

Домашенко М.А.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Геморрагический инсульт и оральные антикоагулянты: что делать?

Геморрагический инсульт (ГИ, внутричерепное кровоизлияние – ВЧК) сопряжен с высокими показателями летальности и инвалидизации. На фоне внедрения современных рекомендаций по профилактике системных тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, а также увеличения числа пациентов старшего возраста, наблюдается повышение частоты ВЧК, ассоциированных с применением оральных антикоагулянтов. В статье обсуждаются вопросы консервативного лечения пациентов с ГИ на фоне терапии антагонистами витамина К (варфарин) и новыми оральными антикоагулянтами (дабигатран, ривароксабан, апиксабан), а также тактика возобновления приема антикоагулянтов после перенесенного ВЧК у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: геморрагический инсульт (внутричерепное кровоизлияние); оральные антикоагулянты.

Контакты: Домашенко Максим Алексеевич; mdomashenko@gmail.com

Для ссылки: Домашенко МА. Геморрагический инсульт и оральные антикоагулянты: что делать? *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;(8)1:61–70.

Hemorrhagic stroke and oral anticoagulants: What is to be done?

Domashenko M.A.

*Neurology Research Center, Moscow, Russia
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367*

Hemorrhagic stroke (HS) is associated with high mortality and disability rates. Due to the introduction of the current guidelines for the prevention of systemic thromboembolic events in patients with atrial fibrillations and to an increase in the number of older patients, there has been a rise in the incidence of intracranial hemorrhage (ICH) associated with the use of oral anticoagulants. The paper discusses medical treatment in patients with HS during therapy with vitamin K antagonists (warfarin) and novel oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban), as well as an anticoagulant resumption policy after prior ICH in patients at high risk for thromboembolic events.

Key words: hemorrhagic stroke; oral anticoagulants.

Contact: Maksim Alekseevich Domashenko; mdomashenko@gmail.com

For reference: Domashenko MA. Hemorrhagic stroke and oral anticoagulants: What is to be done? *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;(8)1:61–70.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-61-70>

Внутричерепные кровоизлияния (ВЧК, геморрагические инсульты – ГИ) составляют 9–27% регистрируемых случаев инсульта по всему миру [1, 2]. Заболеваемость ВЧК оценивается в среднем в 24,6 на 100 тыс. населения в год [3]. Вместе с тем, по данным популяционных исследований, этот показатель может быть и выше [2, 4]. Летальность при ГИ является чрезвычайно высокой: несмотря на успехи современной медицины (прежде всего нейрореанимации и минимально-инвазивной нейрохирургии), данный показатель стабилен на протяжении последних десятилетий – в среднем 40% в течение первого месяца [3]. В течение первого года после ВЧК процент выживших пациентов составляет в среднем 46%, уменьшаясь через 5 лет до 29,2% [5].

Растет частота случаев ВЧК, связанных с приемом оральных антикоагулянтов (ОАК). Это обусловлено преимущественно тем, что ОАК все чаще назначают пациентам с фибрилляцией предсердий (ФП), поскольку их применение сопряжено со снижением риска инсульта, системной тромбоэмболии и летальности [6, 7]. Наиболее изученными (и чаще всего используемыми в реальной клинической практике)

препаратами группы ОАК являются антагонисты витамина К (АВК), к которым относится прежде всего варфарин. В 12–14% случаев ВЧК возникает как осложнение терапии АВК [8, 9]. С начала первой декады XXI в. в клиническую практику внедрены так называемые новые оральные антикоагулянты (НОАК) – прямой ингибитор тромбина дабигатран [10] и ингибиторы Ха фактора свертывания крови ривароксабан [11] и апиксабан [12]. В исследованиях ривароксабан был сопоставим, а дабигатран и апиксабан превзошли варфарин по эффективности в профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной ФП (на 35 и 21% соответственно), при этом важно отметить, что из всех НОАК только дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки достоверно снижал риск ишемического инсульта (ИИ) по сравнению с группой сравнения на варфарине на 24%. Также еще одним из важных преимуществ данной группы ОАК является доказанное в клинических исследованиях существенное (но не равное нулю!) снижение риска развития ВЧК по сравнению с варфарином [7, 13]. ВЧК ежегодно развиваются у 0,2–0,5% пациентов с неклапанной ФП, принимаю-

щих НОАК. При этом 30-дневная летальность у пациентов с НОАК-ассоциированными ВЧК сопоставима с таковой при варфарин-ассоциированных ВЧК [14].

Развитие ВЧК у пациентов, находящихся на терапии ОАК (АВК или НОАК), сопряжено с плохим прогнозом и высокими показателями летальности и инвалидизации [15]. Вместе с тем пациенты с ФП, выжившие после ВЧК, остаются в группе высокого риска последующих ишемических инсультов (ИИ) [15–17]. Однако опубликовано лишь небольшое количество проспективных популяционных исследований, посвященных оценке риска повторных ВЧК и летальности у пациентов, возобновивших терапию ОАК, поэтому вопрос об эффективности и безопасности назначения ОАК после перенесенного ВЧК в настоящее время остается открытым [18–21].

Тактика консервативного лечения ОАК-ассоциированных ВЧК

Общепризнанными основными предикторами летального исхода при ВЧК являются пожилой возраст, низкий балл по шкале комы Глазго, большой объем гематомы, прорыв крови в желудочковую систему (или внутрижелудочковые кровоизлияния), а также локализация гематомы в глубоких отделах полушарий большого мозга или субтенториальное ее расположение [22]. Это в полной мере относится и к ОАК-ассоциированным ВЧК [5].

