

DOI: <http://doi.org/10.3978/SU2018211>

УДК 616.366-003.7-036.11-089.87:616.127-005.4-085.273.53

В. Г. Мішалов<sup>1</sup>, С. О. Кондратенко<sup>2</sup>, Л. Ю. Маркулан<sup>1</sup><sup>1</sup> Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ<sup>2</sup> Олександрівська клінічна лікарня м. Києва

## ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВДОСКОНАЛЕНОЇ ТА КОНВЕНЦІЙНОЇ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ АНТИТРОМБОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ ТА СУПУТНЮ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

**Мета роботи** — оцінити ефективність удосконаленої періопераційної антитромботичної терапії у хворих, яким виконано лапароскопічну холецистектомію з приводу гострого калькульозного холециститу (ГКХ) на тлі супутньої ішемічної хвороби серця (ІХС).

**Матеріали і методи.** У дослідженні взяли участь 168 хворих з ГКХ та ІХС, які отримували до госпіталізації в хірургічне відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва антикоагулянтну (АКТ) або антиагрегантну терапію (ААТ). У групу порівняння було залучено 95 хворих, яким проводили загальноприйнятну періопераційну антитромботичну терапію, в основну групу — 73 хворих, в яких застосовували бриджинг-терапію за розробленими алгоритмами. Групи були репрезентативні за функціональним класом серцевої недостатності, класом стенокардії, тяжкістю та гістологічною формою ГКХ, частотою варіантів АКТ та ААТ. Цільовими точками дослідження були частота досягнення терапевтичного значення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) або часу кровотечі (ЧК) за Лі — Уайтом у доопераційний та ранній післяопераційний період і частота геморагічних ускладнень.

**Результати та обговорення.** Безпосередньо перед операцією у хворих основної групи середні значення МНВ були більшими за такі в групі порівняння:  $2,93 \pm 0,18$  проти  $1,96 \pm 0,18$ . Цільові значення МНВ  $> 2$  в основній групі були у 18 (90 %) з 20 хворих, котрі до госпіталізації отримували варфарин, у групі порівняння — в 11 (52,4 %) із 21 ( $p = 0,008$ ). Цільові значення ЧК  $> 12$  хв в основній групі були у 48 (90,6 %) із 53 хворих, котрі до госпіталізації отримували ААТ, у групі порівняння — у 46 (62,2 %) із 74 ( $p = 0,001$ ). Статистично значущо різницю між групами щодо частки хворих з терапевтичними значеннями МНВ та ЧК установили у перші 4 та 4 доби післяопераційного періоду відповідно. Підвищену кровоточивість тканин (ложа жовчного міхура), при якій досягнення стабільного гемостазу потребувало понад 10 хв, спостерігали у 19 (26,0 %) хворих основної групи та у 20 (21,1 %) групи порівняння ( $p = 0,449$ ). Необхідність у тампонаді ложа жовчного міхура виникла відповідно у 13 (17,8 %) та 11 (11,6 %) пацієнтів ( $p = 0,253$ ). Зниження рівня гемоглобіну нижче 100 г/л, але не нижче 86 г/л, відзначено у 4 та 6 хворих (усі  $p > 0,05$ ).

**Висновки.** Удосконалений алгоритм бриджинг-терапії у хворих з ГКХ і супутньою ІХС дає змогу статистично значущо збільшити частку хворих із цільовими значеннями показників коагулянтного гемостазу в періопераційний період (порівняно із конвенційним підходом) без значущих геморагічних ускладнень, у хворих, які до операції приймали антикоагулянтні та антиагрегантні препарати.

■

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

Ішемічна хвороба серця (ІХС) — провідна причина смертності у світі. На її частку припадає близько 11 % від усіх причин [10]. За даними ВООЗ, у 2010 р. Україну разом з Туркменістаном, Білоруссю, Узбекистаном та Казахстаном віднесено до країн з найбільшою смертністю внаслідок ІХС [10]. Розрахункова поширеність ІХС у США становить

понад 16 млн випадків [6]. Очікується, що до 2030 р. 40,5 % населення США матиме ІХС, оскільки частота таких серцевих чинників ризику, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, дисліпідемія та ожиріння, зростатиме. Прогнозують, що витрати на лікування серцево-судинних захворювань у 2030 р. збільшаться майже втричі — до 818 млрд дол. США

Мішалов Володимир Григорович, д. мед. н., проф., зав. кафедри 01601, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-15-60

© В. Г. Мішалов, С. О. Кондратенко, Л. Ю. Маркулан, 2018

[7]. Дедалі більше хворих отримують інвазивне та консервативне лікування серцево-судинних захворювань. За підрахунками експертів, в Європі приблизно 1,4 та 2,2 млн хворих щорічно отримуватимуть подвійну антиагрегантну терапію (ААТ) після перкутанних коронарних втручань та інфаркту міокарда відповідно [12]. Зростатиме кількість хворих, котрі отримують антикоагулянтну терапію (АКТ).

