операцією (лапароскопічною холецистектомією) цільові (терапевтичні) значення МНВ >2,0 з числа хворих, що отримували варфарин (20 хворих), були у 18 (90 %). У тому числі значення МНВ в межах 1,3-2,0 мали 2 (10,0%) хворих, в межах 2,1-3,0 –

12 (60,0 %), >3,1 – 6 (30,0 %). Цільові значення часу кровотечі >12 хв з числа хворих (53 хворих), що отримували ААТ – у 48 (90,6 %). Значення часу кровотечі в межах 10-12 хв мали 5 (9,4%) хворих, в межах 12,1-14 хв – 42 (79,2 %), >14 хв – 6 (11,3 %). Тобто загалом у 65 (90,3 %) показники МНВ та часу кровотечі були в межах терапевтичного вікна і не було жодного хворого з ознаками гіперкоагуляції.

У післяопераційному періоді динаміка показників МНВ (рис.2) та часу кровотечі (рис.3) була подібною і виражалася у збільшенні частки хворих з показниками МНВ 2,1-3,0 часу кровотечі – 12,1-14 хв. відповідно (тобто досягнення оптимального балансу щодо профілактики тромботичних ускладнень і зниження ризику геморагічних ускладнень). Достовірні і сталі зміни співвідношення показників МНО та часу кровотечі в напрямку зазначеного балансу відбулися на четверту добу по відношенню до першої.

Так, співвідношення відсотку хворих з показниками МНВ до 2,0, 2,1-3,0 та >3,0 на першу добу складало 15,0 % : 55,0 % : 30,0%, на четверту добу – 0,0 % : 90,0 % : 10,0 %, $p=0,035$. Співвідношення відсотку хворих з показниками часу кровотечі до 10-12 хв, 12-14 хв та >14 хв на першу добу складало 13,2 % : 75,5 % : 11,3 %, на четверту добу – 0,0 % : 90,6 % : 9,4 %, $p=0,020$.

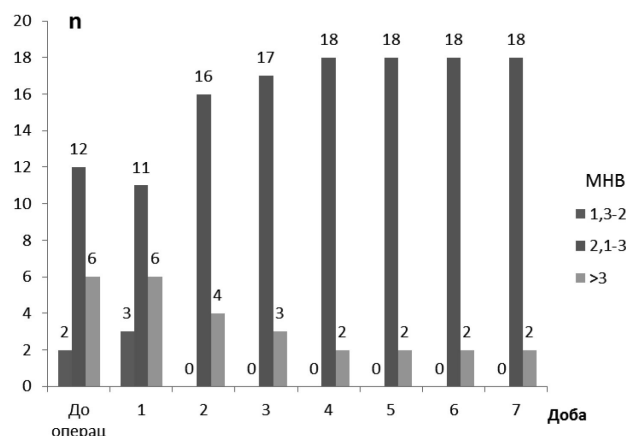


Рис. 2. Співвідношення хворих з різними значеннями МНВ залежно від доби після операції.

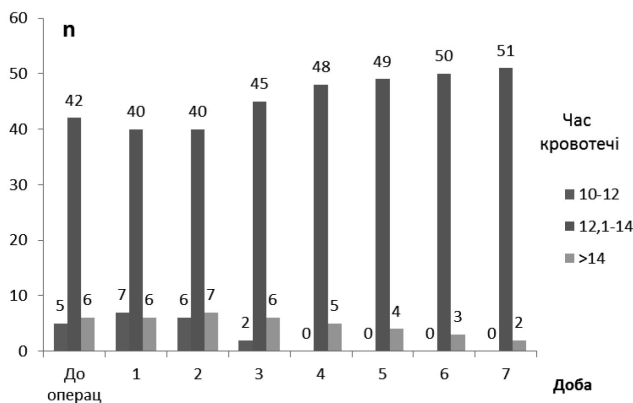


Рис. 3. Співвідношення хворих з різними значеннями часу кровотечі залежно від доби після операції.

Підвищена кровоточивість тканин (ложа жовчного міхура), при якій досягнення стабільного гемостазу потребувало більше 10 хвилин, спостерігалась у 19 (26,0 %) хворих, причому у чотирьох з них виникла необхідність тампонади ложа жовчного міхура, у 13 (17,8 %), відмічалось зниження гемоглобіну нижче 100 г/л, але не нижче 86 г/л.

Незважаючи на високі цифри показників МНВ та часу згортання крові в жодному випадку не було показань до гемотрансфузії.