Существует мнение, что краткосрочный прогноз ВЧК у пациентов, принимавших антикоагулянтные препараты до развития ВЧК, хуже, чем у больных, не получавших антитромботической терапии [2]. Большинство исследователей объясняют это ростом объема гематомы в первые сутки ВЧК на фоне гипокоагуляционного состояния. Так, при развитии АВК-ассоциированных ВЧК рост гематомы в течение первых суток наблюдается у 30–50% пациентов [23–25]. По данным ретроспективного когортного исследования J.V. Kuramatsu и соавт. [26], ключевыми факторами снижения роста объема АВК-ассоциированных гематом являлись достижение значений международного нормализованного отношения (МНО) <1,3 и систолического артериального давления (АД) <160 мм рт. ст. в течение 4 ч после поступления пациента в стационар. Достижение нормокоагуляции и контролируемых показателей гемодинамики сопровождалось снижением показателей госпитальной летальности (ОШ¹ 0,60; 95% ДИ² 0,37–0,95). Таким образом, первостепенным в лечении ОАК-ассоциированных ВЧК являются **немедленное прекращение приема антикоагулянтов** во избежание увеличения размеров гематомы (т. е. продолжающегося ВЧК) и развития иных (экстрацеребральных) геморрагических осложнений, независимо от предшествующего риска тромбоэмболических событий, послужившего причиной назначения антикоагулянтов [27, 28], а также **применение средств, способствующих нормализации коагуляции** [2, 23, 29]. Опубликованы европейские [30] и североамериканские [31] рекомендации по лечению ВЧК, развившихся на фоне терапии ОАК.

Консервативная терапия АВК-ассоциированных ВЧК

В случае развития АВК-ассоциированных ВЧК необходима быстрая коррекция значений МНО [32, 33] до

<1,3–1,5 [34], для чего длительное время применялось переливание свежзамороженной плазмы (СЗП) совместно с препаратами витамина К. Вместе с тем данный подход имеет несколько ограничений. Так, внутривенного применения монотерапии витамином К недостаточно для достижения нормокоагуляции в течение нескольких часов – препарат начинает действовать только через 2 ч, пик его действия достигается только через 24 ч при нормальной работе печени [35]. Вследствие этого препараты витамина К рекомендованы к применению (в дозе 5–10 мг внутривенно медленно) лишь в составе комбинированной терапии [31].

Применение СЗП требует специальных условий: обязательного ее разогрева, установки совместимости крови донора и реципиента, учета риска развития аллергических, инфекционных и иных трансфузионных осложнений. Также для полной коррекции значений МНО необходимы трансфузии больших объемов СЗП. Более того, у многих пациентов (до 17%) на фоне применения СЗП не удается достичь целевых значений МНО (<1,4) в течение 24 ч [36].

В последние годы накоплено достаточно данных о большем терапевтическом потенциале концентрата протромбинового комплекса (КПК), концентрата активированного протромбинового комплекса (КаПК), а также рекомбинантного фактора VIIa свертывания крови.

КПК (трехкомпонентный – содержащий факторы II, IX, X; или четырехкомпонентный – содержащий дополнительно фактор VII свертывания крови) был изначально разработан для лечения гемофилии, обусловленной дефицитом фактора IX. Применение КПК не требует установки совместимости крови донора и реципиента. Препарат в течение нескольких минут позволяет нормализовать МНО у пациентов, принимающих АВК [37–39]. Вместе с тем КПК может увеличить риск развития тромботических осложнений, однако такая вероятность невысока [37]. В 2013 г. опубликованы результаты крупного исследования 3-й фазы, продемонстрировавшего, что четырехкомпонентный КПК не уступал СЗП в достижении нормокоагуляции у 202 пациентов, принимавших варфарин, с развившимся острым кровотечением (ВЧК имело место у 24 пациентов) [40]. Частота достижения МНО <1,3 в течение 30 мин была значительно выше в группе КПК (62,2% по сравнению с 9,6% в группе СЗП), при этом частота тромбоэмболических осложнений была практически одинаковой.

Препараты рекомбинантного фактора VIIa свертывания крови, также зарегистрированные для лечения гемофилии, характеризуются потенциальной возможностью быстрого снижения МНО до целевых значений у пациентов с АВК-ассоциированными ВЧК [41, 42]. Вместе с тем АВК блокируют синтез не только фактора VII, но и других витамин К-зависимых факторов свертывания крови, вследствие чего препараты рекомбинантного фактора VIIa свертывания крови потенциально уступают КПК в достижении нормокоагуляции при АВК-ассоциированных ВЧК [43, 44]. Сравнительных исследований КПК, КаПК и препаратов рекомбинантного фактора VIIa свертывания крови в отношении лечения геморрагических осложнений терапии АВК не проводилось.

Резюмируя международные рекомендации, следует отметить, что пациентам с АВК-ассоциированными ВЧК на фоне высоких значений МНО рекомендованы отмена АВК, а также терапия, направленная на восполнение вита-

¹ОШ – отношение шансов.

²ДИ – доверительный интервал.

мин К-зависимых факторов свертывания крови и достижение нормокоагуляции, включающая внутривенное назначение витамина К (класс I, уровень доказательности C). Препараты КПК могут иметь меньшее количество осложнений и быстрее нормализуют МНО, чем СЗП, вследствие чего могут быть более предпочтительны, чем СЗП, при развитии АВК-ассоциированных ВЧК (класс IIb, уровень доказательности B). Препараты активированного фактора VII, несмотря на потенциально быстрое уменьшение МНО, не выполняют все факторы свертывания крови, недостаток которых развивается у пациентов с АВК-ассоциированными ВЧК и не могут быть рекомендованы для достижения нормокоагуляции у данной категории пациентов (класс III, уровень доказательности C) [31].

