

Лекарственно-индуцированные нетравматические внутричерепные кровоизлияния, ассоциированные с применением антикоагулянтов и антиагрегантов

Остроумова О.Д.^{1,2}, Листратов А.И.¹, Остроумова Т.М.³, Кочетков А.И.¹, Сычев Д.А.⁴

¹Кафедра терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ²кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней и ³кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁴кафедра клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1; ²Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2;

³Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ⁴Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Внутричерепное кровоизлияние (ВЧК) характеризуется высоким уровнем инвалидизации и смертности. Одной из важнейших причин, которые приводят к повышению риска и увеличению распространенности ВЧК, являются антитромботические препараты: антикоагулянты, антиагреганты и тромболитические. Основными факторами риска ВЧК являются пожилой возраст, артериальная гипертензия и применение антитромботических препаратов разных групп. Лечение ВЧК на фоне приема данных препаратов, влияющих на состояние гемостаза, представляет собой чрезвычайно сложную задачу, которая не имеет под собой достаточного количества убедительных рекомендаций и доказательных данных. Решение вопроса о необходимости возобновления терапии препаратом, который привел к развитию ВЧК, и о временных рамках данного возобновления также является до конца не ясной проблемой, требующей баланса между ишемическими и геморрагическими осложнениями. Важнейшим аспектом профилактики является четкое следование актуальным рекомендациям, касающимся комбинаций антитромботических препаратов и протоколам тромболитической терапии, что позволит минимизировать риски ВЧК.

Ключевые слова: геморрагический инсульт; внутричерепное кровоизлияние; внутримозговое кровоизлияние; лекарственно-индуцированное внутримозговое кровоизлияние; лекарственно-индуцированное внутричерепное кровоизлияние; антикоагулянты; антиагреганты; тромболитические препараты.

Контакты: Ольга Дмитриевна Остроумова; ostroumova.olga@mail.ru

Для ссылки: Остроумова ОД, Листратов АИ, Остроумова ТМ и др. Лекарственно-индуцированные нетравматические внутричерепные кровоизлияния, ассоциированные с применением антикоагулянтов и антиагрегантов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):80–88. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-80-88

Drug-induced non-traumatic intracranial hemorrhage associated with the use of anticoagulants and antiplatelet agents

Ostroumova O.D.^{1,2}, Listratov A.I.¹, Ostroumova T.M.³, Kochetkov A.I.¹, Sychev D.A.⁴

¹Department of Therapy and Polymorbid pathology named after academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases Propaedeutics, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ²11, Rossolimo St., Build. 2, Moscow 119021, Russia;

³11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ⁴2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

Intracranial hemorrhage (ICH) is characterized by a high level of disability and mortality. One of the most important reasons that lead to an increased risk and an increase in the ICH prevalence are antithrombotic drugs: anticoagulant, antiplatelet and thrombolytic. The main risk factors for ICH are advanced age, arterial hypertension, and the use of antithrombotic drugs of different groups. Treatment of ICH while taking drugs affecting hemostasis, is an extremely difficult task and there is not enough sufficiently convincing recommendations and evidence. The decision to resume therapy with the drug, that led to the development of ICH, and the timing of this resumption, is also not a completely clear problem that requires a balance between ischemic and hemorrhagic complications. The most important aspect of prevention is strict adherence to current recommendations regarding combinations of antithrombotic drugs and protocols for thrombolytic therapy, which will minimize the risks of ICH.

Keywords: hemorrhagic stroke; intracranial hemorrhage; intracerebral hemorrhage; drug-induced intracerebral hemorrhage; drug-induced intracranial hemorrhage; anticoagulants; antiplatelet agents; thrombolytic drugs.

Contact: Olga Dmitrievna Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

For reference: Ostroumova OD, Listratov AI, Ostroumova TM, et al. Drug-induced non-traumatic intracranial hemorrhage associated with the use of anticoagulants and antiplatelet agents. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):80–88. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-80-88

Геморрагический инсульт (ГИ) является важнейшим заболеванием как для клинической практики, так и для здравоохранения в целом, так как характеризуется чрезвычайно высоким уровнем смертности [1, 2]. ГИ удваивает риск развития деменции и ассоциирован со снижением когнитивных функций [3]. ГИ подразделяют на внутримозговое кровоизлияние (ВМК) и субарахноидальное кровоизлияние (САК) [4]. К сожалению, несмотря на то что частота внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) у пациентов моложе 75 лет снижается благодаря улучшению контроля артериальной гипертензии (АГ), в целом частота случаев данного заболевания у лиц всех возрастных групп остается неизменной или даже увеличивается со временем [5], это связано в том числе и с увеличением частоты назначения антитромботической терапии. В случае если ВЧК возникает вследствие применения лекарственных средств (ЛС), применяется термин «лекарственно-индуцированное (ЛИ) ВЧК/ВМК» [6]. Очевидно, что наиболее значимыми ЛС — индукторами данного заболевания являются антиагреганты, антикоагулянты и тромболитические препараты [5, 6].