Висновок. Активна АКТ та ААТ у хворих на гострий калькульозний холецистит та супутню ІХС за удосконаленим алгоритмом дозволяє досягти цільового терапевтичного ефекту під час операції та в ранньому післяопераційному періоді, уникаючи тромботичних подій без значимих геморагічних ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беляев А. В. Связующая (бриджинг) терапия антикоагулянтами в анестезиологии и интенсивной терапии [Текст]. – К.: День печати, 2012. – 67 с.
2. Тромбозмболия легочной артерии / Глумчер Ф.С. и др.; под ред. Ф.С. Глумчера и др [Текст]. – Киев: Заславский А.Ю., 2016. – 523 с.
3. Douketis JD., Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [Text] / JD. Douketis, AC. Spyropoulos, FA. Spencer, et al // Chest. – 2012. – Vol. 141 (2 Suppl):e326S-e350S.
4. Garcia DA. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy [Text] / DA. Garcia, S. Regan, LE. Henault, et al // Henault Arch Intern Med. – 2008. – Vol. 168(1). – P. 63-69.
5. Manchikanti L. Assessment of bleeding risk of interventional techniques: a best evidence synthesis of practice patterns and perioperative management of anticoagulant and antithrombotic therapy [Text] / L. Manchikanti, F. Falco, RM. Benyamin, et al // Pain Physician. – 2013. – Vol.16 (2 Suppl):SE261-318.
6. Raschke RA. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial [Text] / RA. Raschke, BM, Reilly JR, Guidry, et al. // Ann Intern Med. – 1993. – Vol. 119(9). – P. 874-81.
7. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures [Text] // Anesthesiol. – 1941. – Vol. 2. – P. 281 – 284.
8. Schizas D, Kariori M, Boudoulas KD, Management of antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease or atrial fibrillation who underwent abdominal surgical operations [Text] / D. Schizas, M. Kariori, KD. Boudoulas, et al // Curr Pharm Des. – 2018. – Apr 2 – 26 P.

9. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates [Text] / D.Siegal, J. Yudin, S. Kaatz, et al // Circulation. – 2012. – Vol. 126(13). – P. 1630-1639.

10. Spyropoulos AC. Periprocedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery [Text] / AC. Spyropoulos, A. Al-Badri, MW. Sherwood, JD. Douketis, et al // J Thromb Haemost. – 2016. – Vol. 14(5). – P. 875-885.

11. Yokoe M. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis [Text] / M. Yokoe, T. Takada, SM. Strasberg, et al. // J. Hepatobil. Pancreat. Sci. – 2013. – Vol. 20 (1). – P. 35 - 46.

REFERENCES

1. Byelyayev A. V. Svyazuyushchaya (brydzhynh) terapiya antykoahulyantamy v anesteziologii i intensyvnoyi terapiyi. – K.: Den' druku, 2012. – 67 s.
2. Tromboemboliya lehenevoyi arteriyi / Hlumcher F.S. ta in. ; pid red. F.S. Hlumchera i in. – Kyiv: Zaslavskyi O.YU., 2016. – 523 s
3. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R. (2012) Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 141(2 Suppl), e326S-e350S.
4. Garcia DA, Regan S, Henault LE, Upadhyay A, Baker J, Othman M, Hylek EM. (2008) Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. Arch Intern Med., 168(1), 63-69.
5. Manchikanti L, Falco FJ, Benyamin RM, Caraway DL, Kaye AD, Helm S 2nd, Wargo BW, Hansen H, Parr AT, Singh V, Swicegood JR, Smith HS, Schultz DM, Malla Y, Hirsch JA. (2013) Assessment of bleeding risk of interventional techniques: a best evidence synthesis of practice patterns and perioperative management of anticoagulant and antithrombotic therapy. Pain Physician, 16 (2 Suppl), SE261-318.
6. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. (1993) The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. Ann Intern Med., 119(9), 874-81.
7. Saklad M. (1941) Grading of patients for surgical procedures Anesthesiol., 2, 281 - 284
8. Schizas D, Kariori M, Boudoulas KD, Siasos G, Patelis N, Kalantzis C, Carmen-Maria M, Vavuranakis M. (2018) Management of antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease or atrial fibrillation who underwent abdominal surgical operations [Text] / D. Schizas, M. Kariori, KD. Boudoulas, et al // Curr Pharm Des., Apr 2.26.
9. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. (2012) Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. Circulation, 126 (13),1630-1639.
10. Spyropoulos AC, Al-Badri A, Sherwood MW, Douketis JD. (2016) Periprocedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. J Thromb Haemost, 14(5), 875-885.
11. Yokoe M., Takada T., Strasberg S. M. et al. (2013) TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). J. Hepatobil. Pancreat. Sci. 20 (1), 35-46.

