

КОАГУЛЯЦІЙНА ВІДПОВІДЬ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ НА ЗАСТОСУВАННЯ НОАК І ЕНОКСАПАРИНУ В РАНЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ПРИ КАРОТИДНІЙ ЕНДАРТЕРЕКТOMІЇ

Тарабрін О.О., Єрмолаєва Д.Д.

Міжнародний гуманітарний університет, Одеса, Україна

УДК 616.133.2
DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.22.1-9>

КОАГУЛЯЦІЙНА ВІДПОВІДЬ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ НА ЗАСТОСУВАННЯ НОАК І ЕНОКСАПАРИНУ В РАНЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ПРИ КАРОТИДНІЙ ЕНДАРТЕРЕКТOMІЇ

Тарабрін О.О., Єрмолаєва Д.Д.

Вступ. Ішемічний інсульт є однією з провідних причин інвалідності та смертності у світі, а серед основних етіологічних чинників цієї патології домінує атеросклероз магістральних артерій голови, зокрема внутрішньої сонної артерії [1]. Згідно з даними American Heart Association, до 15% ішемічних інсультів спричинені гемодинамічно значущим стенозом або оклюзією сонних артерій [2]. У зв'язку із цим каротидна ендартеректомія (КЕ) визнана ефективним методом вторинної профілактики ішемічного інсульту, що значно знижує ризик повторних цереброваскулярних подій [3]. Післяопераційний період після КЕ супроводжується гіперактивацією системи коагуляції внаслідок хірургічної травми, змін реології крові та запального каскаду. Таке середовище створює умови для формування тромбозів як у зоні операції, так і в інших судинних басейнах [4]. Саме тому належна тромбопрофілактика є ключовим компонентом післяопераційного ведення хворих. Протягом багатьох років основою антитромботичної терапії у хірургії залишаються низькомолекулярні гепарини (НМГ), серед яких еноксапарин має найширше клінічне застосування. Його механізм дії ґрунтується на пригніченні фактора Ха, що забезпечує швидкий та ефективний антитромботичний ефект [5]. Проте НМГ потребують парентерального введення, що знижує зручність їх використання в амбулаторному сегменті. З іншого боку, новітні оральні антикоагулянти (НОАК), зокрема ривароксабан – селективний інгібітор фактора Ха, демонструють порівняну ефективність і безпечність у профілактиці тромбозів різного генезу. Їхні переваги включають фіксоване дозування, відсутність потреби в лабораторному моніторингу та мінімальний ризик взаємодії з їжею чи іншими препаратами [6]. Дані досліджень XAMOS і RECORD підтверджують ефективність ривароксабану в післяопераційній тромбопрофілактиці при ортопедичних утручаннях, що може бути екстрапольовано на пацієнтів після КЕ [7]. У цьому контексті особливої уваги заслуговує використання низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ), яка дає змогу в режимі реального часу оцінити стан коагуляційної системи пацієнта [8].

Мета. Визначити найбільш ефективний підхід до тромбопрофілактики після КЕ шляхом порівняння впливу ривароксабану та еноксапарину на коагуля-

ційну ланку системи гемостазу, використовуючи методику низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії.

Матеріали та методи. Дане дослідження ґрунтується на порівняльному аналізі стану системи гемостазу у хворих зі стенозуючим атеросклерозом сонних артерій (АСА), яким було виконано каротидну ендартеректомію. Загалом обстежено 32 особи, серед яких 22 пацієнта становили основну вибірку, а 10 – групу контролю, що складалася з практично здорових добровольців, порівняних за віком та статтю. Пацієнти були розподілені на дві клінічні групи залежно від виду призначеної антикоагулянтної терапії в післяопераційному періоді: група 1 (n = 11) отримувала ривароксабан по 15 мг перорально 2 рази на добу, починаючи з першої післяопераційної доби, курсом сім днів; група 2 (n = 11) – еноксапарин у дозі 0,4 мл (4000 анти-Ха МО) підшкірно два рази на добу такої самої тривалості. Стан системи коагуляції оцінювали методом низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ), який дає змогу реєструвати комплексну динаміку гемостазу у реальному часі. Вимірювання проводили на 3-тю, 5-ту та 7-му добу після операції з метою відстеження динаміки змін коагуляційного потенціалу під впливом різних антикоагулянтів.