Антикоагулянты

Варфарин

Распространенность. Антагонисты витамина К (АВК), особенно варфарин, в течение многих лет были стандартом антикоагулянтной терапии. ВМК представляют собой один из самых неблагоприятных вариантов среди так называемых больших кровотечений, ассоциированных с антикоагулянтной терапией, поскольку именно они являются причиной 90% смертей, ассоциированных с варфарин-индуцированными кровотечениями [7]. Варфарин повышает риск развития ВЧК в 7–10 раз [7]. На фоне продолжительного приема данного ЛС частота больших кровотечений даже при оптимальном контроле международного нормализованного отношения (МНО) достигает 1,5–5,2% в год [6]. Частота ВМК на фоне приема варфарина составляет 0,3–1% в год [6]. Кроме того, по данным Е.М. Liotta и соавт. [8], риск развития варфарин-индуцированного ВМК растет параллельно с увеличением продолжительности терапии. Уровень смертности от ВЧК на фоне терапии варфарином составляет 46–55%, причем трехдневная смертность на фоне варфарин-индуцированного ВМК достигает 67% [9].

Патофизиологический механизм. Чрезвычайно высокий уровень смертности при варфарин-индуцированном ВМК, возможно, объясняется увеличением объема гематомы в связи с антикоагулянтным действием ЛС, которое может происходить даже после полной нормализации уровня МНО [10]. Так, каждый дополнительный миллилитр гематомы ассоциируется с увеличением риска смерти и инвалидности на 5% [11]. Риск варфарин-ассоциированного

ВМК, по-видимому, отражает существующий у пациента риск спонтанного ВМК, как клинически явного, так и бессимптомного, умноженного на интенсивность антикоагулянтной терапии [7].

Необходимо отметить, что, согласно некоторым данным, у большинства пациентов с ВМК, получавших варфарин, не наблюдалось избыточной гипокоагуляции, а время достижения терапевтического диапазона МНО за 180 дней, предшествующих ВМК, составляло 61%, что подтверждает результаты предыдущего исследования, указывающие на то, что $\frac{2}{3}$ варфарин-индуцированных ВМК происходят при нахождении МНО в пределах терапевтического диапазона [10].

Вероятно, на тяжесть данной ВЧК влияет множество факторов (например, физиологический резерв, сопутствующая патология, время обращения пациентов за медицинской помощью) в дополнение к тенденции к большему объему гематомы у пациентов, принимающих антикоагулянты [12].

Факторы риска. Факторами, повышающими риск развития ВЧК на фоне приема пероральных антикоагулянтов, являются пожилой возраст (>85 лет), инсульт или кровотечения в анамнезе, церебральная ангиопатия, АГ, хроническая болезнь почек (ХБП), сопутствующая антиагрегантная терапия, продолжительность антикоагулянтной терапии и время нахождения МНО в целевом диапазоне. Риск кровотечения, связанного с приемом антикоагулянтов, наиболее высок в течение первого месяца после инициации терапии. Количество баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3 указывает на высокий риск больших кровотечений. Факторами плохого прогноза ВМК являются МНО $>3,0$, большой объем гематомы, внутрижелудочковое кровоизлияние, пожилой возраст и низкий балл по Шкале комы Глазго на момент поступления [13]. С риском развития ВМК на фоне антикоагулянтной терапии коррелирует наличие лейкоареоза и бессимптомных церебральных микрокровоизлияний, которые выявляются при магнитно-резонансной томографии головного мозга [14].

Данные литературы о величине МНО как факторе риска развития ВМК несколько противоречивы. С одной стороны, как уже было упомянуто выше, значительная часть ВМК происходит в тех случаях, когда МНО находится в целевом диапазоне, однако, с другой стороны, риск развития ВМК увеличивается при МНО $>3,5$, поэтому пациентам, находящимся на терапии варфарином, следует в обязательном порядке мониторировать уровень МНО и принимать все возможные меры, чтобы его значения не превышали рекомендованные [13]. Также имеются данные, что значения МНО $>3,5$ в момент поступления пациента с ВЧК в стационар ассоциируются с более чем двукратным увеличением риска летального исхода. Кроме того, степень увеличения МНО во время кровоизлияния, по-

видимому, является предиктором прогрессирующего увеличения гематомы, худшего функционального исхода и смерти [12].

Клиническая картина варфарин-индуцированного ВМК не отличается от таковой при ВМК, возникшем вследствие иных этиологических факторов [5].

Диагностика. Для диагностики данного заболевания применяются те же методы, что для диагностики ВМК в целом [5]. При оценке данных лабораторных методов обследования особое внимание следует обратить на уровень МНО. К особенностям нейровизуализации относится больший исходный объем гематомы, который является основным отличием варфарин-индуцированного ВМК от первичного ВМК [15]. Кроме того, прием варфарина был статистически значимо ассоциирован с развитием лобарного ВЧК. Также особенностью ВМК, индуцированного приемом антикоагулянтов, являются множественные стадии кровотечения в одной и той же гематоме [16].

Лечение. Пациентам с ВМК на фоне терапии варфарином следует немедленно прекратить антикоагулянтную терапию и обеспечить реверсию антикоагулянтного эффекта варфарина. Никогда не следует откладывать терапию для анализа коагулограммы, поскольку для нормализации МНО при применении данных терапевтических вмешательств может потребоваться несколько часов. Однако следует отметить, что, согласно некоторым данным, раннее начало лечения и возврат МНО к целевым значениям не улучшали клинические исходы ВМК [17].

Рекомендуются внутривенное назначение витамина К и коррекция витамин К-зависимых факторов свертывания — свежезамороженной плазмы (СЗП) или концентратов протромбинового комплекса (КПК). По сравнению со СЗП, КПК обладают лучшим профилем безопасности, кроме того, при их назначении возможна более быстрая коррекция МНО [1]. Другими словами, введение КПК обеспечивает более быструю и эффективную реверсию антикоагулянтного эффекта варфарина, чем СЗП, кроме того, их можно вводить в меньших объемах, что снижает возможный риск декомпенсации сердечной недостаточности, ассоциированный с трансфузией СЗП. Следовательно, введение КПК предпочтительнее СЗП [1].

