

# **Застосування принципів бріджинг-терапії при супутній гострій печінковій недостатності**

*Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО імені П. Л. Шупика*

*Київська міська клінічна лікарня №10*

*Київський міський центр хірургії печінки, жовчних шляхів та підшлункової залози*

**Кучинська І. А., Бондар М. В., Арешніков Д. Б., Шаповал С. С., Добуш Р. Д.**

*УДК 616-08-039.74, 616.36-008.5*

**Резюме.** У статті описано випадок застосування основних принципів бріджинг-терапії у пацієнта із попередньою заміною аортального клапана, у якого виникла необхідність проведення ургентного хірургічного втручання з приводу гострого гангренозного калькульозного холециститу, ускладненого холедохолітіазом, гнійним холангітом, підпечінковим абсцесом із дренажуванням у черевну порожнину на фоні змішаної жовтяниці та постійного прийому оральних антикоагулянтів.

**Ключові слова:** оральні антикоагулянти, бріджинг-терапія, печінкова недостатність, профілактика тромбозів, Октаплекс, вітамін К1.

**Актуальність теми.** У теперішній час практично усі спеціалісти у медицині зустрічаються із необхідністю проведення хірургічних втручань пацієнтам, які отримують антиагреганти або антикоагулянти протягом тривалого періоду часу у зв'язку із наявністю захворювань чи інвазивних втручань, які асоціюються із високим ризиком артеріальних чи венозних тромбозів. У США близько 2,5 млн. зустрічаються із проблемою тривалого припинення прийому оральних антикоагулянтів (ОАК), зокрема, переважно, варфарину. Щорічно приблизно у 10 % таких пацієнтів використання антикоагулянтної терапії тимчасово припиняється у зв'язку із необхідністю виконання інвазивних втручань. Стосовно таких пацієнтів запропонована методологія тимчасового переходу з прийому антикоагулянтів чи антиагрегантів на парентеральні гепарини з метою підтримки необхідної тромбопрофілактики і, одночасно, зниження ризику кровотеч. Ця методологія у англійській літературі отримала назву бріджинг-терапії (міст-терапії). Факт необхідності проведення ургентних оперативних втручань у пацієнтів на фоні застосування пероральних антикоагулянтів зводить практично нанівець наші зусилля профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень за допомогою прямих і непрямих антикоагулянтів, оскільки сама антикоагулянтна терапія після її відміни зумовлює формування тромбофілії за рахунок розвитку дефіцитів

антитромбіну III (АТ III) у разі застосування нефракціонованих гепаринів (НФГ) та низькомолекулярних гепаринів (НМГ) і протейну С на фоні застосування непрямих антикоагулянтів.

Вирішення питання про необхідність бріджинг-терапії приймається у кожному окремому випадку. Необхідно пам'ятати, що за даними статистики, приблизно 20% артеріальних тромбозів є летальними і 40% призводять до позиттєвої втрати працездатності. До 6% повторних венозних тромбоемболій (ВТЕ) також призводять до летальних наслідків, але лише 3 % великих післяопераційних кровотеч призводять до летального наслідку. У цілому ризик розвитку кровотечі у період виконання втручання у 2 рази перевищує ризик розвитку тромбозів.

Важливу роль у підтримці роботи згортальної системи крові відіграє вітамін К, який стимулює синтез у печінці протромбіну (ФII), проакцелерину (ФV), проконвертину (ФVII, фактору Прауера-Стюарта (ФX), фактору Крістмаса (ФIX). Окрім цього, відновлена форма вітаміну К приймає безпосередню участь у активації вищеперерахованих факторів. Механізм дії вітаміну К полягає у активації шляхом карбоксилування амінокислотних залишків глютамінової кислоти в молекулах факторів згортання крові під дією ферменту гамма-глютамилкарбоксилази, кофактором якого є відновлена форма вітаміну К. У процесі перетворення в молекулах факторів згортання глютамату в карбоксиглутамат відновлена форма вітаміну К перетворюється у окислену форму – вітамін К-епоксид, який не володіє властивістю стимулювати синтез факторів згортання крові у печінці. Зворотне перетворення неактивного вітаміну К-епоксиду у активну відновлену форму відбувається у організмі під дією ферментів вітамін К-епоксидредуктази (I етап) і вітамін К-редуктази (II етап). Комплекс цих ферментів блокується непрямими антикоагулянтами. Існують наступні різновиди вітаміну К:

- Вітамін К1 – філохінон (отриманий із люцерни);
- Вітамін К2 – менахінон (отриманий із гнилої рибної муки, синтезується у кишківнику бактеріями);
- Вітамін К3 – менадіон (синтетичний);
- Вікасол – натрієва сіль бісульфітного похідного вітаміну К3 (за кордоном не використовується, оскільки у високих дозах викликає гемоліз еритроцитів, гіпербілірубінемію та ядерну жовтяницю, (VanWinckel M., 2009)).