Результати. Динаміка ІКД на 3,5 та 7 добу з поділом на групи:

Дослідна група 1 – найвищий старт (97,34%), повна нормалізація до 5-ї доби.

Дослідна група 2 – стартує з нижчого рівня (77,75%), також нормалізується.

Порівняльна група – повільна нормалізація з підвищеними значеннями до 7-ї доби.

Динаміка ІКД на 3,5 та 7 добу з поділом на групи:

Дослідна група 1: старт з високої гіперагрегації (65,81%), нормалізація до 7-ї доби.

Дослідна група 2: початкове помірне підвищення (18,28%), теж нормалізація.

Порівняльна група: старт на рівні дослідної групи 2, але на сьому добу показник зростає до 26,46% – гіперкоагуляція зберігається.

Висновки. Результати дослідження продемонстрували статистично вірогідну позитивну динаміку показників системи гемостазу у пацієнтів дослідної групи 2, які отримували ривароксабан, що свідчить про більш ефективне відновлення коагуляційного гомеостазу порівняно з пацієнтами порівняльної групи 1, де як тромбoproфілактика застосовувався еноксапарин.

Ключові слова: гостре порушення мозкового кровообігу, інсульт, каротидна ендартеректомія, коагуляція, система гемостазу, стеноз сонної артерії, тромбoproфілактика, еноксапарин, ривароксабан.

UDC 616.133.2

DOI <https://doi.org/10.32782/2411-9164.22.1-9>

COAGULATION RESPONSE OF THE HEMOSTATIC SYSTEM TO THE USE OF NOACS AND ENOXAPARIN IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD FOLLOWING CAROTID ENDARTERECTOMY

Tarabrin O.O., Yermolaieva D.D.

Introduction. Ischemic stroke remains one of the leading causes of disability and mortality worldwide. Among its primary etiological factors, atherosclerosis of the major arteries of the head, particularly the internal carotid artery, predominates [1]. According to the American Heart Association, up to 15% of ischemic strokes are

caused by hemodynamically significant stenosis or occlusion of the carotid arteries [2]. Accordingly, carotid endarterectomy (CEA) is recognized as an effective method for secondary prevention of ischemic stroke, significantly reducing the risk of recurrent cerebrovascular events [3].

The postoperative period following CEA is accompanied by hyperactivation of the coagulation system due to surgical trauma, changes in blood rheology, and the inflammatory cascade. This environment predisposes patients to thrombosis both at the surgical site and in other vascular territories [4]. Therefore, adequate thromboprophylaxis is a key component of postoperative management.

For many years, low-molecular-weight heparins (LMWHs), particularly enoxaparin, have been the cornerstone of antithrombotic therapy in surgery. Its mechanism of action is based on the inhibition of factor Xa, ensuring a rapid and effective antithrombotic effect [5]. However, LMWHs require parenteral administration, limiting their convenience in outpatient settings.

In contrast, novel oral anticoagulants (NOACs), such as rivaroxaban – a selective factor Xa inhibitor – demonstrate comparable efficacy and safety in thrombosis prevention of various origins. Their advantages include fixed dosing, no need for laboratory monitoring, and minimal interaction with food or other medications [6]. Data from the XAMOS and RECORD trials confirm rivaroxaban's effectiveness in postoperative thromboprophylaxis in orthopedic surgeries, which may be extrapolated to patients undergoing CEA [7].

In this context, low-frequency piezoelectric thromboelastography (LFPT) is of particular interest, as it allows real-time assessment of the patient's coagulation status [8].

Objective. To determine the most effective thromboprophylaxis approach after CEA by comparing the effects of rivaroxaban and enoxaparin on the coagulation component of the hemostatic system using low-frequency piezoelectric thromboelastography.

Materials and Methods. This study is based on a comparative analysis of the hemostatic system in patients with stenotic carotid artery atherosclerosis (CAA) who underwent carotid endarterectomy. A total of 32 subjects were examined, including 22 patients in the main cohort and 10 in the control group, consisting of healthy volunteers matched by age and sex. Patients were divided into two clinical groups based on the type of postoperative anticoagulant therapy:

Group 1 (n = 11): Received rivaroxaban 15 mg orally twice daily starting from the first postoperative day for 7 days.