Для коррекции повышенных на фоне приема АВК значений МНО не рекомендуется применять рекомбинантный активированный фактор свертывания VII, поскольку его назначение хотя и обеспечивает снижение МНО, но не замещает все необходимые факторы свертывания [1].

Профилактика. К мерам профилактики варфарин-индуцированного ВМК относятся: тщательная оценка соотношения польза/риск при назначении варфарина, поддержание МНО в рекомендованном целевом диапазоне (предпочтительнее <3), тщательный мониторинг состояния пациентов, находящихся на терапии варфарином, контроль АД (достижение и поддержание целевого уровня артериального давления), применение данного ЛС с осторожностью у пожилых пациентов и/или у пациентов с ХБП, минимизация длительности комбинированной антитромботической терапии (комбинация варфарина с антиагрегантами), оценка потенциальных межлекарственных взаимодействий и взаимодействий «ЛС — пища» [6, 18].

Прямые пероральные антикоагулянты

Распространенность. Согласно результатам метаанализа [19], в котором сравнивался риск кровотечений на фоне применения прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) и варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), использование ПОАК ассоциируется со значительным снижением риска больших кровотечений, в том числе ВМК. На фоне приема данных препаратов частота ВЧК была примерно вдвое ниже, чем при применении варфарина [20]. Частота больших кровотечений, ассоциированных с ПОАК, составляет 2–3% в год, распространенность ГИ — 0,1–0,5% в год [20]. В классе ПОАК апиксабан приводит к развитию ВМК с частотой 0,33% в год, дабигатран в дозе 300 мг/сут — 0,31% в год, в дозе 220 мг/сут — 0,23% в год, ривароксабан — 0,67% в год, эдоксабан (по состоянию на начало 2022 г. в России не зарегистрирован, ожидается регистрация) — 0,26% в год [6].

Патофизиологический механизм. Увеличение риска ВМК обусловлено угнетением механизмов коагуляционного гемостаза и/или спонтанными кровотечениями на фоне ингибирования того или иного фактора свертывания [6].

Факторы риска, за исключением МНО (которое не требует контроля при применении ПОАК и не является показателем, каким-либо образом характеризующим эффекты данных препаратов), соответствуют таковым для варфарин-индуцированного ВМК [6].

Клиническая картина не отличается от таковой при ВМК, возникшем вследствие иных этиологических факторов [5]. Необходимо отметить, что функциональный исход после ВМК, ассоциированных с приемом ПОАК, как минимум аналогичен исходу при ВМК, ассоциированных с применением АВК (если не лучше такового), в силу меньшего первоначального объема гематомы [20]. Использование ПОАК не ассоциируется с увеличением объема и распространением гематомы, что подтверждает существующую точку зрения, рассматривающую данные ЛС как более безопасную альтернативу варфарину в контексте риска развития ВМК даже в случае отсутствия соответствующего антидота [20].

Диагностика. Для диагностики ВМК, индуцированного ПОАК, применяются те же методы, что для диагностики таких состояний в целом [5]. Для грубой качественной оценки изменения гемостаза у пациентов, получавших рассматриваемые ЛС, в целом можно использовать тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПВ) и/или активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) [5]. Однако необходимо отметить, что при рутинных коагуляционных тестах отклонения от нормы могут возникать не только ввиду действия самого ПОАК, но и по ряду иных причин, в том числе в условиях сильного кровотечения и коагулопатии потребления. Кроме того, следует контролировать функцию печени и почек [21]. Также важно подчеркнуть, что само по себе восстановление коагуляционного гемостаза у пациентов с развившимся кровотечением не обязательно приводит к улучшению клинического исхода [21].

Лечение. Согласно практическому руководству по использованию ПОАК у пациентов с ФП, составленному Европейской ассоциацией сердечного ритма (European Heart Rhythm Association, EHRA) [21], следует выяснить у паци-

ента название используемого антикоагулянта, его дозу и время последнего приема, а также сведения о сопутствующей терапии. Далее необходимо отменить антикоагулянт, пересмотреть сопутствующую терапию, в случае необходимости принять во внимание возможность назначения транексамовой кислоты. Пациентам с ВЧК, возникшим во время лечения ПОАК, может помочь ингибирование их антикоагулянтного действия в дополнение к стандартным мерам, т. е. применение антидота (при наличии). Несмотря на то что лабораторные показатели (включая полную коагулограмму) следует измерять до применения какого-либо антидота, решение вопроса экстренного применения последних определяется клиническим состоянием и не должно откладываться до получения результатов лабораторных анализов. Нормализация коагуляционного звена гемостаза сама по себе может быть недостаточна для остановки кровотечения, но может позволить применить инвазивные вмешательства для воздействия на источник кровотечения. Следует помнить, что даже после введения прямых антидотов ПОАК у некоторых пациентов могут сохраняться значительные концентрации антикоагулянта в крови, это, в свою очередь, может способствовать рецидиву или продолжению кровотечения. Такая ситуация может наблюдаться при введении андексанета альфа (по состоянию на первую половину 2022 г. в России не зарегистрирован) из-за его короткого периода полувыведения; несколько менее значима данная проблема при использовании идаруцизумаба. Подобные особенности фармакологических свойств ПОАК подчеркивают необходимость постоянного клинического и лабораторного мониторинга состояния пациентов.