Авітаміноз зустрічається дуже рідко. Багато вітаміну К міститься у зелених листях каштану, кропиви, люцерни, капусти, шпинату, гарбузі, ягодах горобини. У тваринних продуктах вітамін К міститься лише у свинячій печінці. Вітамін К1 може

використовуватися у випадках передозування непрямих антикоагулянтів із або без клінічно значимої кровотечі, також за необхідності проведення термінового оперативного втручання у пацієнтів, які отримують антикоагулянтну терапію.

Існує методика тимчасової відміни непрямих антикоагулянтів без призначення бріджинг-терапії, коли непрямий антикоагулянт відміняється за 2-3 доби до запланованої операції і, якщо на момент операції міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) складає 1,6-1,9 (протромбіновий індекс (ПТІ) = 62,5-52%), то оперативне втручання може бути проведене, оскільки ризик кровотечі невисокий (Deuketis J.D. et al., 2012). Бріджинг-терапія виконується за складною схемою, яка включає поетапну відміну і відновлення прийому ОАК, і переслідує мету попередити виникнення артеріальних чи венозних тромбозів у пацієнтів. Нижче наведений перелік захворювань чи патологічних станів, при яких призначається тривала антитромботична терапія:

1. Тріпотіння чи фібриляція передсердь (ФП).
2. Нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда (недавній чи у анамнезі).
3. Ревматичні чи неревматичні ураження клапанів серця (аортального, мітрального, трикуспідального).
4. Перенесені ВТЕ (тромбози глибоких вен, легеневі емболії) чи хвороби із ризиком їх розвитку.
5. Кардіоміопатії.

### ***Протокол бріджинг-терапії***

На період зупинки варфаринотерапії можуть використовуватися як НФГ, так і НМГ, проте схеми використання цих препаратів відрізняються. Бріджинг-терапія, в цілому, має наступний вигляд, який у деталях може відрізнитися у різних медичних центрах.

### **Варфарин:**

1. Відміняється як мінімум за 4-5 діб до операції.
  2. МНВ оцінюється за 1 день до операції.
- Операція виконується, якщо МНВ < 1,5 (ПТІ > 70%);
  - Якщо МНВ = 1,5-1,8, то вірогідність підвищеної кровоточивості велика, у таких випадках слід розглядати питання про введення пероральної невеликої дози фітоменадіону (вітаміну К1, Канавіт, ЕйчБіЕм Фарма с.р.о., Словачька Республіка) – 1 мг (концентрація Віт-К залежних факторів згортання крові відновлюється через 24 години).
  - Якщо МНВ > 1,8, то використовується вітамін К1 у вищих дозах (1 мг підшкірно, чи 2,5 мг через рот).

3. Оцінка МНВ у день операції.
4. Прийом варфарину у підтримуючій дозі відновлюють у день операції ввечері чи на наступний ранок.
5. МНВ контролюється постійно до досягнення цільових значень (2,0 і більше).
6. Пацієнтам із високим і дуже високим ризиком кровоточивості ОАК призначаються через 36-60 годин після операції. Якщо перед операцією вводився вітамін К1, то можливий розвиток резистентності до ОАК у післяопераційному періоді. Якщо перед операцією вітамін К1 вводився у відносно великих дозах - 5-10 мг в/в, то у п/о періоді на протязі перших двох днів дозу непрямого антикоагулянту збільшують вдвічі, з наступним зменшенням дози до доопераційного рівня. Якщо перед операцією вітамін К1 застосовується у дозах 1-2 мг перорально, то першу післяопераційну дозу ОАК збільшують у 2 рази з наступним поверненням до звичайної (доопераційної) для даного пацієнта дози.

#### **НФГ внутрішньовенно:**

1. Введення починається як мінімум за 2 доби до операції у терапевтичній дозі, обчисленій із урахуванням маси тіла (80 МО/кг внутрішньовенно болюсно, потім підтримуюча доза 18 МО/кг/год внутрішньовенно, під контролем активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ).
2. Введення НФГ зупиняють за 6 год до операції.
3. Введення повинно бути відновлене не менше ніж через 12 годин після (у випадку проведення великих втручань типу ендопротезування суглобів – на 2-3 день операції), у попередньо розрахованій дозі, за умов адекватного гемостазу у області операційного шва.
4. Введення зупиняється, коли МНВ у результаті насичення варфарином досягається цільових значень (2,0 і більше).