РЕЗУЛЬТАТЫ БРИДЖИНГ-ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Динец А.В.¹, Кондратенко С.А.², Маркулан Л.Ю.¹,
Голинко В.Н.¹

¹НМУ имени А.А. Богомольца, ²Александровская
клиническая больница г. Киева

Введение. Связующая, или бриджинг-терапия (БТ), предусматривает на периоды предоперационной подготовки и раннего послеоперационного периодов назначения управляемых антикоагулянтов короткого действия (нефракционированный гепарин – НФГ, или низкомолекулярный гепарин – НМГ) больным, получавшим антикоагулянтную (АКТ) или антиагрегантную терапию (ААТ) задолго до операции. Обобщенных данных по методике БТ при выполнении urgentных хирургических вмешательств, в том числе у больных острым калькулезным холециститом (ОКХ) и сопутствующей ишемической болезнью (ИБС) на данное время недостаточно.

Цель работы – усовершенствовать методику БТ у больных с ОКХ и ИБС и оценить непосредственные результаты ее применения.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 73 больных – 33 (45,2 %) женщин и 40 (54,8 %) мужчин в возрасте от 57 до 81 лет, в среднем $71,4 \pm 0,7$ года, которые получали до госпитализации АКТ или ААТ.

Все больные были госпитализированы в клинику в сроки до 72 ч (от 6 до 65 ч) от начала заболевания, в среднем через $27,3 \pm 1,5$ ч.

Катаральный ОКХ был у 27 (37,0 %), флегмонозный – у 21 (28,8 %) гангренозный – у 25 (34,2 %) больных. Согласно Токийскому консенсусу по острому холециститу (TG13) ОКХ I степени тяжести был у 19 (26,0 %) больных, II степени тяжести – у 31 (42,5 %), III степени тяжести – у 23 (31,5 %). Первый функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности (СН) по NYHA был у 3 (4,1 %) больных, II ФК – 39 (53,4 %), III ФК – 26 (35,6 %), IV ФК – 5 (6,8 %).

Применена усовершенствованная тактика бриджинг-терапии, которая зависела от нескольких факторов: уровня МНО, АЧТВ, клиренса креатинина, времени кровотечения по Ли-Уайту.

Целевыми точками были частота достижения терапевтического значения МНО или времени кровотечения, и частота геморрагических осложнений.

Результаты и их обсуждение. Непосредственно перед операцией (лапароскопической холецистэктомией) целевые (терапевтические) значения МНО >2 из числа больных, ранее получавших варфарин (20 больных) достигнут у 18 (90 %). В том числе значения МНО в пределах 1,3-2,0 имели 2 (10,0 %) больных, в пределах 2,1-3,0 – 12 (60,0 %), $>3,1$ – 6 (30,0 %). Целевые значения времени кровотечения >12 мин из числа больных (53 больных), ранее получавших ААТ, – у 48 (90,6 %). Значение времени кровотечения в пределах 10-12 мин имели 5 (9,4 %) больных, в пределах 12,1-14 мин – 42 (79,2 %), >14 мин – 6 (11,3 %). То есть в общем у 65 (90,3 %) показатели МНО и времени кровотечения были в пределах терапевтического окна и не было ни одного больного с

BRIDGING THERAPY RESULTS IN PATIENTS WITH ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS AND CONCOMITANT ISCHEMIC HEART DISEASE

Dinets A.V.¹, Kondratenko S.O.², Markulan L.Yu.¹, Holinko V.M.¹

¹ Bogomolets National Medical University,

² Olexandrivska Kyiv City Clinical Hospital

Introduction. Binding or bridging therapy (BT) suggests long-term administration of short acting anticoagulants (unfractionated heparin – UFH or low-molecular-weight heparin – LMWH) during preoperative preparation and early postoperative period in patients who had been receiving anticoagulation therapy (ACT) or anti-aggregation therapy (AAT) for a long time before surgery. The generalized data on the BT technique for urgent surgical interventions, particularly, in patients with acute calculous cholecystitis (ACH) and concomitant ischemic heart disease (IHD), is currently lacking.

The aim of the work – to improve the BT technique in patients with ACH and IHD and to evaluate the results of its application.

Materials and methods. The study included 73 patients – 33 (45,2 %) women and 40 (54,8 %) men aged 57 to 81 years, on average $71,4 \pm 0,7$ years, who had received ACT or AAT before the hospitalization.

All patients were admitted to hospital within 72 hours (from 6 to 65 hours) from the onset of the disease, on average 27.3 ± 1.5 hours.