В случае дабигатран-индуцированного ВЧК необходимо ввести идаруцизумаб в дозе 5 мг внутривенно, при его недоступности возможно рассмотреть гемодиализ [21]. Следует отметить, что инициация и проведение диализа у больного с ВМК может быть сложно выполнимой процедурой и рекомендуется только в том случае, если назначение идаруцизумаба невозможно по каким-либо причинам. В случае ВМК, развившегося на фоне терапии ингибиторами Ха-фактора, в качестве антидота применяется андексанет альфа [21]. В случае недоступности идаруцизумаба и андексанета альфа возможно рассмотреть введение КПК в дозе 50 ЕД/кг; его максимальная доза не должна превышать 500 ЕД/кг в сутки [21].

Снизить абсорбцию в желудочно-кишечном тракте того или иного ЛС также помогает раннее (через 2–4 ч после приема препарата) назначение активированного угля (50 г), если последний переносится пациентом и не нарушает профиль безопасности лечения. Также необходима адекватная терапия имеющихся у пациента сопутствующих заболеваний [21].

Профилактика. Основными методами профилактики являются контроль АГ, оптимизация (минимизация) комбинированной антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, отказ от алкоголя [6].

Возобновление антикоагулянтной терапии после ВМК. Результаты наблюдательных исследований, в которых принимали участие пациенты с ФП с ВЧК в анамнезе, показали, что повторное назначение ПОАК в сравнении с АВК было ассоциировано как минимум со сходными или даже с более низкими показателями риска развития

ишемического инсульта без различий в частоте (а иногда и с более низкими значениями) развития рецидивов ВЧК [22]. В руководстве Европейской организации по борьбе с инсультом (European Stroke Organisation, ESO) от 2019 г. [23] сделан вывод о том, что «возобновление приема ПОАК можно рассматривать после тщательной оценки соотношения потенциальных рисков и пользы от такой интервенции». В другом документе — рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по ФП (2020) [24] — эксперты акцентируют внимание на необходимости в каждом конкретном случае индивидуального решения вопроса о возобновлении антикоагулянтной терапии любого типа у пациентов, перенесших ВЧК на фоне приема ПОАК [24]. Реинициация антикоагулянтной терапии может быть реализована, если индивидуальный риск кардиоэмболического инсульта высок, а риск повторного ВЧК оценивается как более низкий по отношению к риску развития ишемического инсульта.

Согласно российским клиническим рекомендациям по ФП (2020) [25], после ВЧК у пациентов с ФП возобновление терапии ПОАК может быть предпринято через 4–8 нед при условии устранения причины кровотечения и коррекции факторов риска. При выборе антикоагулянта разумно предпочесть препарат, обладающий минимальным риском кровотечений. У пациентов с неклапанной ФП после перенесенного ВЧК ПОАК могут быть предпочтительнее АВК. При возобновлении антикоагулянтной терапии у таких пациентов следует по возможности избегать комбинаций с ингибиторами агрегации тромбоцитов, у получающих АВК — поддерживать уровень МНО в пределах 2–2,5, при этом время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне должно быть не менее 65–70%. При использовании ПОАК их следует назначать в минимальных дозах, эффективных с точки зрения профилактики инсульта и системных эмболий [25]. Согласно результатам многих исследований, оптимальное соотношение эффективности/безопасность у пожилых полиморбидных пациентов с ФП имеет апиксабан, который является препаратом выбора у пациентов с различным риском развития инсульта и высоким риском развития ВЧК [26].

Потенциальной альтернативной стратегией длительной антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП после ВМК является окклюзия ушка левого предсердия, ее практическое применение должно производиться после тщательного взвешивания соотношения рисков и пользы [24]. Вместе с тем подобный метод также требует периода антитромбоцитарной или антикоагулянтной терапии после вмешательства, что аналогично сопряжено с риском рецидива ВМК. Безопасность и эффективность стратегии уменьшения длительности антитромботической терапии на сегодняшний день не известны и требуют дальнейшего изучения в специально спланированных исследованиях [21].

Парентеральные антикоагулянты

К еще одной группе препаратов — индукторов ВМК относятся нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ).

Распространенность. Частота ВЧК на фоне применения гепарина составляет 0,3% [27]. Данных о частоте воз-

никновения ВМК на фоне приема НМГ недостаточно. Имеются сведения о том, что при применении эноксапарина распространенность ВЧК составляет 14,72%, однако следует принимать во внимание тот факт, что эта информация получена на выборке пациентов с опухолями головного мозга, которые сами по себе увеличивают вероятность ВМК [28].

Патофизиологический механизм. Для данной группы препаратов прежде всего имеет значение их прямое антикоагулянтное действие, увеличивающее риск спонтанных кровотечений вследствие нарушения тех или иных звеньев гемостаза. В дополнение к этому гепарин может приводить к ВМК путем гепарин-индуцированной тромбоцитопении [6].

Факторами риска НФГ-индуцированного ВМК являются АГ, болюсное введение препарата, тромбоцитопения, исходный размер гематомы и значение АЧТВ $>80-90$ с [28]. Описаны данные о повышении частоты кровотечений у пациентов с удлинением АЧТВ более чем в два раза по сравнению с верхней границей терапевтического диапазона [6]. На каждое 10-секундное увеличение АЧТВ число больших кровотечений может возрасти на 7% [29]. На риск развития ВМК при применении НМГ влияют и такие факторы, как возраст пациентов старше 75 лет, ХБП и тромбоцитопения [6]. Кроме того, при применении обеих групп антикоагулянтов фактором риска служит сопутствующая антитромбоцитарная терапия.

