



УДК: 616.151.5:616.12-008.331.1-06:616.831-005.1

## PECULIARITIES OF CHANGES OF COAGULATION HEMOSTASIS INDICES IN THE TREATMENT PROCESS OF THE PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION, COMPLICATED WITH HEMORRHAGIC STROKE

### ОСОБЛИВОСТІ ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, УСКЛАДНЕНУ ГЕМОРАГІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ

Tkachyshyn O.V. / Ткачишин О.В.

*Assistant professor of the department of propedeutics of internal medicine № 1 / Асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1*

ORCID: 0000-0002-8800-6428

*Bogomolets National Medical University,**Kyiv, Ukraine, 13 T. Shevchenko Boulevard, 01601**Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,**Київ, Україна, бульвар Т. Шевченка, 13, 01601*

**Анотація** У роботі розглядається питання використання статинотерапії у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену геморагічним інсультом, під контролем змін показників коагуляційного гемостазу.

**Мета:** визначити особливості зміни показників системи гемостазу у процесі лікування хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену геморагічним інсультом, які перебувають у стабільній фазі.

**Матеріали та методи.** Досліджувана група хворих включала 21 пацієнта (11 жінок і 10 чоловіків, середній вік  $53,3 \pm 10,6$  (M $\pm\sigma$ ) року), які перенесли геморагічний інсульт як ускладнення гіпертонічної хвороби 6 місяців і більше тому. Всім зазначеним особам було проведено аналіз венозної крові натще з визначенням рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та показників коагуляційного гемостазу до та після лікування розувастатином у дозі, розрахованій за визначеною формулою. Повторне обстеження для визначення ефективності призначеного лікування та змін показників гемостазу було проведено через  $3,0 \pm 0,2$  місяці після первинного.

**Результати.** В результаті проведеного лікування у досліджуваної групи хворих показник ЛПНЩ зменшився з  $4,93 \pm 0,80$  до  $2,51 \pm 0,34$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) при референтному значенні норми ЛПНЩ в діапазоні 0,0-3,33 ммоль/л. Показники коагуляційного гемостазу до та після лікування в осіб досліджуваної групи склали, відповідно: тромбіновий час (ТЧ)  $21,94 \pm 2,53$  та  $23,54 \pm 2,21$  с ( $p < 0,05$ ), міжнародне нормалізоване відношення  $0,93 \pm 0,08$  і  $1,05 \pm 0,09$  ( $p < 0,05$ ), активований частковий тромбoplastиновий час  $28,29 \pm 3,28$  і  $28,73 \pm 3,42$  с, фібриноген  $2,83 \pm 0,54$  і  $2,82 \pm 0,47$  г/л.

**Висновки.** Підхід до розрахування дози ліпідознижувальної терапії відповідно до запропонованої формули дозволяє знизити рівень ЛПНЩ для попередження прогресування атеросклерозу без збільшення ризику повторних геморагічних подій, про що свідчить динаміка змін показників коагулограми. В результаті проведеного лікування хворих після перенесеного геморагічного інсульту встановлено достовірні ( $p < 0,05$ ) зміни в показниках, що характеризують зовнішній шлях коагуляційного гемостазу. Зміни, викликані лікуванням, торкаються також ТЧ, що відповідає за спільну частину шляху коагуляційного гемостазу: ТЧ подовжується. Незважаючи на те, що як до початку, так і при оцінці проведеного лікування ТЧ перевищував верхню межу норми, тим не менше відхилення у межах до 5 с від референтного значення норми у 16-21 с не вважаються клінічно значущими та не свідчать про патологію.



**Ключові слова:** геморагічний інсульт; гіпертонічна хвороба; коагуляційний гемостаз; тромбіновий час; міжнародне нормалізоване відношення; ліпопротеїди низької щільності, атеросклероз.

## Вступ

Після перенесеного геморагічного інсульту внаслідок ускладнення гіпертонічної хвороби (ГХ) за скомпрометованої серцево-судинної системи зростає потреба у профілактиці подальших ускладнень основного захворювання. Це обумовлює необхідність вдосконалення комплексу діагностичних та лікувальних заходів для такої категорії хворих. Відомо, що профілактика повторних крововиливів полягає в суворому контролі артеріального тиску та униканні вживання антикоагулянтів. Проте багато з таких хворих потребують прийому певних препаратів, що, крім іншого, впливають на систему гемостазу. Наприклад, статини призводять до зниження генерації тромбіну [1]. У зв'язку з цим існують суперечливі дані стосовно доцільності та безпеки корекції показників ліпідограми у хворих, які перенесли геморагічний інсульт, що обґрунтовується більшим ризиком виникнення повторних кровотеч [2,3].