Консервативная терапия НОАК-ассоциированных ВЧК

По аналогии с пациентами, находящимися на терапии АВК (варфарин), при развитии ВЧК у пациентов, принимающих НОАК, необходимо максимально быстро корригировать коагуляционный статус.

Специфические антитоды НОАК находятся в стадии разработки [28, 45]. В настоящее время проводятся три исследования 2-й фазы (оценка безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики) антитодов ингибиторов фактора IIa и фактора Xa (NCT01688830, NCT01758432, NCT01826266), а также исследование 3-й фазы антитода дабигатрана (NCT02104947) [2]. Для дабигатрана в Европе и США уже зарегистрирован антитод идаруцизумаб, продемонстрировавший в пилотном исследовании быструю элиминацию препарата [46].

Если при АВК-ассоциированных ВЧК продолжающееся кровотечение наблюдается относительно часто, то при НОАК-ассоциированных ВЧК не вполне ясно, развивается ли рост гематомы вообще, и если да, то до каких размеров [28]. Пока ответ на этот вопрос не найден и не внедрены в практику антитоды НОАК, первой линией лечения остается отмена НОАК и поддерживающая терапия. Исходя из короткого времени полувыведения НОАК, в целом не превышающего 12 ч, можно ожидать нормализации показателей гемостаза в течение 12–24 ч [47]. Уместны оценка активированного частичного тромбопластинового времени и протромбинового времени, а также обсуждение тактики лечения с гематологом. Безусловно, объем urgentных мероприятий зависит от как сопутствующей терапии (в том числе возможного приема антиагрегантов, препаратов, влияющих на фармакокинетические свойства НОАК, и др.), так и от сопутствующей патологии (прежде всего, наличия хронической болезни почек).

Если НОАК были приняты менее чем за 2 ч до ВЧК, эффективным является применение активированного угля [48]. Учитывая особенности фармакокинетики и фармакодинамики, при ВЧК, ассоциированных с применением дабигатрана, потенциально эффективным может быть гемодиализ.

Эффективность СЗП у пациентов с НОАК-ассоциированными ВЧК не оценивалась, а препараты витамина К являются бесполезными.

Эффективность специфических прокоагулянтов (КПК, КаПК, рекомбинантный VIIa фактор свертывания крови) в остром периоде ВЧК у пациентов, находящихся на терапии НОАК, требует подтверждения в дальнейших ис-

следованиях [14, 49]. При этом предполагается, что КаПК и препараты рекомбинантного VIIa фактора свертывания крови более эффективны в нейтрализации гипокоагуляционного действия прямого ингибитора тромбина дабигатрана, в то время как препараты КПК предпочтительны при ВЧК, развившихся на фоне приема ингибиторов Xa фактора свертывания крови (ривароксабан, апиксабан). Однако эти данные являются предварительными [50–53].

Тактика urgentных мероприятий при НОАК-ассоциированных ВЧК представлена в табл. 1.

Возобновление терапии ОАК у пациентов с ФП после перенесенного ВЧК

Пациенты с высоким риском тромбоэмболических осложнений (например, перенесшие кардиоэмболический инсульт на фоне ФП), выжившие после ВЧК, ассоциированного с приемом антикоагулянтов, представляют собой наиболее сложную группу в отношении тактики дальнейшего лечения. С одной стороны, риск повторного ИИ и системной тромбоэмболии остается крайне высоким, учитывая как минимум факт отмены адекватной их профилактики в остром периоде ГИ, с другой — не менее высок и шанс повторных ВЧК при возобновлении ОАК. Показательным в этом отношении является ретроспективное когортное исследование A. Majeed и соавт. [20], в котором 59 из 177 выживших после АВК-ассоциированных ВЧК пациентам с ФП была возобновлена терапия варфарином в среднем спустя 5,6 нед после ГИ. Возобновление приема АВК было ассоциировано с более чем 5-кратным увеличением риска повторных ВЧК (ОР³ 5,6; 95% ДИ 1,8–17,2), однако при этом более чем в 9 раз уменьшалась вероятность развития ИИ (ОР 0,11; 95% ДИ 0,014–0,89).

Не проводилось проспективных рандомизированных исследований, посвященных возобновлению терапии ОАК у пациентов с ВЧК. Опубликовано несколько наблюдательных исследований, касающихся целесообразности, времени возобновления антикоагулянтной терапии, а также выбора категории пациентов, которой оно показано [20, 54–58]. Более того, в инструкции по назначению АВК и НОАК ВЧК в анамнезе является противопоказанием для их приема, а пациенты, перенесшие ВЧК, исключались из рандомизированных клинических исследований ОАК [59–62]. Вместе с тем так называемое off-label назначение ОАК после ВЧК может быть оправданным у определенной группы пациентов [28], и этот сложный вопрос решается строго индивидуально при сопоставлении рисков развития повторных ВЧК и тромбоэмболических событий (в частности, ИИ).

Оценка риска ВЧК после ОАК-ассоциированных ВЧК

Частота развития повторных ВЧК составляет, по разным оценкам, от 1 до 7,4% в год [5, 63–65]. В исследовании PROGRESS риск развития повторного ВЧК был более чем в 6 раз выше, чем риск развития ВЧК у пациентов, перенесших ИИ (HR⁴ 6,60; 95% ДИ 4,50–9,68) [63]. Несмотря на то, что риск повторного ВЧК максимален в течение первого года после ВЧК, в течение последующих лет риск ВЧК может нарастать, особенно у больных с лобарными внутримозговыми кровотечениями (ВМК) [66–70].