#### **НМГ підшкірно:**

1. Введення починається як мінімум за 2 дні до операції у терапевтичних дозах (еноксапарин 1 мг/кг 2 рази на добу, дальтепарин 100 МО/кг 2 рази на добу, беміпарин 3500 МО на добу одноразово).
2. Зупинити введення як мінімум за 24 години до операції (але ввести ранішню дозу препарату перед операцією).
3. Відновити введення НМГ у терапевтичних дозах після операції після досягнення необхідного гемостазу протягом 24 годин після малих хірургічних втручань, протягом 48—72 годин після великих хірургічних втручань.

4. Введення зупиняється, коли МНВ у результаті насичення варфарином досягає цільових значень (2,0 і більше).
5. НМГ слід використовувати у випадку виконання спінальної анестезії.

Тривалість одночасного прийому непрямого антикоагулянту і зв'язуючої терапії прямими антикоагулянтами складає 4-5 діб. Початкові етапи підвищення МНВ відбуваються за рахунок зниження концентрації ФVII, а для ефективного попередження тромбозу є необхідним зниження концентрації II-го та X-го факторів на 50 %, що розвивається через 4-5 діб. Бріджинг-терапію припиняють, коли протягом 2 діб МНВ буде утримуватися на рівні 2-3.

У випадку необхідності проведення термінової нейтралізації дії непрямих антикоагулянтів та необхідності швидкого включення у гемостаз вітамін-К-залежних прокоагулянтів рекомендоване їх екзогенне введення у складі концентрату протромбінового комплексу, свіжозамороженої плазми (СЗП), кріопреципітату плазми. Одним із сучасних гемостатичних препаратів, який останнім часом все ширше знаходить своє місце для використання у лікуванні масивних кровотеч різної етіології, є концентрат факторів протромбінового комплексу – *Октаплекс* (концентрат коагуляційних факторів IX, II, VII і X, протеїнів S і C у стандартизованих кількостях). Октаплекс широко використовується для лікування і передопераційної профілактики кровотеч, пов'язаних із набутим дефіцитом вітамін-К залежних факторів згортання крові, викликаних використанням антагоністів вітаміну К. Використання Октаплексу для зупинки кровотечі має ряд переваг перед використанням СЗП. Дякуючи високій концентрації факторів згортання у невеликому об'ємі ризик волемічного перевантаження зводиться до нуля. Октаплекс проходить сольвент-детергентну вірусну інактивацію і нанофільтрацію, тому ризик передачі інфекційних агентів мінімальний. При використанні Октаплексу досягається швидша корекція МНВ. Крім того, його використання асоційоване з низьким ризиком тромботичних і трансфузійних ускладнень у порівнянні із СЗП. Октаплекс у дозі 20-50 од/кг нормалізує МНВ через 15 хв., але вимагає одночасного застосування Віт К1 по причині короткого життя Ф VII. Для прикладу, замісний коагуляційний ефект СЗП у дозі 10-40мл/кг розвивається через 12-32 години, а дія рекомбінантного активованого Ф VII (Новосевен) у дозі 10-50 мкг/кг нормалізує МНВ через 15 хв. Проте існують певні недоліки при використанні Новосевену, а саме: короткий період життя, необхідність повторного введення; дороговизна; небезпека виникнення тромбозів; небезпека виникнення гострого коронарного синдрому; відсутність ліцензії на використання його для купування ефекту непрямих антикоагулянтів.

У випадку ургентних оперативних втручань із передопераційним часом 6-12 годин та ступенем помірної травматичності слід відмінити прийом ОАК, дати пацієнту Віт К1 у дозі 5-10 мг в/в, повторити аналіз МНВ перед операцією. При оперативних втручаннях високого ступеня травматичності окрім відміни ОАК та контролю МНВ введення Віт К1 дублюється через 6 годин. У цілому ризик розвитку кровотечі у період виконання втручань у 2 рази перевищує ризик розвитку тромбозів. Відносно недавно була розроблена шкала **BleedMAP** для оцінки ризику розвитку кровотеч у період виконання інвазивного втручання. [11]. При оцінці з допомогою цієї шкали 1 бал відповідає кожному із наступних факторів ризику: кровотеча у анамнезі (**Bleed**), імплантований у серце механічний клапанний протез (**M**), активна форма раку (**A**) і низький рівень тромбоцитів в крові (**P**, від *plateled*, число тромбоцитів 150000/мкл і менше). Не дивлячись на те, що обґрунтованість такої шкали поки що не піддавалася оцінці у ході виконання проспективного дослідження, використання її дозволяє установлювати ризик розвитку кровотечі на основі клінічних даних. Необхідно також зазначити, що на теперішній час це єдина шкала, доступна для оцінки ризику розвитку кровотечі при використанні антикоагулянтів у період виконання інвазивного втручання.