Прогнозують різке збільшення кількості хворих, які потребуватимуть хірургічних втручань на черевній порожнині та отримуватимуть антитромботичну терапію з приводу супутніх серцево-судинних захворювань [15]. Засоби профілактики та лікування тромбоемболічних ускладнень, запобігання гіперкоагуляції, спричиненій запальним процесом унаслідок хірургічних захворювань та проведення операції, відрізняються від засобів забезпечення інтра- і післяопераційного гемостазу. Вирішенню цієї дилеми присвячено чимало робіт [8, 16, 17], але однозначної відповіді немає [2, 4, 5]. Одним із шляхів розв'язання проблеми є застосування бриджинг-терапії (БТ), яка передбачає в період доопераційної підготовки і ранній післяопераційний період призначення керованих антикоагулянтів короткої дії (нефракціонованого (НФГ) або низькомолекулярного (НМГ) гепарину). Раніше БТ застосовували у хворих, які отримували варфарин, нині її почали використовувати у пацієнтів, котрі отримують нові пероральні антикоагулянти з різним механізмом дії [1, 2, 15]. Роботи, присвячені БТ, стосуються переважно хворих, яким виконують планові хірургічні втручання. Ургентні оперативні втручання підвищують ризик серцевих ускладнень у 2–5 разів [9]. Узагальнених даних щодо методики БТ у разі виконання ургентних хірургічних втручань, зокрема у хворих на гострий калькульозний холецистит (ГКХ) та супутню ІХС, мало.

**Мета роботи** — оцінити ефективність удосконаленої періопераційної антитромботичної терапії у хворих, яким виконано лапароскопічну холецистектомію з приводу гострого калькульозного холециститу на тлі супутньої ішемічної хвороби серця.

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 168 хворих на ГКХ та ІХС, які отримували до госпіталізації в хірургічне відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва АКТ або ААТ.

Усім хворим було виконано лапароскопічну холецистектомію під тотальною внутрішньовенною анестезією (ТІВА) з інтубацією трахеї, штучною вентиляцією легень та застосуванням гіпнотиків (тіопенталу чи пропофолу), наркотичних анальгетиків (2,0 мг 0,005 % фентанілу, інтервал між введеннями — 15–20 хв), міорелаксантів подовженої дії (ардуан — 4 мг).

Хворих було розподілено на дві групи залежно від методики проведення періопераційної антитромботичної терапії: групу порівняння (95 хво-

рих, у яких застосовували загальноприйнятну періопераційну антитромботичну терапію) та основну групу (73 хворих, яким проводили БТ за розробленими алгоритмами).

Функціональний клас (ФК) серцевої недостатності (СН) оцінювали відповідно до класифікації Нью-Йоркської асоціації кардіологів (НУНА) [14], ФК стенокардії — за класифікацією робочої групи експертів ВООЗ (1979). Для оцінки ступеня тяжкості ГКХ використовували класифікацію Токійського консенсусу з гострого холециститу (TG13) [18]. За даними патогістологічного дослідження жовчного міхура виділяли катаральний та деструктивний (флегмонозний і гангренозний) ГКХ.

Цільовими точками дослідження були частота досягнення терапевтичного значення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) або часу кровотечі за Лі—Уайтом у доопераційний та ранній післяопераційний період і частота геморагічних ускладнень.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували з використанням дескриптивної статистики. Порівняльну оцінку відношення частин змінних, відображених у номінальній чи ординарній шкалах, проводили за допомогою  $\chi^2$ -критерію Пірсона. Нульову гіпотезу рівності змінних відкидали при  $p < 0,05$ . Аналіз даних проводили з використанням пакетів для статистичного аналізу IBM SPSS Statistics 22.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Групи дослідження статистично значущо не відрізнялися за середнім віком, співвідношенням статей, а також за іншими характеристиками хворих (табл. 1).

Хірургічні втручання на артеріальних судинах і серці мав в анамнезі 41 хворий: 25 (26,3 %) у групі порівняння та 16 (21,9 %) — в основній групі (табл. 2). За частотою видів оперативних втручань групи статистично значущо не відрізнялися ( $p = 0,965$ ).

Також групи не відрізнялися за частотою варіантів АКТ та ААТ ( $p = 0,902$ ) (табл. 3).

Періопераційна антитромботична терапія у хворих групи порівняння:

- прийом антитромботичних препаратів до операції відміняли відразу після прийняття рішення щодо проведення оперативного втручання (еноксапарин — не пізніше ніж за 12 год до операції), окрім хворих, котрі отримували варфарин і мали МНВ у межах норми;
- НМГ призначали не раніше ніж через 24 год після операції (за умови сталого гемостазу);
- прийом варфарину та клопідогрелю починали з третьої доби після операції;
- прийом ацетилсаліцилової кислоти або ривароксабану починали з другої доби після операції;
- НМГ продовжували застосовувати одночасно з іншими призначеними антитромботичними препаратами;

Т а б л и ц я 1  
Основні характеристики хворих  
на гострий калькульозний холецистит  
та супутню ішемічну хворобу серця