З іншого боку, високий рівень холестерину порушує нормальну міграцію ендотеліальних клітин, що є важливим при загоєнні ушкоджень артеріальних судин [4]. Підвищений артеріальний тиск та атеросклероз виступають провідними факторами ураження судинної стінки. Беручи до уваги результати попередніх робіт щодо присутності більш розвиненого атеросклерозу магістральних артерій шиї у цієї категорії пацієнтів [5], постає актуальне питання ліпідознижувальної терапії. Таким чином, є потреба у вивченні змін показників коагулограми у даної категорії хворих для уникнення створення сприятливих умов для повторення геморагічних подій.

У попередніх дослідженнях було встановлено підвищену схильність до кровотеч у зазначеної категорії хворих [6]. Відповідно до отриманих результатів, у таких хворих зовнішній шлях згортання крові, що діє як пусковий механізм для подальшої активації внутрішнього шляху [7], працює нормально. Про це свідчить міжнародне нормалізоване співвідношення (МНВ) в діапазоні референтних значень норми. Проте подальше лавиноподібне посилення продукування тромбіну за рахунок активації внутрішнього шляху [8] сповільнене, а згортання крові є менш стабільним, оскільки швидше відбувається його фібриноліз [6].

Тим не менше, за результатами деяких експериментальних і клінічних досліджень встановлено, що в міру прогресування ГХ у хворих після перенесеного геморагічного інсульту наростає гіперкоагуляція крові за рахунок зниження антикоагулянтної активності і депресії фібринолізу, що веде до збільшення ризику розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи [9]. Відображенням цього є той факт, що починаючи з пізнього реабілітаційного періоду (>6 місяців після геморагічного інсульту), ризик повторного геморагічного інсульту знижується [10], що дозволяє з меншою настороженістю відноситися до призначення статинів у даної категорії хворих.

Отже, корекція показників ліпідограми під контролем визначення



показників гемостазу у хворих після перенесеного геморагічного інсульту, які перебувають у стабільній фазі – через 6 і більше місяців після його епізоду [11], – може бути доцільною у зазначених осіб з оптимальним співвідношенням користь/ризик.

**Мета:** визначити особливості зміни показників системи гемостазу у процесі лікування хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену геморагічним інсультом, які перебувають у стабільній фазі.

### **Матеріали і методи**

Дослідження проводилося відповідно до Договору №07 про наукове співробітництво між ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П.Ромоданова НАМН України» та Національним медичним університетом ім. О.О.Богомольця від 21 січня 2016 року.

Клінічне дослідження було проведено відповідно до Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження» (1964, оновлена у 2000 р.). Пацієнт або його законний представник заповнював Поінформовану згоду (Експертний висновок Комісії з питань етики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця від 26.10.16, протокол №98).

У дослідження було залучено 21 хворого (середній вік  $53,3 \pm 10,6$ ,  $M \pm \sigma$ ) на ГХ, які за  $\geq 6$  місяців ( $15,7 \pm 10,3$  місяці) (6–51 місяців) до проведення обстеження перенесли геморагічний інсульт, мали відновлення функцій до 50–100 балів за шкалою Бартел та перебували на лікуванні антигіпертензивними препаратами. Співвідношення жінок та чоловіків складало 1,1:1. Саме факт перенесення геморагічного інсульту був причиною того, що при формулюванні діагнозу «гіпертонічна хвороба» у таких хворих була виставлена її III стадія.

Для однорідності досліджуваної групи були використані такі критерії вилучення з дослідження: вроджені захворювання сполучної тканини, радіо-або хіміотерапія, васкуліти, геморагічний інсульт травматичного генезу, емболічний (бактеріальний, мікотичний, онкогенний) геморагічний інсульт, геморагічна трансформація ішемічного інсульту, геморагічний інсульт ятрогенного або дисембріогенетичного походження, генетичні захворювання, з якими асоційовані аневризми судин головного мозку (синдром Марфана, фіброзно-м'язова дисплазія, дефіцит  $\alpha 1$ -антитрипсину), вагітність, зловживання наркотичними речовинами, субарахноїдальний крововилив унаслідок розриву артеріовенозної мальформації, ангіоми, дисекційної або фузиформної аневризми, тяжка черепно-мозкова травма в анамнезі, пухлини центральної нервової системи, гіпертонічна хвороба III стадії до випадку геморагічного інсульту. З огляду на патологоанатомічний розподіл кровотеч на haemorrhagia per rhexin, haemorrhagia per diabrosin, haemorrhagia per diapedesin, для формування однорідності групи в дослідження відбирали осіб, у яких за даними нейровізуалізації було підтверджено haemorrhagia per rhexin.