Клиническая картина гепарин-индуцированного ВМК не отличается от таковой при кровоизлиянии, возникшем вследствие иных этиологических факторов [5].

Диагностика. Для диагностики рассматриваемых осложнений применяются те же методы, что для диагностики ГИ в целом [5]. В лабораторных данных особое внимание следует обращать на АЧТВ [29].

Лечение. Показаны немедленное прекращение терапии препаратом-индуктором и быстрое восстановление нарушения коагуляции. Пациенты с ВМК, которые получают нефракционированный гепарин или НМГ, должны получать протамина сульфат (1 мг / 100 ЕД гепарина или 1 мг эноксапарина). Дозу протамина следует корректировать в зависимости от времени, прошедшего с момента последней инфузии гепарина. Например, если введение гепарина было прекращено в течение предшествующих 30–60 мин, доза протамина составляет 0,5–0,75 мг / 100 ЕД гепарина; если инфузия гепарина была прекращена в течение предшествующих 60–120 мин, доза протамина составляет 0,375–0,5 мг / 100 ЕД гепарина; если инфузия гепарина была прекращена более 120 мин назад, доза протамина составляет 0,25–0,375 мг / 100 ЕД гепарина. Важно помнить, что протамина сульфат должен вводиться внутривенно в течение 10 мин в дозах, не превышающих 50 мг, из-за потенциального риска тяжелой системной гипотензии [30].

Профилактика. Мерами профилактики являются контроль АГ и отказ от употребления алкоголя [6].

Антиагреганты

Антиагрегантные (антитромбоцитарные) препараты являются фактором риска развития спонтанного ВМК, а также увеличения его объема и повышения показателей смертности, ассоциированных с данным осложнением

фармакотерапии [31]. Несмотря на то что ацетилсалициловая кислота (АСК) применяется в течение многих десятилетий, оценка соотношения польза-риск при ее применении остается предметом исследований, а ненадлежащее использование АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является распространенным явлением. В частности, применение АСК как для первичной, так и для вторичной профилактики сосудистых событий, включая ишемический инсульт, связано с повышенным риском ВМК (отношение рисков 1,35; $p=0,03$) [31]. Частота ГИ на фоне применения АСК составляет 0,12% [32]. У пациентов, получающих тканевый активатор плазминогена, АСК увеличивает риск появления раннего неврологического дефицита вследствие развития ВМК в 3,7 раза [32].

В регистре SITS (Safe Implementation of Treatments in Stroke) исходная антитромбоцитарная терапия была наиболее значимым фактором риска рассматриваемого осложнения фармакотерапии, при этом комбинация АСК и клопидогрела увеличивала вероятность возникновения ВМК в 3 раза, а монотерапия АСК — в 2 раза [33]. А.М. Naidech и соавт. [34] приводят данные о том, что усиление ингибирования тромбоцитов коррелирует с увеличением объема ВМК через 12 ч, объема внутрижелудочкового кровоизлияния, повышением риска смерти через 14 дней, а также с неблагоприятным исходом через 3 мес. При ретроспективном сравнительном анализе пациентов с ВМК, получавших АСК или клопидогрел, P.G. Campbell и соавт. [35] выявили больший размер ВМК, увеличение длительности госпитализации и более высокую смертность в группе клопидогрела. По имеющимся данным, распространенность ВМК на фоне применения ингибиторов рецепторов $\text{P}_{2b}/\text{P}_{2a}$ составляет для абциксимаба 5,5%, для тирофибана 7,4%. Для клопидогрела и тикагрелора развитие ВМК описано с частотой 0,25 и 0,64% соответственно [6].

Однако в литературе имеются и другие данные относительно риска ВМК при применении АСК. Так, в ретроспективном исследовании типа случай-контроль, включавшем 3137 пациентов с ВМК или САК, прием АСК не был ассоциирован с увеличением риска развития ГИ, более того, он был ассоциирован со снижением риска развития САК [36]. В отечественных клинических рекомендациях также отмечается, что риск ГИ или геморрагической трансформации инфаркта мозга при назначении АСК при ишемическом инсульте незначителен [37].

Риск ВЧК увеличивается при применении комбинированной антитромботической терапии. Согласно данным регистров, у пациентов, получающих антитромботическую терапию, в сравнении с лицами, не получавшими такой терапии, самые высокие коэффициенты риска (КР) для ВЧК наблюдались для комбинаций АСК в сочетании с дипиридамолом плюс клопидогрел [КР 6,29; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,71–10,7], варфарин плюс АСК и клопидогрел (КР 4,38; 95% ДИ 2,71–7,09), ривароксабан плюс АСК (КР 3,82; 95% ДИ 2,46–5,95) и варфарин плюс АСК (КР 3,40; 95% ДИ 2,99–3,86) [38].

Патофизиологический механизм. Увеличение риска ВМК при применении антиагрегантов обусловлено геморрагическим диатезом — патологическим состоянием, которое проявляется повышенной кровоточивостью или спон-

танными кровотечениями вследствие нарушения тромбоцитарного звена гемостаза [6].