³ОР — относительный риск.

⁴HR — отношение рисков.

Таблица 1. Тактика консервативной терапии НОАК-ассоциированных ВЧК (по данным международных рекомендаций [30, 31])

ВЧК	Дабигатран	Апиксабан/Ривароксабан
Нежизнеугрожающее (нет признаков продолжающегося ВЧК)	<p>Уточнить время последнего приема и режим дозирования</p> <p>Активированный уголь (класс Пв, уровень доказательности С)</p> <p>Ожидаемое время нормализации гемостаза нормальная функция почек: 12–24 ч КК 50–80 мл/мин: 24–36 ч КК 30–50 мл/мин: 36–48 ч КК <30 мл/мин: ≥48 ч</p> <p>Обеспечить адекватный диурез (в том числе форсированный)</p> <p>Гемодиализ (класс Пв, уровень доказательности С)</p> <p>Инфузионная терапия (в том числе коллоидные растворы при необходимости)</p> <p>Переливание эритроцитарной массы (при наличии показаний)</p> <p>Переливание тромбоцитарной массы (при выявленной тромбоцитопении $\leq 60 \cdot 10^9/\text{л}$ или диагностированной тромбоцитопатии)</p> <p>Переливание СЗП (в качестве плазмозаменителя, а не антидота)</p> <p>Препараты транексамовой кислоты в качестве адьювантной терапии</p> <p>В особых случаях (коагулопатия, тромбоцитопатия) может рассматриваться назначение препаратов десмопрессина</p> <p>Гемодиализ (класс Пв, уровень доказательности С)</p>	<p>12–24 ч</p>
Жизнеугрожающее	<p>Все вышеперечисленное</p> <p>КПК в дозе 50 Ед/кг (возможно дополнительно 25 Ед/кг при наличии клинических показаний).</p> <p>Клинические данные отсутствуют (класс Пв, уровень доказательности С)</p> <p>КаПК в дозе 50 Ед/кг, максимальная доза – 200 Ед/кг/сут (класс Пв, уровень доказательности С). Данные о дополнительном преимуществе перед КПК отсутствуют. Может быть целесообразным назначение перед применением КПК Рекомбинантный активированный фактор VII свертывания крови в дозе 90 мг/кг (только экспериментальные данные)</p> <p>Идаруцизумаб 5 г в/в</p>	<p>КПК в дозе 50 Ед/кг (возможно дополнительно 25 Ед/кг при наличии клинических показаний). Имеются данные, полученные у здоровых добровольцев (класс Пв, уровень доказательности С)</p>

Примечание. КК – клиренс креатинина; в/в – внутривенно.

Основными факторами риска повторных ГИ являются артериальная гипертензия (АГ), пожилой возраст, совместный прием ОАК и антиагрегантов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), сахарный диабет, а также лобарная локализация ВЧК (рис. 1) [20, 21, 60, 69, 71–73]. При этом неадекватный контроль АГ, сопровождающийся кризовым повышением АД, ассоциирован с увеличением риска не только лобарных, но и субкортикальных ВМК [71]. В то же время риск повторных ВЧК уменьшается у пациентов с хорошо контролируемой АГ [74–76].

Повышение риска ВЧК с возрастом связывают как с большей частотой выявления церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА), так и с более частым использованием антитромботических препаратов в связи с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [77]. ЦАА расценивают как самостоятельный фактор риска повторных ВЧК у пациентов с лобарными гематомами [71, 77]. Еще одну группу риска составляют носители аллелей $\epsilon 2$ или $\epsilon 4$ апополипротеина Е [78, 79].

Нет однозначного мнения о повышенном риске повторных ВЧК у пациентов с множественными микрокровоизлияниями, выявляемыми при магнитно-резонансной то-

мографии (МРТ) в режимах GRE [80] (см. рис. 1). Ряд исследователей считает, что они также составляют группу высокого риска повторных ВЧК [81]. Однако пока нет данных проспективных исследований, подтверждающих эту точку зрения. В анализе объединенных данных пациентов с ВЧК, ИИ и транзиторными ишемическими атаками (ТИА) микрокровоизлияния чаще регистрировались у пациентов с ВЧК, принимавших варфарин, чем у пациентов, не принимавших АВК (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,6–4,4; $p < 0,001$). Наличие микрокровоизлияний в данном исследовании статистически достоверно было ассоциировано с повышением риска ВЧК (ОШ 12,1; 95% ДИ 3,4–42,5; $p < 0,001$) [82].

Пациенты, перенесшие лакунарный инсульт, схожий по патогенезу с гипертензивными субкортикальными ВМК, также могут быть отнесены к группе риска повторных ВЧК [75, 83].

Единственной шкалой оценки риска геморрагических осложнений, отражающей основные факторы риска ВЧК, является шкала HAS-BLED [16, 84, 85]. Как известно, оценка по шкале HAS-BLED >3 баллов соответствует «высокому риску» развития геморрагических осложнений. Но поскольку данная шкала была разработана и валидирована только для пациентов с ФП, возможность экстрапо-