Всім 21 пацієнтам був проведений забір венозної крові натще з подальшим визначенням рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та показників коагулограми із застосуванням стандартизованих тестових реагентів НПВ «Ренам» відповідно до їх інструкцій [12]. Визначення вказаних показників



проводилося двічі – до та після лікування. З метою лікування усім хворим були надані рекомендації щодо здорового способу життя та раціональної дієти та призначено розувастатин. Повторне обстеження для визначення ефективності призначеного лікування та змін показників гемостазу було проведено через  $3,0 \pm 0,2$  місяці після первинного. Досліджувані показники гемостазу – тромбіновий час (ТЧ), протромбіновий час (ПТЧ), фібриноген за Клаусом (ФГ), МНВ, активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), відсоток протромбіну за Квіком, протромбіновий індекс (ПТІ) – визначалися на коагулометрі Amelung KC 1A micro (Heinrich Amelung GmbH, Німеччина) відповідно до стандартних методик [13]. Важливо відмітити, що для визначення ТЧ у дослідженні використовували тромбін з активністю 3 МО/мл. Дослідження виконувалися на бідній на тромбоцити плазмі, отриманій шляхом центрифугування крові зі швидкістю 3000 об./хв (1500 g) протягом 20 хвилин.

Перш ніж призначити розувастатин, було виконано прогностичну оцінку зниження рівня ЛПНЩ при використанні різних його доз – 5 мг, 10 мг і 20 мг – відповідно до результатів Кокранівського оглядового дослідження [14]: хворим призначалася найбільша доза розувастатину, яка при цьому не призводила б до зниження ЛПНЩ менше від 2,198 ммоль/л – умовно безпечного прогностичного рівня для таких хворих [2,3]. При цьому максимальна доза 40 мг та субмаксимальна 30 мг розувастатину не розглядалися для лікування через вищезазначені геморагічні ризики та у зв'язку із побічною дією при супутніх захворюваннях та станах. Замість них відповідним хворим було призначено дозу 20 мг. Показники осіб, яким не призначали розувастатин згідно з даного розрахунку дози, не були включені в дане дослідження.

Визначення оптимальної дози розувастатину для хворих основної групи при плануванні результируючих показників проводилося за формулою, запропонованою в одному з попередніх досліджень [15]:

$$\begin{cases} y = [x \times (100 - k_{\text{найбільше}})] / 100 \\ 2,198 < y < 2,500 \\ k_{\text{найбільше}} \leq 50,2 \end{cases}$$

де:  $x$  – наявний рівень ЛПНЩ,

$y$  – передбачуваний рівень ЛПНЩ при лікуванні,

$k_{\text{найбільше}}$  – передбачуваний відсоток зниження ЛПНЩ при логарифмічному вирівнюванні дозо-залежного впливу ( $k_n$ ):  $k_1=41,4$ ;  $k_2=45,8$ ;  $k_3=50,2$ .

Таким чином, було сформовано 4 когорти хворих: 1) особи, яким призначали розувастатин в дозі 5 мг; 2) особи, яким призначали розувастатин в дозі 10 мг; 3) особи, яким призначали розувастатин в дозі 20 мг; 4) особи, яким призначали розувастатин в дозі 20 мг, хоча умовно безпечний прогностичний рівень ЛПНЩ (вище 2,198 ммоль/л) дозволяв призначати дозу 30 або 40 мг. Кожен із цих хворих приймав зазначений препарат у відповідному дозуванні: 3 особи приймали 5 мг розувастатину, 3 особи – 10 мг, 15 осіб – 20 мг. Для контролю відповіді організму на призначене лікування розувастатином на повторному обстеженні було визначено показник ЛПНЩ як маркер ефективності лікування.



Статистична обробка отриманих була виконана за допомогою IBM SPSS Statistics Base v.22. Різницю між порівняними параметрами з нормальним розподілом варіантів оцінювали за t-критерієм Стьюдента, між тими, які не мали нормального розподілу варіантів, – за U-критерієм Манна-Уїтні.

### Результати

За отриманими даними у досліджуваній групі хворих показник ЛПНЩ зменшився з  $4,925 \pm 0,798$  до  $2,507 \pm 0,342$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) при референтному значенні норми ЛПНЩ в діапазоні 0,0-3,33 ммоль/л. Відсоток зниження ЛПНЩ серед осіб, що перебували на 3-місячному курсі лікування розувастатином склав  $48,84 \pm 12,66\%$ . Зміна показників коагулограми під впливом проведеного лікування представлена у табл. 1.