Показник	Група порівняння (n = 95)	Основна група (n = 73)	p
Чоловіки, %	51,6	54,8	0,679
Жінки, %	48,4	45,2	
Вік, роки	69,9 ± 0,6	70,2 ± 0,6	0,179
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	27,1 ± 0,3	26,7 ± 0,3	0,435
Нестабільна стенокардія	11 (11,6%)	7 (9,6%)	0,679
Стабільна стенокардія	84 (88,4%)	66 (90,4%)	
I клас	3 (3,6%)	1 (1,5%)	0,833
II клас	40 (47,6%)	33 (50,0%)	
III клас	30 (35,7%)	25 (37,9%)	
IV клас	11 (13,1%)	7 (10,6%)	
ФК СН за NYHA			0,779
I	7 (7,4%)	3 (4,1%)	
II	52 (54,7%)	39 (53,4%)	
III	29 (30,5%)	26 (35,6%)	
IV	7 (7,4%)	5 (6,8%)	
Фібриляція передсердь	27 (28,4%)	23 (31,5%)	0,665
Постійна	18 (66,7%)	12 (52,5%)	0,297
Пароксизмальна	9 (33,3%)	11 (47,8%)	
Шлуночкова екстрасистолія	5 (5,3%)	4 (5,5%)	0,951
Тяжкість ГКХ за TG13			0,602
I клас	31 (32,6%)	19 (26,0%)	
II клас	39 (41,1%)	31 (42,5%)	
III клас	25 (26,3%)	23 (31,5%)	
Форма ГКХ			0,798
Катаральна	40 (42,1%)	27 (37,0%)	
Флегмонозна	25 (26,3%)	21 (28,8%)	
Гангренозна	30 (31,6%)	25 (34,2%)	
Паравезикальний інфільтрат	23 (24,2%)	17 (23,3%)	0,889
Паравезикальний абсцес	12 (13,1%)	7 (9,6%)	0,537
Місцевий перитоніт	10 (10,5%)	8 (11,0%)	0,928

• НМГ відміняли у разі МНВ  $\geq 2$  (при одночасному прийомі варфарину) або часу кровотечі за Лі—Уайтом  $\geq 12$  хв (при одночасному прийомі клопідогрелю, ацетилсаліцилової кислоти, ривароксабану).

У хворих основної групи застосовували вдосконалену нами тактику БТ, яка залежала від декількох чинників: рівня МНВ, активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), кліренсу креатиніну (КК), часу кровотечі за Лі—Уайтом. Суттєвим обмеженням застосування НМГ є їх виділення переважно нирками, а отже, збільшення періоду їх напіввиведення у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю.

Основною метою вдосконаленої тактики БТ було підтримання величини МНВ та часу кровотечі в межах терапевтичного вікна (1, 2—3 та 10—14 хв відповідно). Таку тактику було обрано з огляду на те, що лапароскопічна холецистектомія належить до операцій з низьким ризиком кровотечі, а ймовірність тромботичних ускладнень у наших хворих за шкалою Caprini [17] була високою (4—6 балів), так само, як і серцевих подій за шкалою A. S. Detsky та співавт. [3] (25—35 балів).

При вирішенні питання щодо застосування БТ у доопераційний період орієнтувалися на величину КК незалежно від класу препаратів, які хворі отримували для профілактики тромбоемболізму до госпіталізації в хірургічний стаціонар (рис. 1).

У разі значного зниження КК ( $< 30$  мм/хв при нормі у чоловіків 100—140 мм/хв, у жінок — 90—130 мм/хв) препаратом вибору для доопераційної підготовки був НФГ як найбільш безпечний завдяки добрій керованості (короткий період напіврозпаду — 60—90 хв у разі внутрішньовенної інфузії) і наявності ефективного антидота — протаміну сульфату, який повністю нівелює його антикоагулянтний ефект (1 мг протаміну сульфату нейтралізує 100 ОД гепарину).

Іншим визначальним чинником був термін доопераційної підготовки. У разі її тривалості менше 6 год препаратом вибору також був НФГ завдяки зазначеним вище властивостям.

НФГ вводили шляхом постійної внутрішньовенної інфузії в дозі, яку обраховували залежно від маси тіла хворого (початкова болосна доза становила 80 ОД/кг маси тіла, далі — 18 ОД/кг маси тіла на годину) та коригували з урахуванням величини АЧТЧ. Підвищення АЧТЧ у 1,5—2,5 разу (норма — 28—40 с) було цільовим терапевтичним діапазоном для НФГ.

Коригування дози НФГ залежно від величини АЧТЧ здійснювали за номограмою регулювання дози гепарину [13].

У разі тривалості доопераційної підготовки понад 6 год та відсутності тяжкої ниркової недостатності (КК  $> 30$  мл/хв) для БТ використовували НМГ.

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

Т а б л и ц я 2

**Характер оперативних втручань на серці та магістральних судинах в анамнезі**

Показник	Група порівняння (n = 95)	Основна група (n = 73)
Стентування коронарних артерій	13 (13,7%)	8 (10,9%)
Ангіопластика коронарних артерій	9 (9,5%)	6 (8,2%)
Протезування клапанів серця	2 (2,1%)	1 (1,4%)
Протезування магістральних артерій	1 (1,1%)	1 (1,4%)
Операцій не було	70 (73,3%)	57 (78,1%)

Т а б л и ц я 3

**Частота різних варіантів антикоагулянтної та антиагрегантної терапії, яку отримували хворі до госпіталізації в хірургічний стаціонар**