Окремо розглядають тактику антикоагулянтної терапії у пацієнтів, які приймають «нові» антикоагулянти. Дабігатрану етексилат (прадакса) пероральний прямий інгібітор тромбіну, який був дозволений для використання Адміністрацією США з контролю за харчовими продуктами і лікарськими препаратами з метою профілактики інсультів у пацієнтів із ФП неклапанної етіології а також для профілактики ВТЕ після протезування крупних суглобів. Рівароксабан метаболізується у печінці (33%) і виділяється через нирки(66%). Період напіввиведення становить від 7 до 14 год. [8].

На думку експертів, тактика ведення пацієнтів, які приймаються дабігатран чи рівароксабан, більш консервативна, ніж рекомендації виробників цих антикоагулянтів, що зумовлене декількома причинами. [12]. По-перше, частота розвитку тромбоемболій у період виконання оперативних втручань низка (1%). По-друге, після прийому як дабігатрану, так і рівароксабану їх дія починається швидко (протягом 1-2 год), при чому період напіввиведення цих препаратів достатньо великий. По-третє, для дабігатрану відсутній антидот. Були отримані дані про те, що використання концентрату протромбінового комплексу призводить до нівелювання дії рівароксабану у здорових добровольців [10]. Перш за все слід оцінити ризик розвитку кровотеч, пов'язаний із певним типом оперативного втручання і певним типом анестезії,

наприклад, спинномозкової. У будь-якому випадку оперуючий хірург і анестезіолог мають знати, що пацієнт приймає «новий» антикоагулянт. Необхідно також повторно обчислити кліренс креатиніну для того, щоб визначитися із правильністю призначення дози. При масивних кровотечах рішення про використання таких кровоспинних препаратів, як концентрат протромбінового комплексу, антиінгібіторний коагулянтний комплекс із стандартною активністю чи рекомбінантний фактор VI-Ia, повинно прийматися із урахуванням ризику розвитку тромботичних ускладнень.

**Клінічний випадок.** Пацієнт М, 1937 р.н. був доставлений каретою ШМД у хірургічне відділення КМКЛ № 10 08.01.16 року зі скаргами на болі в епігастральній ділянці та правому підребер'ї, пожовтіння склер та шкіри, загальну слабкість, потемніння сечі.

**Анамнез захворювання:** відомо, що пацієнт відмічає появу жовтяниці без ознак больового синдрому із 1.01.16 року. Через 2 доби почав турбувати біль у правій здухвинній ділянці, який мігрував по правому фланку у праве підребер'я та епігастральну область, з'явилася нудота. Амбулаторно обстежений у приватній клініці, де виявлено УЗД-ознаки гострого холециститу та лабораторні ознаки гіпербілірубінемії (загальний білірубін 148 мкмоль/л). Від госпіталізації відмовився. Повторно звернувся за допомогою 08.01.2016р.

**Анамнез життя:** 06.10.14р. –протезування аортального клапана, внаслідок чого пацієнт постійно приймає варфарин 5 мг/добу, клопідогрель 75 мг/добу, кордарон 200 мг/добу.

**При поступленні** стан середнього ступеня важкості, шкіра жовтушна, склери іктеричні, частота дихання 16 у хв., пульс задовільного наповнення і напруження, регулярний, ЧСС – 88 за хв., дефіциту пульсу немає, АТ 120/90 мм рт.ст., SpO<sub>2</sub> – 98% (сатурація, виміряна пульсоксиметром). При аускультатії легень дихання проводиться симетрично, жорстке, хрипи відсутні; тони серця звучні, ритмічні, вислуховується систолічний шум над аортою. Живіт помірно піддутий, при пальпації болісний та напружений у правому підребер'ї та епігастральній області. Симптоми Кера та Ортнера позитивні. **Попередній діагноз:** Жовчнокам'яна хвороба, гострий калькульозний холецистит, холедохолітіаз, хронічний гепатит.

**Виконано лабораторне обстеження:** загальний аналіз крові + тромбоцити (Hb – 140 Г/л, лейкоц. – 9,4Г/л, ер. –4,5 Т/л, КП-0,9,тр. – 77,8 Г/л, лейкограма: п-13%, с- 71%, м- 8%, л-8%), група крові, резус – фактор (О(І), резус +), загальний аналіз сечі, біохімічне обстеження крові (альбумін 32 г/л, білірубін із фракціями (354/296/58 мкмоль/л), АЛАТ (59 од/л), АсАТ (53 Од/л), амілаза крові (111,9 Од/л), цукор крові (6,4 ммоль/л), сечовина (8,4 ммоль/л), креатинін (143,8 мкмоль/л)), коагулограма: (ПТІ- 58%,

тромбіновий час (ТЧ – 22 с), МНВ (3,1), АЧТЧ (48 с), фібриноген – 6210 мг/л, фібрин 2,8 мг, етанол «+»); *ЕКГ* (ритм синусовий, нормальне положення осі серця), *ультразвукове дослідження органів черевної порожнини* (гострий холецистит, хронічний гепатит), *рентгенографія органів грудної клітини* (без патологічних змін).