Факторы риска. Риск ГИ увеличивает применение комбинаций препаратов, влияющих на систему гемостаза, таких как антитромбоцитарные препараты, антикоагулянты или тромболитики, несмотря на дополнительный положительный эффект у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, инсультом или транзиторной ишемической атакой [32]. С увеличением частоты кровотечений ассоциировано одновременное применение АСК с варфарином или гепарином и антагонистами гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов [6]. Кроме того, факторами риска ВМК на фоне приема АСК являются инсульт и носовое кровотечение в анамнезе; АГ; возраст старше 75 лет; негроидная раса; доза АСК >650 мг/сут.; депозиты амилоида; новообразования; сосудистые мальформации или аневризмы [32].

Для ингибиторов рецепторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов факторами риска ВМК являются возраст старше 75 лет, ХБП и тромбоцитопения [6].

Клиническая картина и диагностика ВМК, индуцированного приемом антиагрегантов, не имеет каких-либо особенностей по сравнению с ВМК вследствие других причин [6].

Лечение. При рассмотрении проблемы ВМК, ассоциированного с применением антиагрегантов, определение точной роли антитромбоцитарных препаратов в его формировании, росте и исходе, а также значение реверсии антиагрегантного эффекта требует большего количества клинических данных. Пациенты, у которых развились геморрагические осложнения на фоне приема двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ), представляют собой довольно сложную популяцию больных, для которых отсутствуют протоколы ведения, основанные на рандомизированных клинических исследованиях. В клинических рекомендациях имеется следующий алгоритм ведения этой очень сложной группы пациентов [39]: в случае жизнеугрожающего кровотечения, к которому относится активное ВЧК, требуется немедленно приостановить прием всех антитромботических препаратов; после остановки кровотечения следует в обязательном порядке пересмотреть необходимость назначения двойной антиагрегантной терапии или монотерапии антиагрегантом, предпочтительно ингибитором рецепторов P₂Y₁₂; приостановить и отменить прием ПОАК; провести экстренное хирургическое вмешательство или эндоскопическую остановку кровотечения в случае, если это будет возможным [39].

Учитывая вероятную связь между применением антиагрегантов, объемом внутрижелудочкового кровоизлияния и риском летального исхода, в качестве одной из возможных стратегий снижения роста гематомы и смертности предлагается устранение эффекта антитромбоцитарных препаратов путем переливания тромбоцитарной массы [40]. Как установлено, переливание донорских тромбоцитов (10–12,5 ЕД тромбоконцентрата) восстанавливает нормальную функцию тромбоцитов у пациентов, принимающих АСК и клопидогрел [40]. Однако у больных с ГИ, получавших антиагреганты, возможный положительный эффект трансфузии тромбоцитарной массы не установлен [1]. Более того, согласно результатам ис-

следования PATCH (Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy), в котором изучали эффект переливания донорских тромбоцитов в течение 6 ч после острого супратенториального ВМК у 190 пациентов, получавших антитромботическую терапию, использование тромбоцитарной массы увеличивает риск смерти или инвалидизации через 3 мес [41]. Следовательно, переливание тромбоцитов не следует проводить у пациентов с ВМК, принимающих антитромбоцитарные препараты. Реверсия антитромбоцитарного эффекта антиагрегантных препаратов на фоне трансфузии тромбоцитарной массы в настоящее время не подтверждается убедительными клиническими данными и на данном этапе должна рассматриваться исключительно как экспериментальная [32].

Возобновление приема антиагрегантов после ГИ. Пациенты, перенесшие ВМК, могут иметь факторы риска тромбэмболических осложнений, но несмотря на это роль антитромботических препаратов у данной категории больных остается терапевтической дилеммой с противоречивыми данными и рекомендациями [42]. В настоящее время нет убедительных доказательств для принятия решения о том, следует ли в принципе начинать/возобновлять антиагрегантную терапию у пациентов после ВМК, и если начинать, то когда. Для решения этого вопроса необходимы специально спланированные рандомизированные контролируемые и обсервационные исследования [42]. Согласно российским рекомендациям [1], больных, перенесших ГИ, получавших антиагрегантную терапию по поводу других заболеваний или для профилактики сердечно-сосудистых и/или цереброваскулярных осложнений и имеющих показания для ее назначения, следует рассматривать в качестве кандидатов для возобновления соответствующей терапии. У пациентов, перенесших ГИ и имеющих показания для проведения антиагрегантной терапии, возможно ее возобновление, однако существующих данных недостаточно, чтобы однозначно определить оптимальные сроки ее возобновления [1].

Решение о прекращении или продолжении приема ДАТ в этой ситуации во многом зависит от баланса ишемических рисков и рисков развития кровотечения [39]. Как следует из согласительного документа рабочей группы Европейского кардиологического общества по тромботическим событиям (European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis) [42], имеются лишь ограниченные данные о времени прекращения или возобновления антитромбоцитарной терапии (в том числе на неопределенный срок) после ВЧК. У конкретного пациента необходимо тщательно проанализировать и соотнести риск тромбообразования и кровотечения. В целом, следует рассмотреть вопрос о возобновлении антитромбоцитарной терапии после ее временного прекращения, если тромботический риск очень высок [острый коронарный синдром (ОКС), чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с установкой стента с лекарственным покрытием нового поколения в срок менее 8 сут назад] или высок (ОКС, ЧКВ с установкой стента с лекарственным покрытием нового поколения в срок от 8 до 30 дней назад) [42].