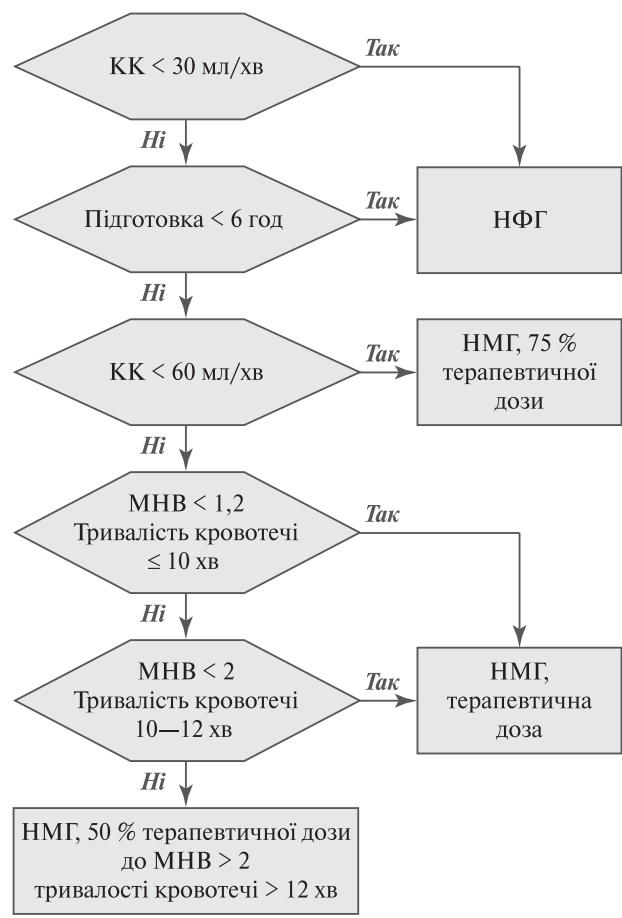
Варіант терапії	Група порівняння (n = 95)	Основна група (n = 73)	Разом (n = 168)
Ацетилсаліцилова кислота/клопідогрель	23 (24,2%)	16 (21,9%)	39 (23,2%)
Варфарин	21 (22,1%)	20 (27,4%)	41 (24,4%)
Низькомолекулярний гепарин	19 (20,0%)	16 (21,9%)	35 (20,8%)
Ацетилсаліцилова кислота	20 (21,1%)	14 (19,2%)	34 (20,2%)
Ривароксабан	12 (12,6%)	7 (9,6%)	19 (11,3%)

За відсутності ниркової недостатності та тривалості доопераційної підготовки понад 6 год призначення НМГ залежало від показників коагуляційного гемостазу (МНВ, часу кровотечі за Лі—Уайтом).

У разі прийому до операції варфарину орієнтувалися на величину МНВ, а у разі прийому клопідогрелю або клопідогрелю та ацетилсаліцилової кислоти — на час кровотечі за Лі—Уайтом. Якщо величина МНВ була менше 1,2 або час кровотечі за Лі—Уайтом менше 10 хв, то призначали НМГ у терапевтичній дозі. Якщо значення МНВ було в межах 1,2—2,0 або час кровотечі становив 10—12 хв, то призначали НМГ у терапевтичній дозі, якщо величина МНВ перевищувала 2 або час кровотечі становив понад 12 хв, то НМГ призначали у половинній терапевтичній дозі.

У післяопераційний період АКТ (за умови стійкого гемостазу) починали через 12 год після операції, призначаючи НМГ у терапевтичній дозі за відсутності ниркової недостатності, у 75% дозі — при помірній нирковій недостатності, у 50% дозі — при тяжкій нирковій недостатності (рис. 2).

Пероральний прийом варфарину, клопідогрелю, клопідогрелю та ацетилсаліцилової кислоти відновлювали з третьої доби (враховуючи тривалий терапевтичний ефект — 5—7 діб) за наявності перистальтики та з урахуванням показників коагуляційного гемостазу (МНВ, тривалість кровотечі). Якщо значення МНВ перевищувало 2 і тривалість кровотечі становила понад 12 хв, то прийом зазна-