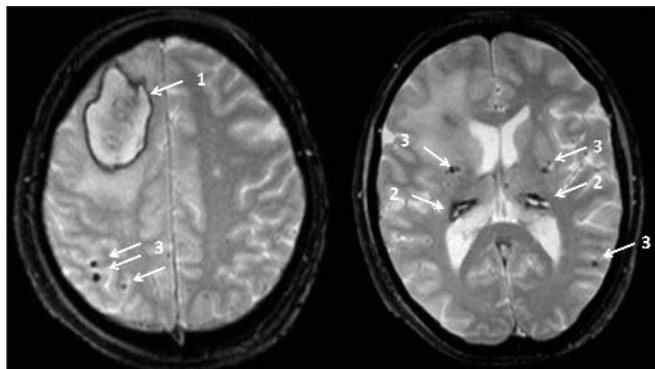


Рис. 1. МРТ в режиме T2*-взвешенных изображений (T2 GRE). Стрелками показаны лобарная гематома в правом полушарии большого мозга (1), кровоизлияния в обоих таламусах (2) и множественные микрокровоизлияния (3)

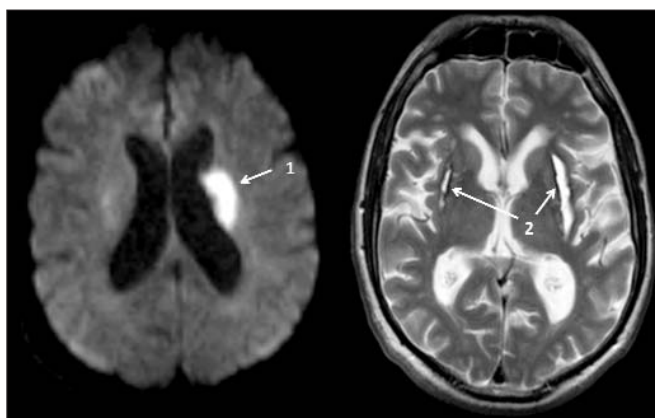


Рис. 2. Диффузионно-взвешенная МРТ (слева) и МРТ в режиме T2 (справа). Стрелками показаны острый инфаркт в левом полушарии большого мозга (1), постгеморрагические изменения в обоих полушариях большого мозга (2)

лирования ее результатов на пациентов после ВЧК остается неясной [84, 86].

По мнению экспертов АНА-АSА (2015), при стратификации рисков развития повторных ВЧК прежде всего следует обращать внимание на локализацию ВЧК (лобарные гематомы), пожилой возраст, наличие и количество микрокровоизлияний при МРТ в режиме T2 GRE, выявление $\epsilon 2$ или $\epsilon 4$ аллелей аполипопротеина E (класс II, уровень доказательности B) [31]. Локализация гематом (лобарные ВЧК) и оценка по шкале HAS-BLED могут быть ориентирами при определении риска повторных ВЧК [28].

Оценка риска ИИ после ОАК-ассоциированных ВЧК

В недавно опубликованных исследованиях продемонстрировано, что пациенты, перенесшие ВЧК, имеют как минимум такой же риск ИИ (рис. 2), как и повторного ВЧК в течение 3 лет [64, 87, 88], вместе с тем суммарный риск тромбоэмболических осложнений у пациентов, перенесших ВЧК (тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии, тромботическая окклюзия периферических артерий, острый тромбоз мезентериальных артерий, острый коронарный синдром, ИИ и др.), может быть существенно выше риска повторных ВЧК.

В когортном исследовании, проведенном в Канаде у 284 пациентов с варфарин-ассоциированными ВЧК, частота летальных исходов в первые 30 сут была достоверно ниже в случае возобновления терапии варфарином (31,9% по сравнению с 54,4% у пациентов, прекративших прием АВК; $p < 0,001$). Та же тенденция продемонстрирована у выживших пациентов в течение первого года после ВЧК: 48 и 61% соответственно у пациентов, возобновивших и прекративших прием варфарина ($p = 0,04$). Во многом эти данные объясняются меньшей частотой развития серьезных тромбоэмболических осложнений на фоне возобновления приема АВК. В данном исследовании в группах пациентов, получавших и не получавших варфарин после ВЧК, частота развития геморрагических осложнений существенно не различалась [58].

Сходные данные получены в ретроспективном когортном исследовании J.V. Kuramatsu [26] и соавт.: почти у четверти выживших после ОАК-ассоциированных ВЧК пациентов была возобновлена антикоагулянтная терапия. При этом в данной группе пациентов была продемонстрирована меньшая частота ишемических осложнений: 5,2% по сравнению с 15,0% у пациентов, которым не назначали терапию ОАК после ВЧК ($p < 0,001$). В данном исследовании не выявлено статистически достоверного повышения частоты геморрагических осложнений на фоне возобновления терапии ОАК после ВЧК. Возобновление терапии ОАК у пациентов с ФП, перенесших ВЧК, при длительном наблюдении также было сопряжено со снижением смертности (HR 0,258; 95% ДИ 0,125–0,534; $p < 0,001$).

В другом небольшом исследовании, включавшем 48 пациентов с варфарин-ассоциированными ВЧК, 23 пациента возобновили прием варфарина. При этом в данной группе у 3 больных развилось повторное ВЧК (у 1 – нетравматическое, у 2 – травматическое), у пациентов, не возобновивших терапию АВК интрацеребральных геморрагических осложнений не зарегистрировано. Однако у 5 больных, прекративших прием варфарина, развились эпизоды системной эмболии (у 2 – ИИ), в группе возобновивших прием АВК ишемических событий не было [56].

Показательны результаты недавно опубликованных исследований с использованием регистров пациентов с инсультом и ФП, проведенных в Дании. В первом из них анализировалась частота развития инсульта и других тромбоэмболических событий у 58 815 пациентов с ФП, получавших терапию АВК (варфарин) и перенесших ВЧК (с 1995 по 2012 г.). Выявлено, что у пациентов с ФП, перенесших ВЧК, риск развития инсульта/ТИА/системной тромбоэмболии более чем в 3 раза (ОР 3,67; 95% ДИ 3,12–4,31), а вероятность летального исхода более чем в 5 раз (ОР 5,55; 95% ДИ 5,20–5,92) выше, чем у пациентов с ФП, не перенесших ВЧК. Интересным результатом исследования явилось то, что частота серьезных геморрагических осложнений статистически не различалась у пациентов с ФП, перенесших и не перенесших ВЧК (ОР 1,06; 95% ДИ 0,81–1,39) [17].