**Проведене лікування:** 9.01.16р. після 6 годин консервативного лікування (в/в інфузія кристалоїдами, антибіотикотерапія, спазмолітики) за наявності симптомів подразнення очеревини прийняте рішення про виконання оперативного втручання. Пацієнту в умовах відділення інтенсивної терапії виконано катетеризацію внутрішньої яремної вени справа, в/в введено віт К1, перелито 450 мл СЗП О(І). Оперативне втручання виконане із використання тотальної в/в анестезії із релаксантами та інтубацією трахеї. Під час операції у пацієнта виявлено гострий калькульозний холецистит, холедохолітаз, гнійний холангіт, холангіогенний абсцес печінки, підпечінковий абсцес, що поширився у черевну порожнину, розлитий фібринозно-гнійний перитоніт, хронічний гепатит. Виконано холецистектомію, зовнішнє дронування холедоха за Піковським, встановлено зонд для декомпресії шлунка та зонд у тонку кишку для проведення ентерального харчування. Тривалість перебування пацієнта у операційній – 2 години, рідинний баланс: крововтрата – 100 мл, діурез 50 мл, аспірат із черевної порожнини 300 мл ексудату, в/в введено 1400 мл кристалоїдів. Пацієнт перевезений до відділення інтенсивної терапії, продовжена в/в седація. Ранній післяопераційний період ускладнився кровотечею із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (гострі ерозії шлунка). Проведено консервативну кровоспинну терапію із використанням СЗП (4 дози), еритроцитарної маси (3 дози), транексамової кислоти (1 грам довенно). Проте кровотеча відновилася через 6 годин після зупинки попередньої. Було прийняте рішення про застосування Октаплексу згідно отриманого показника МНВ – 3,5, та зниження гемоглобіну у динаміці до 87 Г/Л, триваючої кровотечі із назогастрального зонда. Октаплекс застосовано у рекомендованій згідно інструкції виробника дозі 1,6мл/кг маси тіла пацієнта. Отримано задовільний результат. 10.01.16 року пацієнт екстубований при відновленому рівні свідомості та стабільних гемодинамічних показниках. При лабораторному обстеженні: Нв – 90 Г/л, ер. – 2,9 Т/л, тр. – 169 Г/л, лейкоформула: п-12%, с-74%, м-7%, л-7%; ПТІ-75%, АЧТЧ – 58с, МНВ – 1,8, альбумін-29,1, сечовина – 8,5 ммоль/л, креатинін – 160,7мкмоль/л, білірубін 210/160/50 мкмоль/л, АлАт – 59 Од/л, АсАТ – 52Од/л, амілаза крові – 68,7 Од/л. Враховуючи показники коагулограми, пацієнту було призначено профілактичні дози гепарину. Гепарин був препаратом вибору у зв'язку із присутнім ризиком повторної кровотечі та наявністю антидоту (протаміну сульфат). Через добу до гепарину був доданий варфарин під



контролем основних показників системи згортання крові (МНВ 1,6, ПТІ – 85 %). На 10-ту добу після оперативного втручання пацієнт виписаний у задовільному стані із відновленим прийомом оральних антикоагулянтів.

**Висновок:** у пацієнтів із присутньою жовтяницею відмічається суттєво вищий ризик розвитку кровотеч під час оперативних втручань та у післяопераційному періоді. Даний ризик значно підкріплюється фактом прийому оральних антикоагулянтів. Застосування протоколу бріджинг—терапії із додатковим використанням концентрату факторів протромбінового комплексу дозволили не лише попередити розвиток життєво загрозової кровотечі у післяопераційному періоді, а й попередити можливість розвитку післяопераційних тромбозів та зберегти пацієнту життя.

Кучинська Інна Анатоліївна – к.мед.н., асистент кафедри анестезіології та ІТ НМАПО імені П. Л. Шупика, лікар анестезіолог вищої категорії КМКЛ № 10 (0635932901, [ikuchynska@ukr.net](mailto:ikuchynska@ukr.net))

Бондар Михайло Володимирович - к.мед.н., доцент кафедри анестезіології та ІТ НМАПО імені П. Л. Шупика.

Арешніков Дмитро Борисович – завідувач відділенням анестезіології та ІТ КМКЛ № 10.

Шаповал Світлана Сергіївна – лікар-анестезіолог вищої категорії відділенням анестезіології та ІТ КМКЛ № 10.

Добуш Роман Данилович – лікар-хірург вищої категорії КМКЛ № 10.