**Рис. 1. Алгоритм бриджинг-терапії в доопераційний період**

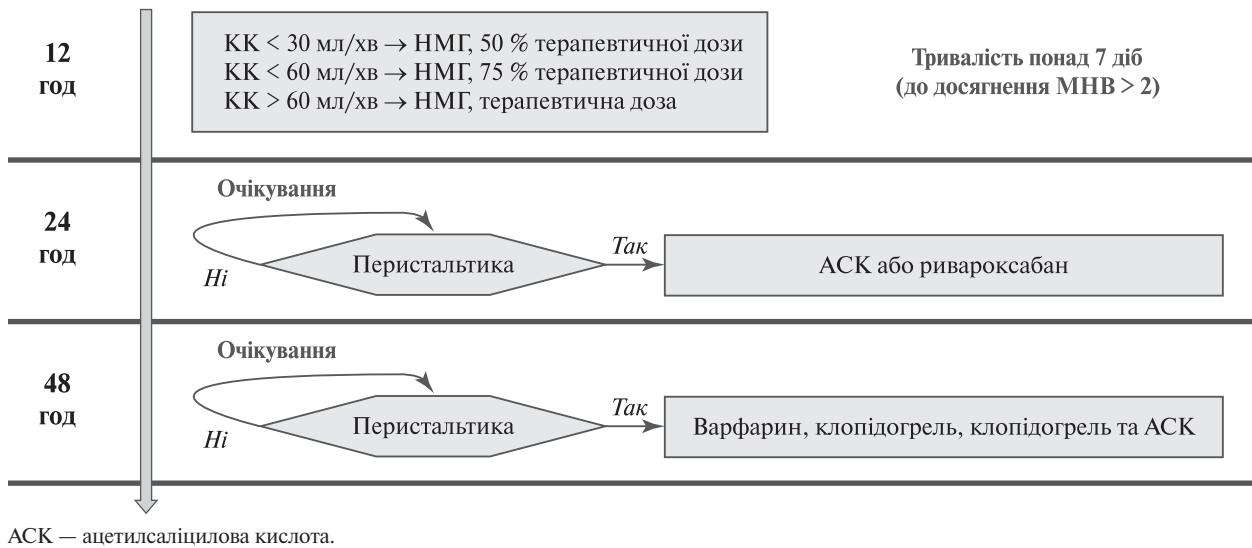


Рис. 2. Алгоритм антикоагулянтної бриджинг-терапії в післяопераційний період

Таблиця 4  
Кількість хворих з терапевтичними значеннями міжнародного нормалізованого відношення у динаміці післяопераційного періоду

Доба	Група порівняння (n = 21)	Основна група (n = 20)	p
До операції	11 (52,4%)	18 (90,0%)	0,008
1	10 (47,6%)	17 (85,0%)	0,012
2	15 (71,4%)	20 (100%)	0,01
3	15 (71,4%)	20 (100%)	0,01
4	19 (90,5%)	20 (100%)	0,157
5	19 (90,5%)	20 (100%)	0,157
6	20 (95,2%)	20 (100%)	0,323

чених препаратів відтермінували до зниження показників коагуляційного гемостазу.

Прийом ацетилсаліцилової кислоти або ривароксабану відновлювали з другої доби після операції у разі відновлення перистальтики.

Прийом НМГ продовжували до повної активізації хворих (у середньому — (7,2 ± 0,2) доби), за винятком хворих, котрі отримували варфарин. В останньому випадку умовою відмови від НМГ було досягнення терапевтичного рівня МНВ (понад 2).

Безпосередньо перед операцією у хворих основної групи середні значення МНВ перевищували такі у групі порівняння: 2,93 ± 0,18 проти 1,96 ± 0,18. Цільові значення МНВ > 2 в основній групі із 20 хворих, котрі до госпіталізації отримували варфарин, встановлено у 18 осіб, у групі порівняння — в 11 із 21 (p=0,008). Статистично значущу різницю між групами за кількістю хворих з терапевтичними значеннями МНВ відзначено

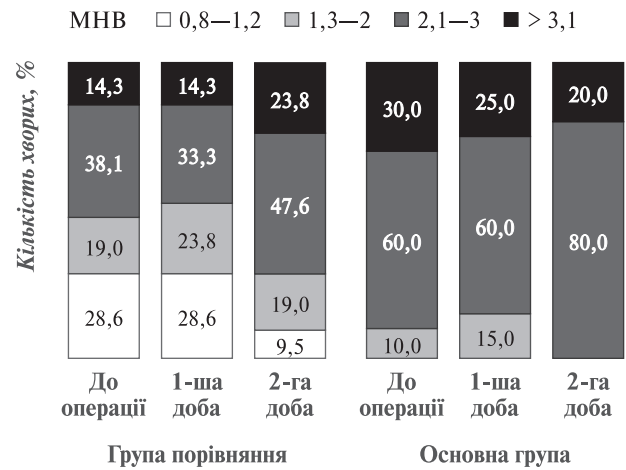


Рис. 3. Співвідношення хворих з різними діапазонами значень міжнародного нормалізованого відношення до операції та у 1-шу—2-гу добу після операції

протягом перших трьох діб післяопераційного періоду (табл. 4).

До операції та в першу добу післяопераційного періоду між групами виявлено статистично значущу різницю (p = 0,038; p = 0,04 відповідно) за частотою різних діапазонів значень МНВ (рис. 3). На другу добу відмінності не набували статистичної значущості (p = 0,058).

У подальшому в групі порівняння відзначено тенденцію до зростання частки хворих з діапазоном значень МНВ 2,1—3,0 за рахунок зменшення частки інших діапазонів значень МНВ. В основній групі з четвертої доби зміни у співвідношенні хворих з різними діапазонами МНВ не спостерігали (табл. 5). У жодного хворого значення МНВ не перевищувало 5.

Динаміка змін часу кровотечі за Лі—Уайтом була аналогічною такій МНВ, але статистично значуща різниця між групами за часткою хворих

Т а б л и ц я 5  
Частка хворих з різними діапазонами значень міжнародного нормалізованого відношення в динаміці післяопераційного періоду, %

Доба	МНВ	Група порівняння (n = 21)	Основна група (n = 20)	Р
3	0,8–1,2	4,8	0	0,06
	1,3–2	23,8	0	
	2,1–3	52,4	85	
	> 3	19	15	
4	0,8–1,2	0	0	0,233
	1,3–2	9,5	0	
	2,1–3	71,4	90	
	> 3	19	10	
5	0,8–1,2	0	0	0,317
	1,3–2	9,5	0	
	2,1–3	76,2	90	
	> 3	14,3	10	
6	0,8–1,2	0	0	0,547
	1,3–2	4,8	0	
	2,1–3	81	90	
	> 3	14,2	10	