Group 2 (n = 11): Received enoxaparin 0.4 ml (4000 anti-Xa IU) subcutaneously twice daily for the same duration.

The coagulation status was assessed using low-frequency piezoelectric thromboelastography (LFPT), which enables real-time monitoring of the comprehensive dynamics of hemostasis. Measurements were taken on postoperative days 3, 5, and 7 to monitor the coagulation potential changes under different anticoagulant regimens.

Results.

ICD dynamics on days 3, 5, and 7 (by group):

Group 1: Highest initial rate (97.34%), complete normalization by day 5.

Group 2: Lower initial rate (77.75%), also normalized.

Control group: Slow normalization, elevated levels remain by day 7.

HAD dynamics on days 3, 5, and 7 (by group):

Group 1: Initial high hyperaggregation (65.81%), normalization by day 7.

Group 2: Moderate initial increase (18.28%), also normalizes.

Control group: Starts at Group 2 level, rises to 26.46% by day 7—persistent hypercoagulation.

Conclusions. The study results demonstrated a statistically significant positive trend in hemostatic parameters in Group 2 patients receiving rivaroxaban, indicating more effective restoration of coagulation homeostasis compared to Group 1, where enoxaparin was used for thromboprophylaxis.

Key words: acute cerebrovascular accident, stroke, carotid endarterectomy, coagulation, hemostatic system, carotid artery stenosis, thromboprophylaxis, enoxaparin, rivaroxaban.

Вступ. Ішемічний інсульт є однією з провідних причин інвалідності та смертності у світі, а серед основних етіологічних чинників цієї патології домінує атеросклероз магістральних артерій голови, зокрема внутрішньої сонної артерії [1]. Згідно з даними American Heart Association, до 15% ішемічних інсультів спричинені гемодинамічно значущим стенозом або оклюзією сонних артерій [2]. У зв'язку із цим каротидна ендартеректомія (КЕ) визнана ефективним методом вторинної профілактики ішемічного інсульту, що значно знижує ризик повторних цереброваскулярних подій [3].

Післяопераційний період після КЕ супроводжується гіперактивацією системи коагуляції внаслідок хірургічної травми, змін реології крові та запального каскаду. Таке середовище створює умови для формування тромбозів як у зоні операції, так і в інших судинних басейнах [4]. Саме тому належна тромбопрофілактика є ключовим компонентом післяопераційного ведення хворих.

Протягом багатьох років основою антитромботичної терапії у хірургії залишаються низькомолекулярні гепарини (НМГ), серед яких еноксапарин має найширше клінічне застосування. Його механізм дії ґрунтується на пригніченні фактора Ха, що забезпечує швидкий та ефективний антитромботичний ефект [5]. Проте НМГ потребують парентерального введення, що знижує зручність їх використання в амбулаторному сегменті.

З іншого боку, новітні оральні антикоагулянти (НОАК), зокрема ривароксабан – селективний інгібітор фактора Ха, демонструють порівняну ефективність і безпечність у профілактиці тромбозів різного генезу. Їхні переваги включають фіксоване дозування, відсутність потреби в лабораторному моніторингу та мінімальний ризик взаємодії з їжею чи іншими препаратами [6]. Дані досліджень XAMOS і RECORD підтверджують ефективність ривароксабану в післяопераційній тромбопрофілактиці при ортопедичних утручаннях, що може бути екстрапольовано на пацієнтів після КЕ [7].

Незважаючи на існуючі переваги НОАК, питання їх застосування після каротидної ендартеректомії все ще вивчається. Важливо не лише визначити клінічну ефективність, а й дослідити їхній вплив на параметри гемостазу у динаміці післяопераційного періоду. У цьому контексті особливої уваги заслуговує використання низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НЧПЕ-ТЕГ), яка дає змогу в режимі реального часу оцінити стан коагуляційної системи пацієнта [8].

Таким чином, порівняльне дослідження впливу еноксапарину та ривароксабану на коагуляційні параметри у пацієнтів після КЕ є науково обґрунтованим та має практичну цінність для вдосконалення післяопераційного ведення хворих з атеросклеротичними ураженнями сонних артерій.