Кроме того, при принятии решения о возобновлении терапии можно руководствоваться инструкцией к со-

ответствующему препарату; так, для АСК ВЧК является противопоказанием, ВЧК в анамнезе является противопоказанием к применению тикагрелора, инсульт в анамнезе является противопоказанием к применению прасу-грела [43].

Профилактика. Основными мерами профилактики ВМК на фоне применения антиагрегантной терапии являются контроль уровня артериального давления у пациентов с АГ и оптимизация объема и продолжительности тройной и двойной антитромбоцитарной терапии согласно существующим рекомендациям [44–46]. При высоком

риске кровотечений (о котором в том числе свидетельствует ВЧК в анамнезе) у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST рекомендуется рассмотреть целесообразность уменьшения длительности ДАТ (сочетание АСК с ингибитором P₂Y₁₂-рецептора тромбоцитов) до 6 мес [46]. У пациентов с ГИ в анамнезе не рекомендуется длительное совместное использование АСК и низкой дозы ривароксабана [46]. В случае высокого риска кровотечения продолжительность приема клопидогрела после ЧКВ в связи со стабильной стенокардией может быть уменьшена до 3 мес [45].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Геморрагический инсульт. Минздрав России, Ассоциация нейрохирургов России, Всероссийское общество неврологов, Ассоциация анестезиологов и реаниматологов России, Ассоциация реабилитологов России. Пересмотр 2020 г. Доступно по ссылке: https://ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic_stroke-2020.pdf (дата обращения 09.07.2022). [Clinical guidelines. hemorrhagic stroke. Ministry of Health of Russia, Association of Neurosurgeons of Russia, All-Russian Society of Neurologists, Association of Anesthesiologists and Resuscitators of Russia, Association of Rehabilitologists of Russia. 2020 revision. Available from: https://ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic_stroke-2020.pdf (accessed 09.07.2022) (In Russ.)].
2. Парфенов ВА. Нарушения мозгового кровообращения. В кн.: Парфенов ВА, Яхно НН, Зиновьева ОЕ. Нервные болезни. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2021. С. 22–72. [Parfenov VA. Cerebral circulation disorders. In: Parfenov VA, Yakhno NN, Zinovieva OE. *Nervnye bolezni* [Nervous diseases]. Moscow: ООО Publishing House Medical Information Agency; 2021. P. 22–72 (In Russ.)].
3. Парфенов ВА, Кулеш АА. Цереброваскулярное заболевание с когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(9):121–30. doi: 10.17116/jnevro2021121091121 [Parfenov VA, Kulesh AA. Cerebrovascular disease with neurocognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(9):121–30. doi: 10.17116/jnevro2021121091121 (In Russ.)].
4. Unnithan AKA, Mehta P. Hemorrhagic Stroke. [Updated 2022 Feb 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559173/>
5. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke*. 2017 Jan;19(1):3–10. doi: 10.5853/jos.2016.00864
6. Tisdale JE, Miller DA. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd ed. Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacists; 2018. P. 237–51.
7. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke*. 2005 Jul;36(7):1588–93. doi: 10.1161/01.STR.0000170642.39876.f2
8. Liotta EM, Prabhakaran S. Warfarin-associated intracerebral hemorrhage is increasing in prevalence in the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Oct;22(7):1151–5. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.11.015
9. Franke CL, de Jonge J, van Swieten JC, et al. Intracerebral hematomas during anticoagulant treatment. *Stroke*. 1990 May;21(5):726–30. doi: 10.1161/01.str.21.5.726
10. Lee SB, Manno EM, Layton KF, Wijdicks EF. Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP. *Neurology*. 2006 Oct 10;67(7):1272–4. doi: 10.1212/01.wnl.0000238104.75563.2f
11. Delcourt C, Huang Y, Arima H, et al; INTERACT1 Investigators. Hematoma growth and outcomes in intracerebral hemorrhage: the INTERACT1 study. *Neurology*. 2012 Jul 24;79(4):314–9. doi: 10.1212/WNL.0b013e318260cbb4
12. Witt DM, Delate T, Hylek EM, et al. Effect of warfarin on intracranial hemorrhage incidence and fatal outcomes. *Thromb Res*. 2013;132(6):770–5. doi: 10.1016/j.thromres.2013.10.024
13. Hughes M, Lip GY; Guideline Development Group for the NICE national clinical guideline for management of atrial fibrillation in primary and secondary care. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM*. 2007 Oct;100(10):599–607. doi: 10.1093/qjmed/hcm076
14. Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, et al. Leukoaraisosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology*. 2002 Jul 23;59(2):193–7. doi: 10.1212/wnl.59.2.193
15. Nilsson OG, Lindgren A, Brandt L, Säveland H. Prediction of death in patients with primary intracerebral hemorrhage: a prospective study of a defined population. *J Neurosurg*. 2002 Sep;97(3):531–6. doi: 10.3171/jns.2002.97.3.0531
16. Siddiqui FM, Bekker SV, Qureshi AI. Neuroimaging of hemorrhage and vascular defects. *Neurotherapeutics*. 2011 Jan;8(1):28–38. doi: 10.1007/s13311-010-0009-x
17. Zubkov AY, Mandrekar JN, Claassen DO, et al. Predictors of outcome in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol*. 2008 Oct;65(10):1320–5. doi: 10.1001/archneur.65.10.1320
18. Сычев ДА, Остроумова ОД, Остроумова ТМ и др. Факторы риска лекарственно-индуцированных заболеваний. В кн.: Де ВА, Загородникова КА, Ивашенко ДВ и др. Лекарственно-индуцированные заболевания. Москва: Прометей; 2022. С. 31–450. [Sychev DA, Ostroumova OD, Ostroumova TM, et al. Risk factors for drug-induced diseases. In: De VA, Zagorodnikova KA, Ivashchenko DV, et al. *Lekarstvenno-inducirovannye zabolevaniya* [Drug-induced diseases]. Moscow: Prometheus; 2022. P. 31–450 (In Russ.)].
19. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014 Oct 9;124(15):2450–8. doi: 10.1182/blood-2014-07-590323
20. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):955–62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
21. Steffel J, Collins R, Antz M, et al; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021 Oct 9;23(10):1612–76. doi: 10.1093/europace/euab065