Во втором исследовании проанализированы данные трех датских национальных регистров пациентов с ФП за период с 1997 по 2013 г. Исследователи оценивали риск развития ИИ/системной тромбоэмболии, повторных ВЧК, а также показатель летальности (на 100 пациентов в год) в течение одного года у 1752 пациентов, выживших после ВЧК на фоне приема ОАК (65% – АВК, 33% – АВК + антиагреганты, 2% –

НОАК). При оценке включенных в исследование пациентов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED оценка составила соответственно 3,9 и 3,2, что свидетельствует о высоком риске как ИИ/системной тромбоэмболии, так и геморрагических осложнений у отобранной когорты пациентов. 621 пациенту была возобновлена терапия ОАК, при этом 77% больных начали ее в течение первых 3 мес (в среднем на 34-е сутки) после выписки из стационара. Риск развития ИИ/системной тромбоэмболии и летального исхода составил 13,6 у пациентов, возобновивших прием ОАК (АВК или НОАК), 27,3 у пациентов, не принимавших антитромботических препаратов (HR 0,55; 95% ДИ 0,39–0,78) и 25,7, у пациентов, переведенных на терапию антиагрегантами (HR 0,87; 95% ДИ 0,67–1,14). Таким образом, частота развития ИИ/системной тромбоэмболии у пациентов, возобновивших прием ОАК, по сравнению с пациентами без антитромботической терапии составила 5,3 и 10,4 на 100 пациентов в течение первого года (HR 0,59; 95% ДИ 0,33–1,03). Частота развития летального исхода (на 100 пациентов в течение первого года) у пациентов, возобновивших прием ОАК, по сравнению с пациентами без антитромботической терапии составила соответственно 9,7 и 19,1 (HR 0,55; 95% ДИ 0,37–0,82). Основным заключением исследования является доказанный факт необходимости возобновления терапии ОАК у пациентов с ФП, перенесших ВЧК, поскольку антикоагулянтная терапия приводит к достоверному снижению риска ИИ/системных тромбоэмболических событий и сопряжена с уменьшением летальности, даже несмотря на определенный существующий риск повторных ВЧК [15].

Сходные данные получены М.Р. Lerario и соавт. [89], которые оценивали риск развития ИИ у пациентов с ФП, перенесших ВЧК. Были проанализированы данные выписок из истории болезни более 2 млн пациентов с ФП, наблюдавшихся в нескольких клиниках США с 2005 по 2012 г. В оцениваемой выборке риск развития ВЧК составил 2,4%, ИИ – 4,3% за 3,2 года наблюдения. У пациентов с ФП, перенесших ВМК, кумулятивный риск развития ИИ составил 8,1% в течение первого года (95% ДИ 7,5–8,7%); у пациентов, перенесших субдуральную гематому (СДГ), данный показатель достигал 3,9% (95% ДИ 3,5–4,3%). У больных с ФП без ВМК риск развития ИИ составил 2,0% (95% ДИ 2,0–2,1%) в течение первого года. После статистической коррекции пациентов по шкале CHA₂DS₂-VASc, риск развития ИИ у пациентов с ФП был почти в 3 раза выше после ВМК (HR 2,8; 95% ДИ 2,6–2,9) и почти в 1,5 раза выше у пациентов, перенесших СДГ (HR 1,6; 95% ДИ 1,5–1,7), в сравнении с пациентами с ФП без ВЧК.

Исследователи подчеркивают важность использования шкалы CHA₂DS₂-VASc для оценки риска ИИ у пациентов с ФП, перенесших ВМК и СДГ [90]. Кумулятивный риск развития инсульта в течение первого года варьировал

Таблица 2. Ежегодный риск развития ИИ и геморрагических осложнений по данным шкал CHA₂DS₂-VASc (цит. по [90, 93]) и HAS-BLED (цит. по [94])

Сумма баллов	Расчетный риск, % в год	
	развития ИИ (шкала CHA ₂ DS ₂ -VASc)	развития «серьезных» геморрагических осложнений (шкала HAS-BLED)
0	0,0	0
1	1,3	1,2
2	2,2	2,2
3	3,2	5,9
4	4,0	7,0
5	6,7	19,4 и выше
6	9,8	Не оценивалось
7	9,6	То же
8	6,7	« »
9	15,2	« »

от 0,9% у пациентов с СДГ и оценкой по CHA₂DS₂-VASc 0 баллов до 33,3% у пациентов, перенесших ВМК, с оценкой по шкале CHA₂DS₂-VASc 9 баллов. Таким образом, риск развития ИИ был существенно выше у пациентов с ФП, перенесших ВМК (по сравнению с пациентами с СДГ), а также при повышении балла по шкале CHA₂DS₂-VASc [89].

Хотя, шкала CHA₂DS₂-VASc, как и шкала HAS-BLED, валидирована для оценки риска развития повторного ИИ и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП, она может быть полезной и при решении вопроса о возобновлении антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП после перенесенного ВЧК [28, 91]. Нельзя забывать и о том, что некоторые данные трансоракального и трансэзофагеального УЗИ сердца (нарушение диастолической функции левого желудочка, увеличение размеров левого предсердия, тромб в ушке левого предсердия) также могут быть уместны для стратификации риска повторных ИИ у больных с ФП после ОАК-ассоциированных ВЧК [28, 92].