Мета дослідження. Визначити найбільш ефективний підхід до тромбопрофілактики після КЕ шляхом порівняння впливу ривароксабану та еноксапарину на коагуляційну ланку системи гемостазу, використовуючи методику низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії.

Матеріали та методи. Дане дослідження ґрунтується на порівняльному аналізі стану системи гемостазу у хворих зі стенозуючим атеросклерозом сонних артерій (АСА), яким було виконано каротидну ендартеректомію. Загалом обстежено 32 особи, серед яких 22 пацієнта становили основну вибірку, а 10 – групу контролю, що складалася з практично здорових добровольців, порівняних за віком та статтю.

Пацієнти були розподілені на дві клінічні групи залежно від виду призначеної антикоагулянтної терапії в післяопераційному періоді:

Група 1 (n = 11) – отримувала ривароксабан по 15 мг перорально два рази на добу, починаючи з першої післяопераційної доби, курсом сім днів.

Група 2 (n = 11) – отримувала еноксапарин у дозі 0,4 мл (4000 анти-Ха МО) підшкірно два рази на добу такої самої тривалості.

Стан системи коагуляції оцінювали методом низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ), який дає змогу реєструвати комплексну динаміку гемостазу у реальному часі. Проводили аналіз таких ключових показників:

Інтенсивність контактної фази коагуляції (ІКК) – характеризує активність початкової (контактної) фази згортання крові.

Інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД) – відображає загальну інтенсивність коагуляційного процесу, що характеризує швидкість та ефективність утворення фібринового згустка.

Вимірювання проводили на 3-тю, 5-ту та 7-му добу після операції з метою відстеження динаміки змін коагуляційного потенціалу під впливом різних антикоагулянтів.

Методика НПТЕГ забезпечує високу чутливість до змін у системі гемостазу, що робить її перспективним інструментом для індивідуалізації післяопераційної тромбопрофілактики.

Результати. Під час порівняння показників досліджуваної групи з групою здорових добровольців спостерігалось збільшення ІКД на **97,34%**. У досліджуваній групі до початку лікування спостерігалися схожі зміни гемокоагуляції з групою здорових добровольців.

На третю добу після оперативного втручання в обох групах ми статистично відзначали зсув у бік гіперкоагуляції з помірною динамікою нормалізації показників. Указувало на активацію тромбоцитарного компонента гемостазу збільшення ступеня показників ІКК на **65,81%** у 1-й групі та **18,28%** у 2-й групі порівняно з показниками здорових добровольців. Порівнюючи отримані результати з групою здорових добровольців, зафіксовано такі дані: збільшення індексу коагуляційного драйву (ІКД) на **77,75%** у 1-й групі та на **54,12%** у 2-й групі.

Виходячи з отриманих результатів, після третьої післяопераційної доби у хворих 1-ї групи на тлі активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу спостері-

гається більш виражена структурна і хронометрична гіперкоагуляція на відміну від групи 2.

На п'яту післяопераційну добу у порівняльній групі зареєстровано динаміку, що більше відрізняється від отриманих результатів здорових добровольців. Більш наближеними до показників норми стали результати досліджуваної групи, що демонструє прогресуючі позитивні показники у бік нормалізації у пацієнтів групи 2.

Зареєстроване значення показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) **127,841,77** відн. од. (група 1), норма – **84,310,91** відн. од. – такі результати свідчать про те, що гіперагрегація ще зберігається, на тлі того, що динаміка пацієнтів досліджуваної групи 1 свідчить про нормалізацію. Також зафіксоване збереження змін амплітудних і часових констант гемокоагуляції. Порівнюючи результати з групою здорових, зазначено такі дані: індекс коагуляційного драйву ІКД на **53,39%** у порівняльній групі.

У досліджуваній групі виявлено вірогідні зміни у бік нормалізації показників зі збереженням помірної гіперкоагуляції: показники, які визначають гемокоагуляційний потенціал крові ІКД та ІКК, котрі визначають агрегаційну здатність тромбоцитів.

За результатами спостереження на третю добу після операції у хворих другої групи відзначається виражена тенденція в бік нормалізації всіх показників системи гемостазу за збереженням незначної гіперкоагуляції та гіперагрегації.