Таблиця 1

### Показники коагуляційного гемостазу до та після лікування досліджуваної групи хворих ( $M \pm \sigma$ )

| Показник                | Досліджувана група до лікування, n=21 | Досліджувана група після лікування, n=21 | Референтні значення норми показників |
|-------------------------|---------------------------------------|--|--------------------------------------|
| ТЧ, с                   | $21,94 \pm 2,53^*$                    | $23,54 \pm 2,21$                         | 14,0-21,0                            |
| ФГ, г/л                 | $2,83 \pm 0,54$                       | $2,82 \pm 0,47$                          | 1,8-3,5                              |
| ПТЧ, с                  | $11,11 \pm 1,12^*$                    | $13,03 \pm 1,32$                         | 9,8-12,1                             |
| МНВ                     | $0,93 \pm 0,08^*$                     | $1,05 \pm 0,09$                          | 0,8-1,2                              |
| АЧТЧ, с                 | $28,29 \pm 3,28$                      | $28,73 \pm 3,42$                         | 22,1-28,1                            |
| Протромбін за Квіком, % | $112,11 \pm 16,62^*$                  | $90,79 \pm 18,17$                        | 70-130                               |
| ПТІ                     | $103,89 \pm 8,58^*$                   | $95,46 \pm 8,02$                         | 80-120                               |

Примітка: \* – достовірна різниця між показниками досліджуваної групи до та після лікування ( $p < 0,05$ ).

Звертає на себе увагу показник ТЧ, що перевищував нормативні значення до лікування. Певно, це було обумовлено більшими значеннями від норми АЧТЧ. Як відомо, ТЧ описує спільні прикінцеві етапи утворення згортка крові для зовнішнього та внутрішнього шляхів коагуляційного гемостазу.

Як видно з табл. 1 після проведеного лікування в осіб досліджуваної групи хворих статистично значуще ( $p < 0,05$ ) збільшилися ПТЧ, МНВ та зменшилися ПТІ, відсоток протромбіну за Квіком, що свідчить про сповільнення процесів гемокоагуляції за рахунок зовнішнього шляху, проте дані показники не вийшли за межі норми, окрім ПТЧ. Враховуючи те, що міжнародним стандартом оцінки зовнішнього шляху згортання крові є показник МНВ, то проведене лікування не призвело до порушення системи згортання крові за вказаним шляхом. Своєю чергою, АЧТЧ не змінився під впливом проведеного лікування: як до, так і після лікування перевищував верхню межу референтної норми. Верхня межа референтної норми для ТЧ становила 21 с, але патологічним значенням вважається перевищення вказаного рівня більш ніж на 5 с, оскільки для дослідження ТЧ використовували тромбін з активністю 3 МО/мл [12]. Відповідно, за результатами проведеного лікування ТЧ достовірно ( $p < 0,05$ )



подовжився, проте не набув патологічного рівня зі схильністю до кровотеч. Що стосується рівня ФГ, то він не змінився в результаті проведеного лікування та знаходився в межах референтного значення норми.

### **Обговорення**

Ендотелій відіграє ключову роль у регуляції гемостазу, запальній реакції і репаративній відповіді на локальне пошкодження [16]. Ендотеліальна дисфункція і хронічні запальні процеси в стінках кровоносних судин призводять до збільшеної схильності до згортання крові, що відіграє значну роль у розвитку атеросклерозу, який своєю чергою погіршує прогноз при серцево-судинних захворюваннях [16]. З іншого боку, відсутність чи дезорганізація ключових компонентів позаклітинного матриксу при атеросклерозі (колагену, еластину) знижує механічний опір артеріальної стінки [17]. Відповідно, під час зриву нестабільної авторегуляції мозкового кровообігу [18] у досліджуваних хворих існує підвищений ризик розриву стінки артерії у слабкому місці. Резюмуючи вищезазначене, можна зробити висновок: високий рівень ЛПНЩ призводить до ослаблення скомпromетованої судинної стінки з підвищеним ризиком її розриву, але агресивна тактика зниження рівня ЛПНЩ супроводжується більш вираженими плейотропними функціями статинів із сповільненням скомпromетованої системи гемостазу. В обох крайнощах видається очевидним підвищений ризик геморагічних подій в цереброваскулярному руслі, що потребує знаходження «золотої середини».