На практике одни и те же факторы (возраст, АГ, инсульт в анамнезе и др.) однонаправленно влияют на риск развития как кардиоэмболического инсульта, так и ВЧК [26]. Очевидно, что решение в пользу возобновления терапии ОАК у пациентов, перенесших ГИ, принимается в случае превышения риска ИИ/системной тромбоэмболии над вероятностью развития геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии. В табл. 2 представлено сопоставление их расчетной частоты по данным шкал CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED.

Определение времени возобновления терапии ОАК после ВЧК

Оптимальное время возобновления терапии антикоагулянтами (при строгих показаниях к их назначению) после ВЧК не определено, также отсутствуют данные рандомизированных исследований, посвященных этому вопросу. Предполагаемые сроки назначения ОАК после ВЧК варьируют: от 14 сут (не ранее) до 10–30 нед [20, 23, 28].

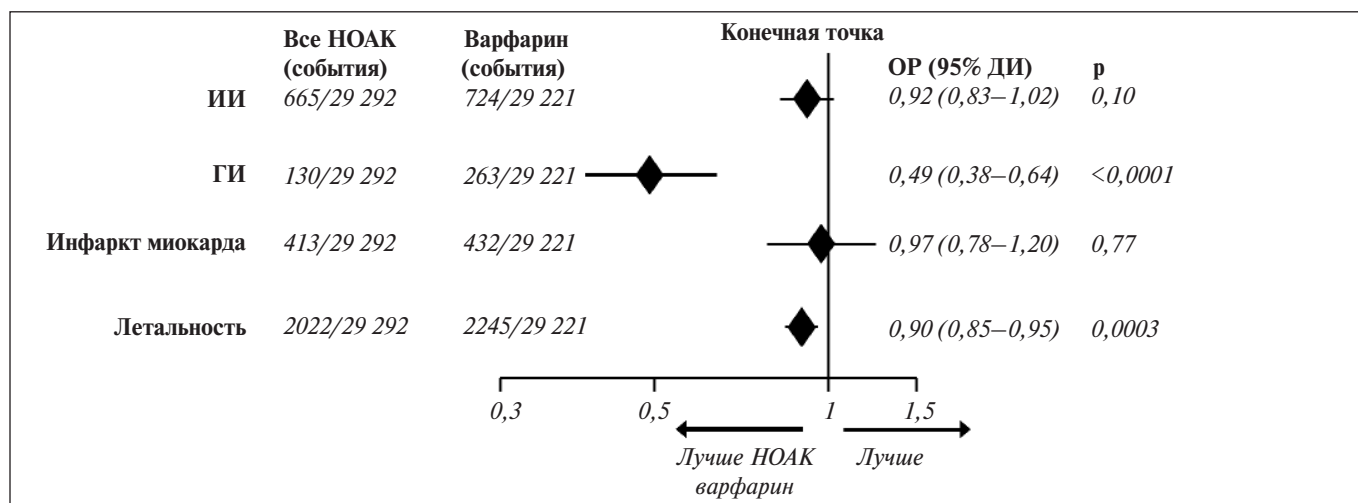


Рис. 3. Результаты метаанализа исследований НОАК в сравнении с варфарином [7]

Можно условно выделить два периода, в которых риск повторных ВЧК и тромбоэмболических событий имеют разнонаправленный ход: острая фаза ВЧК, в которой риск повторного ВЧК, а также риск экспансии (роста) гематомы превышает риск тромбоэмболических осложнений; следующая за ней «подострая» фаза, в которой риск роста гематомы, а также повторного ВЧК уменьшается, в то время как вероятность системной тромбоэмболии начинает возрастать и в какой-то момент превышает риск геморрагических осложнений [27]. Острая фаза может ограничиться временем нормализации показателей гемостаза, однако, учитывая, что в патогенезе ОАК-ассоциированных ВЧК играет роль не только состояние гипокоагуляции, но и нарушение целостности сосудистой стенки в зоне ВЧК, как правило, она продолжается до 14–30 сут. Начало и продолжительность так называемой подострой фазы в литературе явно не определены: по одним данным, эта фаза начинается с 10–14-х суток ВЧК [27], по другим – не менее чем через 10 нед после ВЧК [20].

В исследовании А. Мажеед и соавт. [20] продемонстрировано, что в течение первых 3–4 нед после АВК-ассоциированных ВЧК риск повторного ВЧК при возобновлении приема варфарина превышает риск тромбоэмболических событий в случае неназначения антикоагулянтов: повторные ВЧК развивались преимущественно в первые 35 сут после возобновления приема варфарина (0,75% в день, HR 4,13). В более поздние сроки ситуация меняется на прямо противоположную: риск системной тромбоэмболии без назначения АВК превышает вероятность повторного кровоизлияния на фоне возобновления терапии АВК. В соответствии со статистической моделью, основанной на совокупных данных о риске развития повторных геморрагических осложнений и ИИ, наиболее безопасным сроком возобновления терапии АВК являются первые 10–30 нед. Вместе с тем исследование носило ретроспективный характер с довольно большим разбросом временных интервалов, что может накладывать определенные ограничения на интерпретацию его результатов.

По мнению других исследователей, учитывая высокий риск венозных и артериальных тромбоэмболических ос-

ложнений у пациентов с ФП, возобновление терапии ОАК может быть оправданным в более короткие сроки – через 1–3 нед после ВЧК, особенно при очень высокой риске ишемических событий [23, 27, 56, 95]. Действительно, например у пациентов с протезированными клапанами и ФП, даже несмотря на высокий риск повторных ВЧК, возобновление терапии ОАК может быть показано и в более короткие сроки из-за чрезвычайно высокого риска тромбоэмболических осложнений.