На сьому добу спостерігалися відмінності від нормальних показників у порівняльній групі, а саме: збереження помірної гіперкоагуляції. У пацієнтів групи 2 реєструється нормалізація всіх показників системи гемостазу.

Зареєстрована амплітуда показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) **114,742,70** відн. од. (група 1), норма – **84,310,91** відн. од.

Порівнюючи результати з групою здорових, отримано такі дані: збільшення індексу коагуляційного драйву ІКД на 3,31% у порівняльній. Аналізуючи тенденції показників в обох групах між собою, можемо зазначити хронометрично більшу та позитивнішу динаміку у бік нормалізації у пацієнтів досліджуваної групи.

Так, наприклад, початковий показник агрегатного стану крові на сьому добу у пацієнтів досліджуваної групи був на **39,74%** менше, ніж у пацієнтів порівняльної групи. Показник ІКК теж проявив себе на **26,46%** менше у досліджуваній групі, ніж у порівняльній. Динаміку ІКД на 3,5 та 7 добу з поділом показано на рис. 1.

Дослідна група 1 – найвищий старт (97,34%), повна нормалізація до 5-ї доби.

Дослідна група 2 – стартує з нижчого рівня (77,75%), також нормалізується.

Порівняльна група – повільна нормалізація з підвищеними значеннями до 7-ї доби.

Дослідна група 1: старт із високої гіперагрегації (65,81%), нормалізація до 7-ї доби.

Дослідна група 2: початкове поміrne підвищення (18,28%), теж нормалізація.

Порівняльна група: старт на рівні дослідної групи 2, але на 7-му добу показник зростає до 26,46% – гіперкоагуляція зберігається.

Висновки. Результати дослідження продемонстрували статистично вірогідну позитивну динаміку показників системи гемостазу у пацієнтів дослідної групи 2, які отримували ривароксабан, що свідчить про більш ефективне відновлення коагуляційного гомеостазу порівняно з пацієнтами порівняльної групи 1, де як тромбoproфілактика застосовувався еноксапарин.