Т а б л и ц я 7  
Частка хворих з різними діапазонами значень часу кровотечі в динаміці післяопераційного періоду, %

Доба	Час кровотечі, хв	Група порівняння (n = 74)	Основна група (n = 53)	Р
3	< 10	1,4	0	0,144
	10–12	14,9	3,8	
	12,1–14	77	84,9	
	> 14	6,8	11,3	
4	< 10	0	0	0,096
	10–12	8,1	0	
	12,1–14	85,1	90,6	
	> 14	6,8	9,4	
5	< 10	0	0	0,116
	10–12	6,8	0	
	12,1–14	89,2	92,5	
	> 14	4,1	7,5	
6	< 10	0	0	0,214
	10–12	5,4	0	
	12,1–14	90,5	94,3	
	> 14	4,1	5,7	

Т а б л и ц я 6  
Частка хворих з терапевтичними значеннями часу кровотечі в динаміці післяопераційного періоду

Доба	Група порівняння (n = 74)	Основна група (n = 53)	Р
До операції	46 (62,2%)	48 (90,6%)	0,001
1	39 (52,7%)	46 (86,9%)	0,001
2	50 (67,6%)	47 (88,7%)	0,006
3	62 (83,8%)	51 (96,2%)	0,027
4	67 (90,5%)	53 (100,0%)	0,021
5	69 (93,2%)	53 (100,0%)	0,054
6	70 (95,2%)	53 (100,0%)	0,085

з цільовими значеннями > 12 хв зберігалася 4 післяопераційних дні. В основній групі із 53 хворих, котрі до госпіталізації отримували ААТ, цільові значення встановлено у 48 (90,6%), у групі порівняння — у 46 із 74 (62,2%) (р = 0,001). Статистично значущу різницю між групами за часткою хворих з терапевтичними значеннями часу кровотечі відзначено протягом перших 3 діб післяопераційного періоду (табл. 6).

До операції та в перші дві доби післяопераційного періоду між групами виявлено статистично значущу різницю (р = 0,001; р = 0,001; р = 0,031 відповідно) за частотою різних діапазонів значень часу кровотечі (рис. 4).

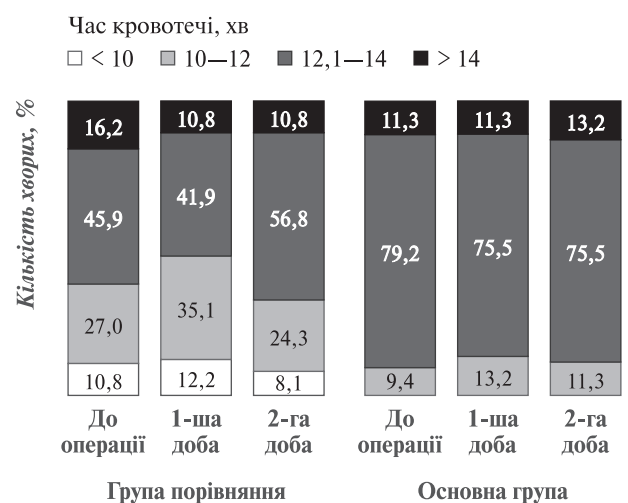


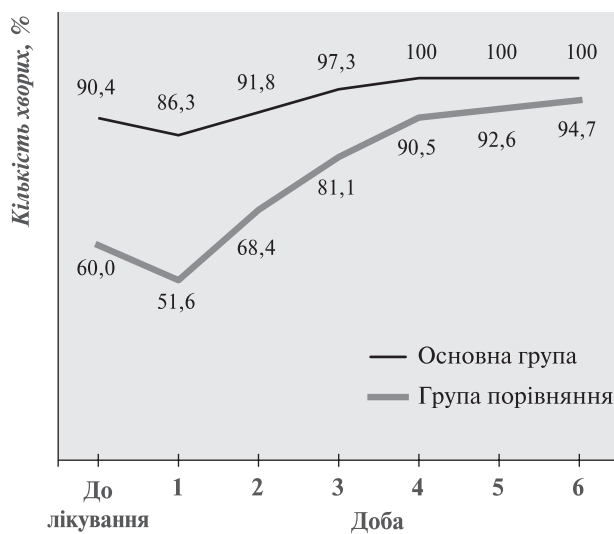
Рис. 4. Співвідношення хворих з різними діапазонами значень часу кровотечі до операції та у 1-шу—2-гу добу після операції

У подальшому в групі порівняння відзначено тенденцію до зростання частки хворих з діапазоном значень 12,1–14,0 хв за рахунок зменшення частки інших діапазонів значень часу кровотечі (табл. 7).

У цілому сумарна частота цільових терапевтичних значень МНВ та часу кровотечі (рис. 5) була статистично значущо більшою в основній групі протягом усього періоду спостереження (усі р < 0,05).

Незважаючи на більшу частку хворих з терапевтичними значеннями показників в основній групі, статистично значущої різниці за частотою геморагічних ускладнень між групами не виявлено.

Підвищену кровоточивість тканин (ложе жовчного міхура), при якій досягнення стабільного



**Рис. 5.** Сумарна частота цільових терапевтичних значень міжнародного нормалізованого відношення та часу кровотечі в динаміці післяопераційного періоду

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, збір матеріалу — В. М., С. К.;

обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних, редагування — С. К., Л. М.; написання тексту — С. К.