## Перелік використаної літератури

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / Баркаган З.С. – [3-е изд.]. - М.: Ньюдиамед, – 2008. – 292 с.
2. Беляев А. В. Связующая (бриджинг) терапия антикоагулянтами в анестезиологии и интенсивной терапии : руководство / А. В. Беляев. – [2-е изд., переработанное и дополненное]. – Киев : КИМ, 2014. – 95с.
3. Заболотских И.Б. Периоперационное ведение больных, получающих длительную антитромботическую терапию / Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Божкова С.А. // Клинические рекомендации. - 2013. - С. 25-29.
4. Суханова Г.А. Пациенты, длительно получающие оральные антикоагулянты: мост-терапия при проведении некоторых видов хирургических операций и инвазивных процедур / Суханова Г.А. Вдовин В.В., Свирин П.В. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2011. – №1(45). – С. 24–30.
5. Abualsaud A.O. Perioperative management of patients with drug-eluting stents / Abualsaud A.O., Eisenberg M J // J Am. Coll. Cardiol. Interv. – 2010. - №3. – P. 131-142.
6. Arnkiana V. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery / Arnkiana V., Camousa J., Fattalb S. et al. // Thoracic Surgery. – 2012. – № 10. – P. 224-228.
7. Bridging anticoagulation: is it need ed when warfarin is interrupte daround the time of a surgery or procedure? // Circulation. – 2012. - № 125 (12). – P. 496–498.
7. Connolly S.J. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation / Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. // N Engl J Med. – 2009. - № 361. – P. 1139—1151.
8. Douketis JD, et al. The Perioperative Management of Antithrombotic Therapy // American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. - [8th ed]. - CHEST. – 2000. - №112(6). – P. 299-339.
9. Eerenberg E.S. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects / Eerenberg E. S. Kamphuisen P.W., Sijpkens M.K., et al // Circulation. – 2011. - № 124. – P. 1573—1579.

10. Santamaría A., Ugarriza A., Muñoz C et al. Bemiparin versus unfractionated heparin as bridging therapy in the perioperative management of patients on vitamin K antagonists: the BERTA study // Clin Drug Investig. – 2013. - № 33 (12). – P. 921–928.
11. Tafur A. Predictors of periprocedural bleeding among patients on chronic anticoagulation / Tafur A., McBane R., Wysokinski W.E., et al.// J ThrombHaemost. – 2012. - № 10. - 261—267.)
12. vanRyn J. Dabigatran etexilate: a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity / vanRyn J. Stangier J., Haertter S // ThrombHaem. - 2010. - № 103. – P. 1116—1127.
13. Wysokinski W.E. Periprocedural Bridging Management of Anticoagulation //Circulation. – 2012. - № 126. – P. 486—490.

## **Применение принципов бриджинг-терапии при сопутствующей печеночной недостаточности**

*УДК 616-08-039.74, 616.36-008.5*

**Резюме.** В статье описан случай применения основных принципов бриджинг-терапии у пациента с предыдущей заменой аортального клапана, у которого возникла необходимость проведения экстренного хирургического вмешательства по поводу острого гангренозного калькулезного холецистита, осложненного холедохолитиазом, гнойным холангитом, подпеченочным абсцессом с дренированием в брюшную полость на фоне смешанной желтухи и постоянного приема оральных антикоагулянтов.

**Ключевые слова:** оральные антикоагулянты, бриджинг-терапия, печеночная недостаточность, профилактика тромбозов, Октаплекс, витамин К1.

## **Applying the principles bridging therapy with concomitant acute liver failure**

**Summary.** In the article described the case of application of major fundamentally bridging therapy in a patient with previous replacement of the aortic valve in conducting intervention in the wake of acute gangrenous calculouse cholecystitis with holedoholytyazis, purulem cholangitis, subhepatic abscess with drainage in abdominal cavity in the background mixed Jaundice and constantly oral anticoagulants.

**Key words:** oral anticoagulant, bridging therapy, acute liver failure, Prevention of thrombosis, Oktapleks, Vitamin K1.

Currently, almost all experts in medicine meet the need of surgical patients receiving antiplatelet agents or anticoagulants for a long time due to the presence of disease or invasive procedures that are associated with a high risk of arterial or venous thrombosis. In the USA, about 2.5 million meet with the drawn discontinuation of oral anticoagulants (OAK), including mainly warfarin. Each year, approximately 10% of patients using anticoagulation is suspended due to the need to perform invasive procedures. Regarding these patients methodology proposed temporary switch from receiving anticoagulants or antiplatelet agents for parenteral heparin thromboprophylaxis necessary to support and, simultaneously, reducing the risk of bleeding. This methodology in English literature called bridging- therapy. The fact that the need for urgent surgery in patients during treatment with oral anticoagulants brings almost nothing our efforts prevention of venous thromboembolic events through direct and indirect anticoagulants because she anticoagulation after its withdrawal leads to the formation of thrombophilia through the development deficit of antithrombin III (AT III) the case of unfractionated heparin (UFH) and low molecular weight heparin (LMWH) and protein C during treatment with indirect anticoagulants.