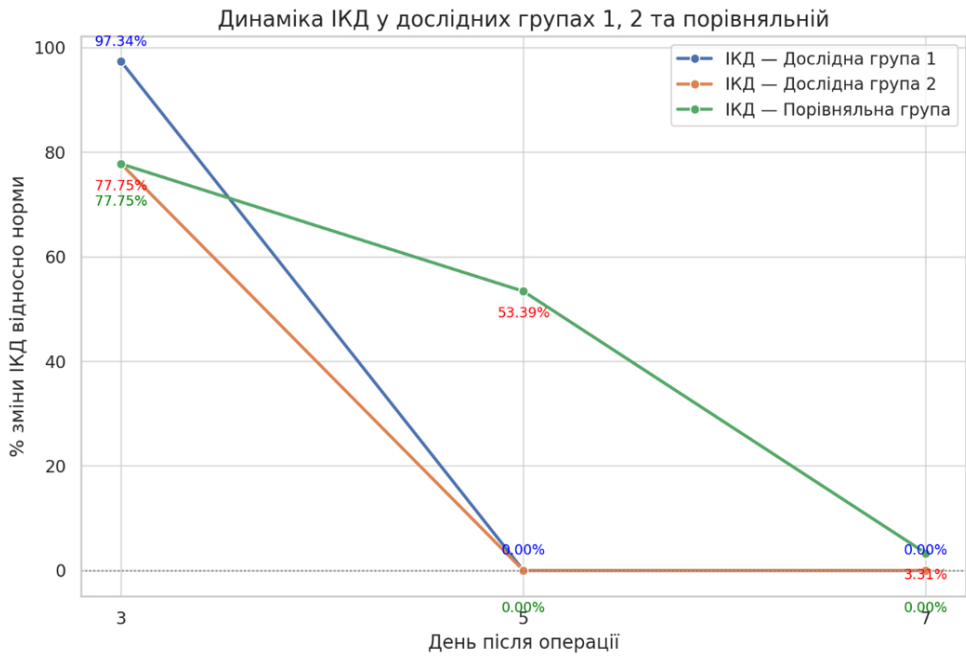


Рис. 1. Динаміка ІКД на 3,5 та 7 добу з поділом на групи

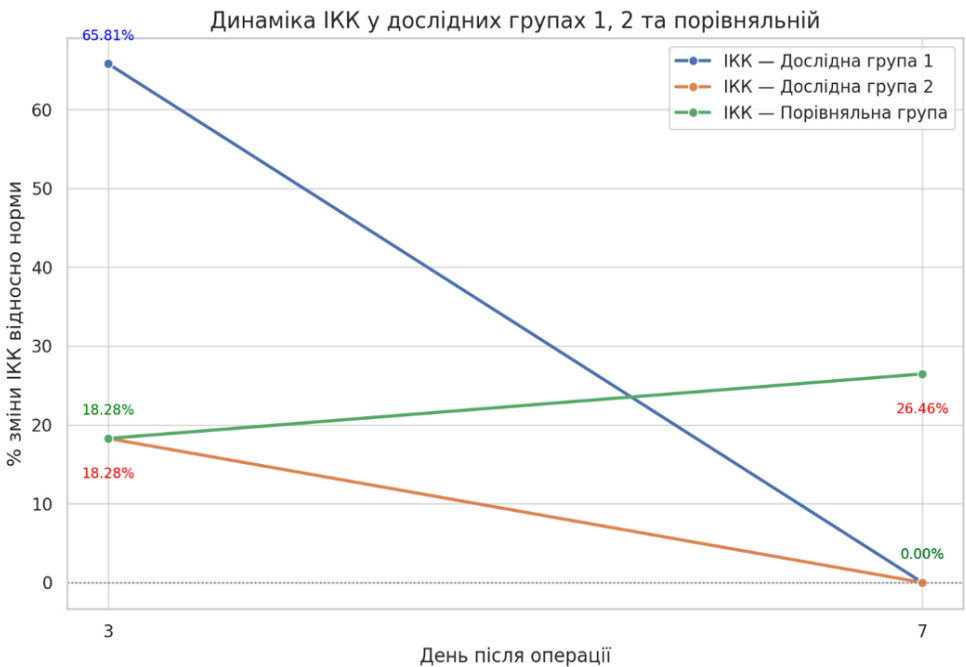


Рис. 2. Динаміка ІКК у дослідних групах

ЛІТЕРАТУРА

1. Sacco R.L. et al. Stroke incidence and risk factors. *Stroke*, 2020.
2. Benjamin E.J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics. *Circulation*, 2021.
3. Halliday A. et al. 10-year results of the ACST-1 trial. *Lancet*, 2019.
4. Poredos P. & Jezovnik M.K. Pathophysiology of venous thrombosis. *Int Angiol.*, 2018.
5. Fareed J. et al. Clinical use of LMWHs. *Clin Appl Thromb Hemost.*, 2016.
6. Kubitza D. et al. Safety, pharmacodynamics and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Thromb Haemost*, 2005.
7. Eriksson B.I. et al. Rivaroxaban in major orthopedic surgery: RECORD program. *J Bone Joint Surg Am.*, 2009.
8. Tarabrin O.O., Yurieva I.V. Thromboelastography in Modern Anesthesiology. Current Issues in Medicine, 2021.

REFERENCES

1. Sacco, R.L., et al. (2020). Stroke incidence and risk factors. *Stroke*.
2. Benjamin, E.J., et al. (2021). Heart disease and stroke statistics. *Circulation*.
3. Halliday, A., et al. (2019). 10-year results of the ACST-1 trial. *The Lancet*.
4. Poredos, P., & Jezovnik, M.K. (2018). Pathophysiology of venous thrombosis. *International Angiology*, 37(3), 213–221.
5. Fareed, J., et al. (2016). Clinical use of LMWHs. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 22(5), 409–415.
6. Kubitza, D., et al. (2005). Safety, pharmacodynamics and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Thrombosis and Haemostasis*, 93(3), 511–517.
7. Eriksson, B.I., et al. (2009). Rivaroxaban in major orthopedic surgery: RECORD program. *Journal of Bone and Joint Surgery – American Volume*, 91(Suppl 1), 64–71.
8. Tarabrin, O.O., & Yurieva, I.V. (2021). Trombielastohrafiia v suchasnii anesteziolohii [Thromboelastography in Modern Anesthesiology]. *Aktualni pytannia medytsyny – Current Issues in Medicine*, (1), 45–49. [in Ukrainian]