The catarrhal ACH occurred in 27 (37,0%) patients, phlegmonous – in 21 (28,8 %) patients, gangrenous – in 25 (34,2 %) patients. According to Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis (TG13), 19 (26.0 %) patients had ACH I degree, 31 (42.5 %) patients – ACH II degree, 23 (31.5 %) patients – ACH III degree. There were 3 (4.1 %) patients with NYHA class I heart failure, 39 (53.4 %) patients with NYHA class II heart failure, 26 (35.6 %) patients with NYHA class III heart failure, and 5 (6.8 %) patients with NYHA class IV heart failure.

The advanced tactics of bridging therapy was applied, which depended on several factors such as INR, aPTT, creatinine clearance, Lee-White's bleeding time.

The target points were the frequency of INR or bleeding time therapeutic range achieving, and the frequency of hemorrhagic complications.

Results and discussion. Immediately before surgery (laparoscopic cholecystectomy), the target (therapeutic) INR range >2 was obtained in 18 (90 %) patients among 20 patients who had previously received warfarin. Among them 2 (10.0 %) patients had INR in the range of 1.3-2.0, 12 (60.0 %) patients had INR in the range of 2.1-3.0, and 6 (30.0 %) had INR >3.1 . The target value of bleeding time >12 min was in 48 (90.6 %) patients among the patients (53 patients) who had received AAT earlier. The values of bleeding time in the range of 10-12 min were in 5 (9.4 %) patients, 12.1-14 min – in 42 (79.2 %) patients, >14 min – in 6 (11.3 %) patients. In general, INR and bleeding time values were within the therapeutic window in 65 (90.3 %) patients, and there was no patient with signs of hypercoagulation. In the postoperative period, the dynamics of INR and bleeding time values were similar and figured out at increase in the part of patients with INR 2.1-3.0 and bleeding time 12.1-14 min respectively.

признаками гиперкоагуляции. В послеоперационном периоде динамика показателей МНО и времени кровотечения была подобной и выражалась в увеличении доли больных с показателями МНО 2,1-3,0 и времени кровотечения – 12,1-14 мин соответственно. Так, соотношение процента больных с показателями МНО до 2,0, 2,1-3,0 и >3,0 в первые сутки составляло 15,0 % : 55,0 % : 30,0 %, на четвертые сутки – 0,0 % : 90,0 % : 10,0 %, $p=0,035$. Соотношение процента больных с показателями времени кровотечения до 10-12 мин, 12-14 мин и >14 мин в первые сутки составляло 13,2 % : 75,5 % : 11,3 %, на четвертые сутки – 0,0 % : 90,6 % : 9,4 %, $p=0,020$. Повышенная кровоточивость тканей (ложе желчного пузыря), при которой достижение стабильного гемостаза требовало более 10 минут, наблюдалась у 19 (26,0 %) больных, у 13 (17,8 %), отмечалось снижение гемоглобина ниже 100 г/л, но не ниже 86 г/л.

Несмотря на высокие цифры показателей МНО и времени свертывания крови, ни в одном случае не было показаний к гемотрансфузии.

Вывод. Активная АКТ и ААТ у больных ОКХ и сопутствующей ИБС с усовершенствованным алгоритмом позволяет достичь целевого терапевтического эффекта во время операции и в раннем послеоперационном периоде, избегая тромботических событий без значимых геморрагических осложнений.

Ключевые слова: острый калькулезный холецистит, ишемическая болезнь сердца, бриджинг-терапия.

Thus, the percentage ratio of the patients with INR in the range of up to 2.0, 2.1-3.0 and >3.0 on the first day was 15.0 % : 55.0 % : 30.0 %, on the fourth day – 0.0 % : 90.0 % : 10.0 %, $p=0.035$. The percentage ratio of the patients with the bleeding time in the range of 10-12 min, 12-14 min and >14 min on the first day was 13.2 % : 75.5 % : 11.3 %, on the fourth day – 0.0 % : 90.6 % : 9.4 %, $p=0.020$. Increased tissue bleeding from gallbladder bed, which required more than 10 minutes for stable hemostasis achievement, was observed in 19 (26.0 %) patients. The hemoglobin level was less than 100 g/l but more than 86 g/l in 13 (17.8 %) patients.

Despite the high values of INR and bleeding time, there were no indications for hemotransfusion in any case.

Conclusion. Active ACT and AAT with an improved algorithm can achieve the target therapeutic effect in patients with ACH and concomitant IHD during the operation and in the early postoperative period, avoiding thrombotic events without significant hemorrhagic complications.

Key words: acute calculous cholecystitis, ischemic heart disease, bridging therapy.