Addressing the need bridging therapy taken in each case. Remember that according to statistics, about 20% of arterial thrombosis is fatal and 40% lead to lifelong disability. Up to 6% of recurrent venous thromboembolism (VTE) also lead to fatal consequences, but only 3% of major postoperative bleeding leading to fatal consequences. In general, the risk of bleeding during the implementation of the interference with 2 times the risk of thrombosis.

An important role in the maintenance of blood coagulation system plays a vitamin K, which stimulates the synthesis in the liver of prothrombin (FII) proaktseleryn (FV) prokonvertyn (FVII, Prauera Stewart factor (FH) Christmas factor (FIH) .But, the reduced form vitamin K takes a direct part in activating factors listed above. The mechanism of action of vitamin K is activated by carboxylation of amino acid residues glutamic acid

molecules coagulation factors under the action of the enzyme gamma glutamylcarboxylase, cofactor which is a reduced form of vitamin K. In the process of converting molecules of clotting factors glutamate in carboxy glutamate reduced form of vitamin K is converted to oxidized forms - vitamin K epoxide, which does not have the property to stimulate the synthesis of clotting factors in the liver. The reverse conversion of inactive vitamin K epoxide in an active reduced form is in the body under the action of enzymes vitamin K-epoxydoreductase (phase I) and vitamin K reductase (second stage). The complex of these enzymes blocked by indirect anticoagulants. The following types of vitamin K:

- Vitamin K1 - filohinon (derived from alfalfa);
- Vitamin K2 - menahinon (derived from rotten fish meal, synthesized by intestinal bacteria);
- Vitamin K3 - menadione (synthetic);
- Vikasol - bisulfitnoho sodium salt derivative of vitamin K3 (overseas is not used, because in high doses causes erythrocyte hemolysis, hyperbilirubinemia and icterus, (VanWinckel M., 2009)).

Vitamin deficiency is very rare. Many vitamin K is found in green leafy chestnut, nettle, alfalfa, cabbage, spinach, pumpkin, berries of mountain ash. In animal products, vitamin K is found only in pork liver. Vitamin K1 can be used in cases of indirect anticoagulants overdose with or without clinically significant bleeding, and on the need for urgent surgery in patients receiving anticoagulant therapy. There method of temporary abolition of indirect anticoagulants without a bridging therapy when indirect anticoagulant canceled 2-3 days before the planned operation and, at the time of surgery international normalized ratio (INR) is 1,6-1,9 (prothrombin index (PTI) = 62,5-52%), the surgery could be performed because the bleeding risk is low (Deuketis J.D. et al., 2012). Bridging therapy performed by a complex scheme, which includes a phased restoration and unlike admission OAK, and pursues prevent arterial or venous thrombosis in patients. Below is a list of diseases or pathological states in which appointed prolonged antithrombotic therapy. In case of urgent surgery before the operating time of 6.12 hours and a moderate degree of trauma should be discontinued reception OAK, Vit K1 given to the patient at a dose of 5-10 mg / in, repeat the analysis INR before surgery. In surgical interventions a high degree of trauma other than cancellation of the OAK and the control input INR Vit K1 duplicated after 6 hours. In general, the risk of bleeding during surgery to perform 2 times the risk of thrombosis. More recently developed BleedMAP scale for assessing the risk of bleeding during invasive intervention implementation. When evaluating using the scale 1 point corresponds to each of the following risk factors:

bleeding in history (Bleed) implanted in the heart of a mechanical valve prosthesis (M), the active form of cancer (A) and a low level of platelets in the blood (P, of platelets, 1500000 number of platelets / ml or less). Despite the fact that the validity of this scale has not been subjected to in the course of evaluating prospective study, using it allows to establish the risk of bleeding based on the clinical data. It should also be noted that at present it is the only scale available to assess the risk of bleeding in the use of anticoagulants during performance of invasive surgery.

**Clinical case.** Patient M, born in 1937 coach was brought in surgical ward KMKL number 10 01/08/16 was complaining of pain in the epigastric and right upper quadrant, yellowing of the skin and sclera, general weakness, dark urine. **History of the disease:** it is known that the patient marks the appearance of jaundice without evidence of pain from 01.01.16 year. After 2 days began to disturb pains in the right iliac region who migrated from the right flank in the right upper quadrant and epigastric region, nausea. Ambulatory examined in a private clinic where an ultrasound revealed signs of acute cholecystitis and laboratory signs of hyperbilirubinemia (total bilirubin 148  $\mu\text{mol} / \text{l}$ ). From the hospital refused. Repeatedly asked for help 08.01.2016.