З цією метою для запобігання прогресуванню атеросклерозу був обраний розувастатин, зважаючи на кілька переваг у порівнянні з іншими статинами. Він є гідрофільним [19,20], має найбільшу відносну ефективність зниження ЛПНЩ [3,14], ліпше покращує показник жорсткості артерій завдяки переважаючому зниженню рівня ЛПНЩ, має протизапальний ефект [21], період напіввиведення розувастатину становить 20 годин, що майже покриває і підтримує однакову концентрацію протягом доби [22], дози розувастатину еквівалентні 3-3,5-кратно більшим дозам аторвастатину та 7-8-кратно більшим дозам симвастатину [23] для однакового ефекту зменшення ЛПНЩ, але головне полягає в тому, що розувастатин має менший ризик розвитку повторного геморагічного інсульту протягом тривалого періоду спостереження (10 років) [24]. При цьому у даному дослідженні було враховано, що передбачуваний рівень ЛПНЩ не мав опускатися нижче умовної безпечної межі в 2,198 ммоль/л [2,3], менше від якої збільшується ризик геморагічних подій у даній категорії хворих. Розувастатин, як й інші статини, зменшує продукування тромбіну. Відповідно, варто уникати високих доз розувастатину в 40 мг, що з одного боку знижуватиме ЛПНЩ, а з іншого – призводитиме до меншого продукування тромбіну [1]. З цього можна зробити висновок, що зазначений підхід до розрахунку дози розувастатину за вказаною формулою під контролем динаміки показників гемостазу є достатньо безпечним для досліджуваної когорти хворих після раннього відновного періоду.

### **Висновки**

Підхід до розрахунку дози ліпідознижувальної терапії відповідно до запропонованої формули дозволяє знизити рівень ЛПНЩ для попередження



прогресування атеросклерозу без збільшення ризику повторних геморагічних подій, про що свідчить динаміка змін показників коагулограми. В результаті проведеного лікування хворих після перенесеного геморагічного інсульту встановлено достовірні ( $p < 0,05$ ) зміни в показниках, що характеризують зовнішній шлях коагуляційного гемостазу. Зміни, викликані лікуванням, торкаються також ТЧ, що відповідає за спільну частину шляху коагуляційного гемостазу: ТЧ подовжується. Незважаючи на те, що як до початку, так і при оцінці проведеного лікування ТЧ перевищував верхню межу норми, тим не менше відхилення у межах до 5 с від референтного значення норми у 16-21 с не вважаються клінічно значущими та не свідчать про патологію.

### Література:

1. Orsi FA, Biedermann JS, Kruip MJHA, van der Meer FJ, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Bos MHA, Leebeek FWG, Cannegieter SC, Lijfering WM. (2019), "Rosuvastatin use reduces thrombin generation potential in patients with venous thromboembolism: a randomized controlled trial", *J Thromb Haemost.*, Vol. 17(2), pp. 319-328.
2. Chen Yu-Wei et al. (2017), "Taiwan Stroke Registry Investigators. Low cholesterol level associated with severity and outcome of spontaneous intracerebral hemorrhage: Results from Taiwan Stroke Registry", *PLoS One*, Vol. 12(4), e0171379.
3. Van Matre ET, Sherman DS, Kiser TH. (2016), "Management of intracerebral hemorrhage – use of statins", *Vasc Health Risk Manag.*, Vol. 12, pp. 153-61.
4. Rosenbaum MA, Chaudhuri P, Abelson B, Cross BN, Graham LM. (2015) "Apolipoprotein A-I mimetic peptide reverses impaired arterial healing after injury by reducing oxidative stress", *Atherosclerosis*, Vol. 241(2), pp. 709-15.
5. Netiazhenko V., Tkachyshyn O., Tkachyshyna N. (2021), "Factors of the major cervical arteries atherosclerosis progression in patients after hemorrhagic stroke incidence as a result of essential hypertension complication", *Norwegian Journal of development of the International Science*, 53, Vol.2., pp. 50-60.
6. Tkachyshyn O.V. (2021), "Coagulation hemostasis indices after hemorrhagic stroke, developed as a complication of essential hypertension", *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science»*, Vol. 1(40), pp. 9-13. [ahead of print]
7. Jiang P, Xue D, Zhang Y, Ye L, Liu Y, Makale M, Kesari S, Edgington TS, Liu C. (2014), "The extrinsic coagulation cascade and tissue factor pathway inhibitor in macrophages: a potential therapeutic opportunity for atherosclerotic thrombosis", *Thromb Res*, Vol. 133(4), pp. 657-66.
8. Mackman N. (2016), "The Clot Thickens in Atherosclerosis", *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, Vol. 36(3), pp. 425-6.
9. Мирсаева Г.Х., Хакимова Р.А. (2014), "Оценка состояния антикоагулянтной и фибринолитической систем крови у пациентов с артериальной гипертензией III стадии", *Казанский медицинский журнал*, Vol. 95(5), pp. 621-625.
10. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та



медичної реабілітації «Геморагічний інсульт (внутрішньо мозкова гематома, аневризмальний субарахноїдальний крововилив)», Наказ Міністерства охорони здоров'я України, 17.04.2014, № 275.