гемостазу потребувало понад 10 хв, зафіксували у 19 (26,0 %) хворих основної групи та у 20 (21,1 %) — у групі порівняння ( $p=0,449$ ). Необхідність у тампонаді ложа жовчного міхура виникла відповідно у 13 (17,8 %) та 11 (11,6 %) осіб ( $p=0,253$ ). Зниження рівня гемоглобіну нижче за 100 г/л, але не нижче 86 г/л, відзначено у 4 та 6 хворих.

Незважаючи на високе значення МНВ та часу кровотечі, в жодному випадку не було показань до гемотрансфузії.

### ВИСНОВКИ

Удосконалений алгоритм бриджинг-терапії у хворих на гострий калькульозний холецистит та супутню ішемічну хворобу серця дає змогу статистично значущо збільшити частку осіб із цільовими значеннями коагуляційного гемостазу тромбоемболізму в періопераційний період порівняно із конвенційним підходом без значущих геморагічних ускладнень, у хворих, які до операції приймали антикоагулянтні та антиагрегантні препарати.

### Література

1. Беляев А. В. Связующая (бриджинг) терапия антикоагулянтами в анестезиологии и интенсивной терапии. — К.: День печати, 2012. — 67 с.
2. Тромбоземболия легочной артерии / Под ред. Ф. С. Глумчера и др. — К.: Заславский А. Ю., 2016. — 523 с.
3. Detsky A. S., Abrams H. B., McLaughlin J. R. et al. Predicting cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery // J. Gen. Intern. Med. — 1986. — N 1. — P. 211—219.
4. Douketis J. D., Spyropoulos A. C., Spencer F. A. et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. — 2012. — Vol. 141 (Suppl. 2). — P. e326S—e350S.
5. Garcia D. A., Regan S., Henault L. E. et al. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy // Henault Arch. Intern. Med. — 2008. — Vol. 168 (1). — P. 63—69.
6. Go A. S., Mozaffarian D., Roger V. L. et al. Heart disease and stroke statistics — 2013 update: a report from the American Heart Association // Circulation. — 2013. — Vol. 127 (1). — P. e6—e245.
7. Heidenreich P. A., Trogdon J. G., Khavjou O. A. et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association // Circulation. — 2011. — Vol. 123 (8). — P. 933—944.
8. Manchikanti L., Falco F., Benyamin R. M. et al. Assessment of bleeding risk of interventional techniques: a best evidence synthesis of practice patterns and perioperative management of anticoagulant and antithrombotic therapy // Pain Physician. — 2013. — Vol. 16 (2 Suppl). — P. SE261—318.
9. Mangano D. T. Perioperative cardiac morbidity // Anesthesiology. — 1990. — Vol. 72 (1). — P. 153—184.
10. Nowbar A. N., Howard J. P., Finegold J. A. et al. 2014 global geographic analysis of mortality from ischaemic heart disease by country, age and income: statistics from World Health Organisation and United Nations // Int. J. Cardiol. — 2014. — Vol. 174 (2). — P. 293—298.
11. Obi A. T., Pannucci C. J., Nackashi A. et al. Validation of the Caprini Venous Thromboembolism Risk Assessment Model in Critically Ill Surgical Patients // JAMA Surg. — 2015. — Vol. 150. — P. 941.
12. Population Division. Department of Economic and Social Affairs. United Nations. Revision of World Population Prospects. <https://esa.un.org/unpd/wpp/>. Accessed 13.10.2017
13. Raschke R. A., Reilly B. M., Guidry J. R. et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a «standard care» nomogram. A randomized controlled trial // Ann. Intern. Med. — 1993. — Vol. 119 (9). — P. 874—881.
14. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures // Anesthesiol. — 1941. — Vol. 2. — P. 281—284.
15. Schizas D., Kariori M., Boudoulas K. D. et al. Management of antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease or atrial fibrillation who underwent abdominal surgical operations // Curr. Pharm. Des. — 2018. — 26 p.
16. Siegal D., Yudin J., Kaatz S. et al. Perioperative heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates // Circulation. — 2012. — Vol. 126 (13). — P. 1630—1639.
17. Spyropoulos A. C., Al-Badri A., Sherwood M. W. et al. Perioperative management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery // J. Thromb. Haemost. — 2016. — Vol. 14 (5). — P. 875—885.
18. Yokoe M., Takada T., Strasberg S. M. et al. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis // J. Hepatobil. Pancreat. Sci. — 2013. — Vol. 20 (1). — P. 35—46.

**В. Г. Мішалов<sup>1</sup>, С. О. Кондратенко<sup>2</sup>, Л. Ю. Маркулан<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені А. А. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> Александровская клиническая больница г. Киева

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ УСОВЕРШЕНСТВОВАННОЙ И КОНВЕНЦИОННОЙ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

**Цель работы** — оценить эффективность усовершенствованной периоперационной антитромботической терапии у больных, которым выполнена лапароскопическая холецистэктомия по поводу острого калькулезного холецистита (ОКХ) на фоне сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС).