**History lives:** 06.10.14r. - prosthesis aortic valve, so that the patient always takes warfarin 5 mg / day, clopidogrel 75 mg / day, Cordaron 200 mg / day. At admission medium condition, icteric skin, sclera, respiratory rate of 16 min., Pulse filling and tension, regular, heart rate - 88 per min., No shortage of pulse, blood pressure 120/90 mmHg, SpO<sub>2</sub> - 98% (saturation measured by pulse oximeter). Auscultation of the lungs- respiration is symmetrical, rigid, no wheezing; Cardiac sonorous, rhythmic, auscultated systolic murmur over the aorta. Belly moderately swollen, palpation painful and stressful in the right upper quadrant and epigastric region. Symptoms Kera and Ortnier positive. Preliminary diagnosis: cholelithiasis, calculous acute cholecystitis, choledocholithiasis, chronic hepatitis. Completed laboratory examination, complete blood platelets + (Hb - 140 g / l Leu. - 9,4H / l L. -4.5 T / L, CE-0.9 tr. - 77.8 g / l leucogram: p-13% C 71%, 8% m, l, 8%), blood type, Rh - factor (O (I) Rh +), urinalysis, biochemical examination of blood (albumin 32 g / l of bilirubin fractions (354/296/58  $\mu\text{mol} / \text{l}$ ), ALT (59 IU / l), AST (53 U / l), blood amylase (111.9 U / l), blood sugar (6,4 mmol / l), urea (8,4 mmol / l), creatinine (143.8 mmol / l)), coagulation: (PTI- 58% thrombin time (TT - 22 c), INR (3,1 ), APTT (48 c), fibrinogen - 6210 mg / l, 2.8 mg fibrin ethanol "+")); ECG (sinus rhythm, normal position of the axis of the heart), ultrasound of the abdominal cavity (acute cholecystitis, chronic hepatitis), radiography of the chest (without lesions). **The treatment:** 9.01.16r. after 6 hours of conservative treatment (i/v infusion of crystalloid,

antibiotics, antispasmodics) if symptoms of peritoneal irritation decision to perform surgery patient in the intensive care unit performed catheterization of the internal jugular vein to the right, i/v put vitamin K1, pour 450 ml FFP O (I). Surgery performed with the use of an all-out / in relaxants and anesthesia with endotracheal intubation. During the operation, the patient revealed acute calculous cholecystitis, choledocholithiasis, suppurative cholangitis, holanhio liver abscess, obstructive abscess that spread in the abdomen, diffuse fibrinous-purulent peritonitis, chronic hepatitis. **Done** cholecystectomy, external drainage choledochitis for Pikovsky, installed tube to decompress the stomach and the small intestine probe for enteral nutrition. Length of stay of the patient in the operating room - 2 hours, fluid balance - blood loss - 100 ml, urine output of 50 mL, aspirate of abdominal 300 ml of fluid, i/v crystalloid introduced in 1400 mL. The patient is transported to the intensive care unit, continued i/v sedation. Early postoperative hemorrhage complicated with upper gastrointestinal tract (acute gastric erosions). A conservative haemostatic therapy using FFP (4 doses) packed red blood cells (3 doses), tranexamic acid (1 gram i/v). However, bleeding resumed at 6 hours after the previous stop. It was decided to use the figures obtained by Oktapleks - INR - 3.5, and reduced hemoglobin dynamics to 87 g / L, continued bleeding nasogastric tube. Oktapleks applied at the recommended dosage according to the manufacturer's instructions 1,6ml / kg of patient body weight. The satisfactory result. 01.10.16 patient was extubated and restored at the level of consciousness and stable hemodynamic parameters. In laboratory examination: Hb - 90 g / l, Er. - 2.9 t / l, tr. - 169 g / l,; p-12% s-74%, m- 7%, , l 7%; PTI- 75%, APTT - 58s, INR - 1.8, albumin - 29.1, urea - 8.5 mmol / L, creatinine - 160,7mkmol / l, bilirubin 210/160/50 mmol / L, ALT - 59 U / l, AST - 52Od / l, blood amylase - 68.7 U / l. Given coagulation parameters, the patient was scheduled preventative dose of heparin. Heparin is the drug of choice was due to re-present risk of bleeding and the presence of an antidote (protamine sulfate). A per two days warfarin was added to the heparin controlled key indicators of blood coagulation (INR 1.6, PTI - 85%). On the 10th day after surgery the patient was discharged in good condition with restored taking oral anticoagulants.

**Conclusion:** In patients with marked jaundice present significantly higher risk of bleeding during surgery and in the postoperative period. This risk greatly reinforced by the fact of taking oral anticoagulants. Application Protocol bridging therapy with the additional use of prothrombin complex concentrate factors allowed not only prevent the development of life-threatening bleeding in the postoperative period, but also prevent the possibility of postoperative thrombosis and save patient lives.