11. Liu, C. H., Lin, Y. S., Chi, C. C., Liou, C. W., Lee, J. D., Peng, T. I., & Lee, T. H. (2018), "Choices for long-term hypertensive control in patients after first-ever hemorrhagic stroke: a nationwide cohort study", *Therapeutic advances in neurological disorders*, Vol. 11, 1756286418802688.

12. Берковский А.Л., Сергеева Е.В., Простакова Т.М., Мелкумян А.Л., Суворов А.В. (2016), *Скрининговые тесты плазменного гемостаза протромбиновое время, АЧТВ, тромбиновое время, фибриноген*, М., РФ.

13. Kunakattu, S.-J., Groß, Th., Knieps, J., Kemper, T., Fennrich, S., Rauch, N., Wendel, H. P., Stoppelkamp, S. (2018), "Dynamic and quantitative assessment of blood coagulation status with an oscillatory rheometer." *Appl. Sci*, Vol. 8(1), p. 84.

14. Adams SP, Sekhon SS, Wright JM. (2014) "Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin", *Cochrane Database Syst Rev.*, 11, CD010254.

15. Ткачишин О.В. (2019), "Показники ліпідограми у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену геморагічним інсультом, після раннього відновного періоду", *Довкілля та здоров'я*, Vol. 1(90), pp. 10-16.

16. Фуштей І.М., Філімонова І.В., Сідь Є.В. (2014), "Оптимізація лікування стрес-індукованої ішемії міокарда у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями", *Кровообіг та гемостаз*, Vol. 3-4, pp. 41-46.

17. Meng H, Tutino VM, Xiang J, Siddiqui A. (2014) "High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis", *AJNR Am J Neuroradiol.*, Vol. 35(7), pp. 1254-62.

18. Зозуля І.С., Головченко Ю.І., Зозуля А.І., Онопрієнко О.П., Волосовець А.О. (2015), "Основні принципи діагностики, формування діагнозу, лікування та профілактики мозкового інсульту", *Укр. мед. часопис*, Vol. 5 (109), pp.34-38.

19. Kotłęga D., Masztalewicz M., Ciećwież S., Nowacki P. (2015), "Potential role of statins in the intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage", *Neurol Neurochir Pol.*, Vol. 49(5), pp. 322-8.

20. Wood WG, Eckert GP, Igbavboa U, Muller WE. (2010), "Statins and neuroprotection: a prescription to move the field forward", *Ann N Y Acad Sci.*, Vol. 1199, pp. 69-76.

21. Hongo M et al. (2011), "Low-dose rosuvastatin improves arterial stiffness in high-risk Japanese patients with dyslipdemia in a primary prevention group", *Circ J.*, 75(11), pp. 2660-7.

22. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E, De Backer G, Hegele RA, Hovingh GK, Jacobson TA, Krauss RM, Laufs U, Leiter LA, Marz W, Nordestgaard BG, Raal FJ, Roden M, Santos RD, Stein EA, Stroes ES, Thompson PD, Tokgozoglu L, Vladutiu GD, Gencer B, Stock JK, Ginsberg HN, Chapman MJ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. (2018), "Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract", *Eur Heart J*, Vol. 39, 25262539.





23. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. (2016), “Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis”, *Eur J Prev Cardiol.*, Vol. 23(7), pp. 744-7.

24. Tai SY, Lin FC, Lee CY, Chang CJ, Wu MT, Chien CY. (2016), “Statin use after intracerebral hemorrhage: a 10-year nationwide cohort study”, *Brain Behav.*, Vol. 6(8), e00487.

#### References:

1. Orsi FA, Biedermann JS, Kruij MJHA, van der Meer FJ, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Bos MHA, Leebeek FWG, Cannegieter SC, Lijfering WM. (2019), “Rosuvastatin use reduces thrombin generation potential in patients with venous thromboembolism: a randomized controlled trial”, *J Thromb Haemost.*, Vol. 17(2), pp. 319-328. doi: 10.1111/jth.14364.

2. Chen Yu-Wei et al. (2017), “Taiwan Stroke Registry Investigators. Low cholesterol level associated with severity and outcome of spontaneous intracerebral hemorrhage: Results from Taiwan Stroke Registry”, *PLoS One*, Vol. 12(4), e0171379. doi: 10.1371/journal.pone.0171379.

3. Van Matre ET, Sherman DS, Kiser TH. (2016), “Management of intracerebral hemorrhage – use of statins”, *Vasc Health Risk Manag.*, Vol. 12, pp. 153-61. doi: 10.2147/VHRM.S75399.