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 168 больных с ОКХ и ИБС, получавших до госпитализации в хирургическое отделение Александровской клинической больницы г. Киева антикоагулянтную (АКТ) или антиагрегантную терапию (ААТ). В группу сравнения вошли 95 больных, которым проводили общепринятую периоперационную антитромботическую терапию, в основную группу — 73 больных, у которых применяли бриджинг-терапию по разработанным алгоритмам. Группы больных были репрезентативны по функциональному классу сердечной недостаточности, классу стенокардии, тяжести и гистологической форме ОКХ, частоте вариантов АКТ и ААТ. Целевыми точками исследования были частота достижения терапевтического значения международного нормализованного отношения (МНО) или времени кровотечения (ВК) по Ли — Уайту в дооперационный и ранний послеоперационный период и частота геморрагических осложнений.

**Результаты и обсуждение.** Непосредственно перед операцией у больных основной группы средние значения МНО были больше, чем в группе сравнения:  $2,93 \pm 0,18$  против  $1,96 \pm 0,18$ . Целевые значения МНО  $> 2$  в основной группе были у 18 (90 %) из 20 больных, которые до госпитализации получали варфарин, в группе сравнения — у 11 (52,4 %) из 21 ( $p = 0,008$ ). Целевые значения ВК  $> 12$  мин в основной группе были у 48 (90,6 %) из 53 больных, которые до госпитализации получали ААТ, в группе сравнения — у 46 (62,2 %) из 74 ( $p = 0,001$ ). Статистически значимые различия между группами относительно доли больных с терапевтическими значениями МНО и ВК установили в первые 3 и 4 суток послеоперационного периода соответственно. Повышенную кровоточивость тканей (ложе желчного пузыря), при которой достижение стабильного гемостаза требовало более 10 мин, наблюдали у 19 (26,0 %) больных основной группы и 20 (21,1 %) — группы сравнения ( $p = 0,449$ ). Необходимость в тампонаде ложа желчного пузыря возникла соответственно у 13 (17,8 %) и 11 (11,6 %) пациентов ( $p = 0,253$ ). Снижение уровня гемоглобина ниже 100 г/л, но не ниже 86 г/л, отмечено у 4 и 6 больных (все  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Усовершенствованный алгоритм бриджинг-терапии у больных ОКХ и сопутствующей ИБС позволяет статистически значимо увеличить долю больных с целевыми значениями показателей коагулянтного гемостаза в периоперационный период (по сравнению с конвенционным подходом) без значимых геморрагических осложнений, у больных, которые до операции принимали антикоагулянтные или антиагрегантные препараты.

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

**V. G. Mishalov<sup>1</sup>, S. O. Kondratenko<sup>2</sup>, L. Yu. Markulan<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup> Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv

## COMPARATIVE EFFECTIVENESS EVALUATION OF THE IMPROVED AND CONVENTIONAL PERIOPERATIVE ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE CALCULOUS CHOLECYSTITIS AND CONCOMITANT ISCHEMIC HEART DISEASE

**The aim** — to evaluate the efficacy of improved perioperative antithrombotic therapy in patients who underwent laparoscopic cholecystectomy for acute calculous cholecystitis (ACH) with concomitant ischemic heart disease (IHD).

**Materials and methods.** 168 patients with ACH and IHD who received anticoagulant (ACT) or antiplatelet therapy (APT) before admission to the surgical department of the hospital in Kyiv took part in the study. The comparison group included 95 patients who underwent conventional perioperative antithrombotic therapy, the main group included 73 patients who had bridging therapy according to the developed algorithms. Groups of patients were representative by the functional class of heart failure, angina class, severity and histological form of ACH, the frequency of ACT and APT variants. The target points of the study were the frequency of International Normalized Ratio (INR) therapeutic value achieving or bleeding time (BT) by Lee-White in the preoperative and early postoperative period and the frequency of hemorrhagic complications.

**Results and discussion.** Immediately before the operation in patients assigned to the main group, the mean INR values were greater than in the comparison group:  $2.93 \pm 0.18$  versus  $1.96 \pm 0.18$ . The target values of INR  $> 2$  in the main group were in 18 (90 %) of 20 patients who received warfarin prior to admission, and 11 (52.4 %) of 21 in the comparison group ( $p = 0.008$ ). Target values of BT  $> 12$  min in the main group were in 48 (90.6 %) of 53 patients who received APT before admission, in the comparison group — in 46 (62.2 %) of 74 ( $p = 0.001$ ). Statistically significant differences between groups relative to the proportion of patients with therapeutic values of INR and BT were found on the first 3 and 4 days of the postoperative period, respectively. Increased bleeding of the tissues (the bed of the gallbladder), in which stable haemostasis required more than 10 minutes, was observed in 19 (26.0 %) patients in the main group and 20 (21.1 %) in the comparison group ( $p = 0.449$ ). The need for a tamponade of the gallbladder bed arose respectively in 13 (17.8 %) and 11 (11.6 %) patients ( $p = 0.253$ ). A decrease in haemoglobin level below 100 g/l, but not lower than 86 g/L, was noted in 4 and 6 patients (all  $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** The improved algorithm of bridging therapy in patients with ACH and concomitant IHD demonstrated a statistically significant increase in the proportion of patients with the target values of the prophylaxis of thromboembolism in the perioperative period (in comparison with the conventional approach) without significant haemorrhagic complications, as in the case of taking anticoagulant or antiplatelet drugs in anamnesis.

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