22. Tsai CT, Liao JN, Chiang CE, et al. Association of Ischemic Stroke, Major Bleeding, and Other Adverse Events With Warfarin Use vs Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Patients With Atrial Fibrillation With a History of Intracranial Hemorrhage. *JAMA Netw Open*. 2020 Jun 1;3(6):e206424. doi: 10.1001/jamanet-workopen.2020.6424
23. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J*. 2019 Sep;4(3):198-223. doi: 10.1177/2396987319841187
24. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
25. Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594 [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594 (In Russ.)].
26. Остроумова ОД, Остроумова ТМ. Антикоагулянтная терапия в рамках вторичной профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):94-100. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-94-100 [Ostroumova OD, Ostroumova TM. Anticoagulant therapy as a part of secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):94-100. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-94-100 (In Russ.)].
27. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet*. 1997 May 31;349(9065):1569-81.
28. Mantia C, Uhlmann EJ, Puligandla M, et al. Predicting the higher rate of intracranial hemorrhage in glioma patients receiving therapeutic enoxaparin. *Blood*. 2017 Jun 22;129(25):3379-85. doi: 10.1182/blood-2017-02-767285
29. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):287S-310S. doi: 10.1378/chest.126.3_suppl.287S
30. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Jul;46(7):2032-60. doi: 10.1161/STR.0000000000000069
31. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. ETDRS Investigators. *JAMA*. 1992 Sep 9;268(10):1292-300. doi: 10.1001/jama.1992.03490100090033
32. Gorelick PB, Weisman SM. Risk of hemorrhagic stroke with aspirin use: an update. *Stroke*. 2005 Aug;36(8):1801-7. doi: 10.1161/01.STR.0000174189.81153.85
33. Mazya M, Egido JA, Ford GA, et al; SITS Investigators. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke*. 2012 Jun;43(6):1524-31. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.644815
34. Naidech AM, Bendok BR, Garg RK, et al. Reduced platelet activity is associated with more intraventricular hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009 Oct;65(4):684-8; discussion 688. doi: 10.1227/01.NEU.0000351769.39990
35. Campbell PG, Yadla S, Sen AN, et al. Emergency reversal of clopidogrel in the setting of spontaneous intracerebral hemorrhage. *World Neurosurg*. 2011 Jul-Aug;76(1-2):100-4; discussion 59-60. doi: 10.1016/j.wneu.2011.02.010
36. Garcia-Rodriguez LA, Gaist D, Morton J, et al. Antithrombotic drugs and risk of hemorrhagic stroke in the general population. *Neurology*. 2013 Aug 6;81(6):566-74. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829e6ffa
37. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Рубрикатор клинических рекомендаций. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. ID: 171. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171_2 (дата обращения 09.07.2022). [Ministry of Health of the Russian Federation. Rubricator of clinical recommendations. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. ID: 171. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171_2 (accessed 09.07.2022) (In Russ.)].
38. Gulati S, Solheim O, Carlsen SM, et al. Risk of intracranial hemorrhage (RICH) in users of oral antithrombotic drugs: Nationwide pharmacoepidemiological study. *PLoS One*. 2018 Aug 23;13(8):e0202575. doi: 10.1371/journal.pone.0202575
39. Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 года. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(8):113-63. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-113-163 [Dual antithrombotic therapy for coronary heart disease: 2017 update. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;(8):113-63. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-113-163 (In Russ.)].
40. Beshay JE, Morgan H, Madden C, et al. Emergency reversal of anticoagulation and antiplatelet therapies in neurosurgical patients. *J Neurosurg*. 2010 Feb;112(2):307-18. doi: 10.3171/2009.7.JNS0982
41. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, et al; PATCH Investigators. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Jun 25;387(10038):2605-13. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30392-0
42. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, et al; ESC Working Group on Thrombosis. Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2017 May 14;38(19):1455-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehw454
43. rlsnet.ru/drugs [интернет]. РЛС. Регистр лекарственных средств России. Доступно по ссылке: <https://www.rlsnet.ru/> (дата обращения 13.07.2022). [rlsnet.ru/drugs [internet]. RLS. Register of medicines of Russia. Available from: <https://www.rlsnet.ru/> (accessed 07.13.2022) (In Russ.)].
44. Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103 [Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103 (In Russ.)].
45. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076

[Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* = *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076 (In Russ.)].

46. Барбараш ОЛ, Дупляков ДВ, Затеишиков ДА и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента *ST* электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449

[Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateishnikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* = *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.08.2022/26.10.2022/28.10.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Остроумова О.Д. <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>
Листратов А.И. <https://orcid.org/0000-0002-0401-1132>
Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247x>
Кочетков А.И. <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>
Сычев Д.А. <http://orcid.org/0000-0002-4496-3680>