4. Rosenbaum MA, Chaudhuri P, Abelson B, Cross BN, Graham LM. (2015) “Apolipoprotein A-I mimetic peptide reverses impaired arterial healing after injury by reducing oxidative stress”, *Atherosclerosis*, Vol. 241(2), pp. 709-15. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.018.

5. Netiazhenko V., Tkachyshyn O., Tkachyshyna N. (2021), “Factors of the major cervical arteries atherosclerosis progression in patients after hemorrhagic stroke incidence as a result of essential hypertension complication”, *Norwegian Journal of development of the International Science*, 53, Vol.2., pp. 50-60.

6. Tkachyshyn O.V. (2021), “Coagulation hemostasis indices after hemorrhagic stroke, developed as a complication of essential hypertension”, *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science»*, Vol. 1(40), pp. 9-13. [ahead of print] doi: 10.15587/2519-4798.2021.224387

7. Jiang P, Xue D, Zhang Y, Ye L, Liu Y, Makale M, Kesari S, Edgington TS, Liu C. (2014), “The extrinsic coagulation cascade and tissue factor pathway inhibitor in macrophages: a potential therapeutic opportunity for atherosclerotic thrombosis”, *Thromb Res*, Vol. 133(4), pp. 657-66. doi: 10.1016/j.thromres.2014.01.012.

8. Mackman N. (2016), “The Clot Thickens in Atherosclerosis”, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, Vol. 36(3), pp. 425-6. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307094.

9. Mirsaeva G.H., Hakimova R.A. (2014), “Ocenka sostojanija antikoagulantnoj i fibrinolitičeskoj sistem krovi u pacientov s arterial'noj gipertenziej III stadii”, *Kazanskij medicinskij zhurnal*, Vol. 95(5), pp. 621-625.

10. Unifikovanyy kliničnyy protokol ekstrenoyi, pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi), tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy ta medychnoyi rehabilitatsiyi «Hemorahichnyy insul' (vnutrishn'omozkova hematoma, anevryzmal'nyy subarakhnoyidal'nyy krovovylyv)». Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrayiny 17.04.2014 № 275. (Ukrainian). Available from: [http://old.moz.gov.ua/docfiles/dod275\\_ukp\\_2014.pdf](http://old.moz.gov.ua/docfiles/dod275_ukp_2014.pdf)

11. Liu, C. H., Lin, Y. S., Chi, C. C., Liou, C. W., Lee, J. D., Peng, T. I., & Lee, T. H. (2018), “Choices for long-term hypertensive control in patients after first-ever hemorrhagic stroke: a nationwide cohort study”, *Therapeutic advances in neurological disorders*, Vol. 11, 1756286418802688. doi: 10.1177/1756286418802688.

12. Berkovskij A.L., Sergeeva E.V., Prostakova T.M., Melkumyan A.L., Suvorov A.V. (2016), “Skriningovye testy plazmennogo gemostaza protrombinovoe vremya, ACHTV, trombinovoe vremya, fibrinogen” [Screening tests for plasma hemostasis prothrombin time, APTT, thrombin time, fibrinogen], M., RF.

13. Kunnakattu, S.-J., Groß, Th., Knieps, J., Kemper, T., Fennrich, S., Rauch, N., Wendel, H.



- P., Stoppelkamp, S. (2018), "Dynamic and quantitative assessment of blood coagulation status with an oscillatory rheometer." *Appl. Sci*, Vol. 8(1), p. 84. doi: 10.3390/app8010084
14. Adams SP, Sekhon SS, Wright JM. (2014) "Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin", *Cochrane Database Syst Rev.*, 11, CD010254. doi: 10.1002/14651858.CD010254.pub2
15. Tkachyshyn O.V. (2019), "Pokaznyky lipidohramy u khvorykh na hipertonichnu khvorobu, uskladnenu hemorahichnym insultom, pislia rannoho vidnovnoho periodu", *Dovkillia ta zdorovia*, Vol. 1(90), pp. 10-16.
16. Fushtei I.M., Filimonova I.V., Sid Ye.V. (2014), "Optymizatsiia likuvannia stres-indukovanoi ishemii miokarda u patsientiv iz sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvanniamy", *Krovoobih ta hemostaz*, Vol. 3-4, pp. 41-46.
17. Meng H, Tutino VM, Xiang J, Siddiqui A. (2014) "High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis", *AJNR Am J Neuroradiol.*, Vol. 35(7), pp. 1254-62. doi: 10.3174/ajnr.A3558.
18. Zozulia I.S., Holovchenko Yu.I., Zozulia A.I., Onoprienko O.P., Volosovets A.O. (2015), "Osnovni pryntsyipy diahnozyky, formuvannia diahnozu, likuvannia ta profilaktyky mozkovoho insultu", *Ukr. med. chasopys*, Vol. 5 (109), pp. 34-38.
19. Kotłęga D., Masztalewicz M., Cieciewicz S., Nowacki P. (2015), "Potential role of statins in the intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage", *Neurol Neurochir Pol.*, Vol. 49(5), pp. 322-8. doi: 10.1016/j.pjnns.2015.07.007.
20. Wood WG, Eckert GP, Igbavboa U, Muller WE. (2010), "Statins and neuroprotection: a prescription to move the field forward", *Ann N Y Acad Sci.*, Vol. 1199, pp. 69-76.
21. Hongo M et al. (2011), "Low-dose rosuvastatin improves arterial stiffness in high-risk Japanese patients with dyslipidemia in a primary prevention group", *Circ J.*, 75(11), pp. 2660-7.
22. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E, De Backer G, Hegele RA, Hovingh GK, Jacobson TA, Krauss RM, Laufs U, Leiter LA, Marz W, Nordestgaard BG, Raal FJ, Roden M, Santos RD, Stein EA, Stroes ES, Thompson PD, Tokgozoglu L, Vladutiu GD, Gencer B, Stock JK, Ginsberg HN, Chapman MJ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. (2018), "Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract", *Eur Heart J*, Vol. 39, 25262539.
23. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. (2016), "Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis", *Eur J Prev Cardiol.*, Vol. 23(7), pp. 744-7. doi: 10.1177/2047487315598710.
24. Tai SY, Lin FC, Lee CY, Chang CJ, Wu MT, Chien CY. (2016), "Statin use after intracerebral hemorrhage: a 10-year nationwide cohort study", *Brain Behav.*, Vol. 6(8), e00487. doi: 10.1002/brb3.487.

**Abstract** *In the paper there is observed the use of statin therapy in patients with essential hypertension complicated with hemorrhagic stroke under the control of changes in coagulation hemostasis.*

**Objective:** *to determine the peculiarities of changes in the hemostasis system at the treatment of patients with essential hypertension complicated with hemorrhagic stroke, which are in a stable phase.*

**Materials and methods.** *The study group of patients included 21 patients (11 women and 10 men, mean age  $53.3 \pm 10.6$  ( $M \pm \sigma$ ) years) who suffered a hemorrhagic stroke as a complication of essential hypertension 6 months or more previously. All of these individuals underwent fasting venous blood analysis to determine the level of low-density lipoprotein (LDL) and coagulation hemostasis indices before and after the treatment with rosuvastatin at the dose calculated by the formula. A re-examination to determine the effectiveness of the prescribed treatment and changes in coagulation hemostasis indices was performed  $3.0 \pm 0.2$  months after the initial one.*

**Results.** *As a result of treatment in the study group of patients, the LDL decreased from 4.93*



$\pm 0.80$  to  $2.51 \pm 0.34$  mmol/l ( $p < 0.05$ ) with a reference value of LDL in the range of 0.0-3.33 mmol/l. The indices of coagulation hemostasis before and after the treatment in the study group were, respectively: thrombin time (TT)  $21.94 \pm 2.53$  and  $23.54 \pm 2.21$  s ( $p < 0.05$ ), international normalized ratio  $0.93 \pm 0.08$  and  $1.05 \pm 0.09$  ( $p < 0.05$ ), activated partial thromboplastin time  $28.29 \pm 3.28$  and  $28.73 \pm 3.42$  s, fibrinogen  $2.83 \pm 0.54$  and  $2.82 \pm 0.47$  g/l.

**Conclusions.** The approach to calculating the dose of lipid-lowering therapy according to the proposed formula allows to reduce LDL levels to prevent the progression of atherosclerosis without increasing the risk of recurrent hemorrhagic events, as evidenced by the dynamics of changes in coagulogram indices. As a result of the provided treatment of patients after hemorrhagic stroke, significant ( $p < 0.05$ ) changes in the indices characterizing the external path of coagulation hemostasis were found. The changes caused by treatment also affected the TT, which is responsible for the common part of the coagulation hemostasis path: TM was prolonged. Despite the fact that both before and at the assessment of the treatment TT exceeded the upper limit of normal reference range, nevertheless deviations within 5 s from the reference value of the normal range in 16-21 s are not considered clinically significant and do not indicate pathology.

**Key words:** hemorrhagic stroke; essential hypertension; coagulation hemostasis; thrombin time; international normalized ratio; low density lipoproteins; atherosclerosis.

© Ткачишин О.В.