Ряд исследователей, ссылаясь на то, что риск ВЧК на фоне терапии НОАК меньше, чем на фоне приема варфарина у пациентов с неклапанной ФП (рис. 3) [7, 10–12], рекомендует рассматривать возможность перехода с АВК на НОАК после перенесенного АВК-ассоциированного ВЧК как раз с позиции баланса риска повторных геморрагических осложнений при возобновлении терапии ОАК и пользы от их назначения в качестве средства профилактики тромбоэмболических осложнений [28, 60]. Более того, при анализе данных подгрупповых анализов (субанализов) у некоторых категорий пациентов баланс пользы и риска у НОАК существенно лучше, чем у варфарина: так, у пациентов с ФП моложе 75 лет назначение дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки сопряжено с уменьшением риска инсульта и системной эмболии на 37%, сердечно-сосудистой смертности на 26% на фоне снижения риска ВЧК на 57%, больших кровотечений на 30% при сопоставимом профиле безопасности по желудочно-кишечным кровотечениям по сравнению с варфарином [96]. По мнению же экспертов АНА-АША (2015), использование НОАК в качестве альтернативы варфарину при развитии АВК-ассоциированных ВЧК остается неопределенным (класс IIb, уровень доказательности C) [31].

Сроки возобновления терапии ОАК могут несколько отличаться у пациентов с СДГ и ВМК. Пациентам после травматических СДГ на фоне антикоагулянтной терапии (за исключением пациентов с хроническим алкоголизмом) рекомендовано возобновление приема ОАК спустя 4 нед. В отношении спонтанных субдуральных гематом, развившихся, например, на фоне неконтролируемого МНО (>3,0), целесообразно назначение антикоагулянтной терапии также спустя 4 нед. Вместе с тем в случае развития спонтанной субдуральной гематомы на фоне нормального МНО, а также у

пациентов, которым не проводилась терапия антикоагулянтами, ОАК противопоказаны [30]. У пациентов, перенесших нелобарные ОАК-ассоциированные ВМК, терапия АВК или НОАК может быть возобновлена через 4–8 нед после ГИ в случае высокого риска кардиоэмболического инсульта и ожидаемого низкого риска повторного ВМК [30, 31].

Жесткими аргументами в пользу неназначения/невозобновления терапии ОАК могут послужить пожилой возраст, неконтролируемая АГ, лобарные гематомы, выраженный лейкоцитоз и множественные микрокровоизлияния по данным МРТ, хронический алкоголизм и необходимость назначения двойной антиагрегантной терапии после чрескожного коронарного вмешательства, подозрение на ЦАА [5].

В случае наличия жестких противопоказаний к длительной терапии ОАК у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений ФП в качестве альтернативы антикоагулянтной терапии могут рассматриваться нефармакологические стратегии профилактики, например хирургическая окклюзия ушка левого предсердия [97–99].

Таким образом, в отсутствие данных рандомизированных исследований вопросы тактики ведения пациентов с ФП, перенесших ВЧК, остаются достаточно дискуссионными, требующими принятия индивидуализованного решения, основанного на рациональном взвешивании рисков развития повторных геморагических событий и системной тромбоэмболии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009 Apr;8(4):355-69. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70025-0. Epub 2009 Feb 21.
2. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2014 Oct;9(7):840-55. doi: 10.1111/ijls.12309. Epub 2014 Aug 24.
3. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010 Feb;9(2):167-76. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70340-0. Epub 2010 Jan 5.
4. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014 Jan 18;383(9913):245-54.
5. Poon MT, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and metaanalysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Jun;85(6):660-7. doi: 10.1136/jnnp-2013-306476. Epub 2013 Nov 21.
6. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):857-67.
7. 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 metaanalysis of randomised trials. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0. Epub 2013 Dec 4.
8. Chiang CE, Wang KL, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation: an Asian perspective. *Thromb Haemost*. 2014 May 5;111(5):789-97. doi: 10.1160/TH13-11-0948. Epub 2014 Feb 6.
9. Radberg JA, Olsson JE, Radberg CT. Prognostic parameters in spontaneous intracerebral hematomas with special reference to anticoagulant treatment. *Stroke*. 1991 May;22(5):571-6.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. Epub 2011 Aug 10.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27.
13. Chan NC, Paikun JS, Hirsh J, et al. New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: impact of study design, double counting and unexpected findings on interpretation of study results and conclusions. *Thromb Haemost*. 2014 May 5;111(5):798-807. doi: 10.1160/TH13-11-0918. Epub 2014 Feb 20.
14. Hankey GJ. Intracranial hemorrhage and novel anticoagulants for atrial fibrillation: what have we learned? *Curr Cardiol Rep*. 2014 May;16(5):480. doi: 10.1007/s11886-014-0480-9.
15. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, et al. Restarting anticoagulant treatment after intracranial haemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent stroke, mortality and bleeding: a Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2015 Aug 11;132(6):517-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015735. Epub 2015 Jun 9.
16. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012 Jun;33(12):1500-10. doi: 10.1093/eurheartj/ehr488. Epub 2012 Jan 13.
17. Nielsen PB, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, et al. Intracranial haemorrhage and subsequent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Chest*. 2015 Jun;147(6):1651-8. doi: 10.1378/chest.14-2099.
18. Flynn R, MacDonald TM, Murray GD, Doney AS. Systematic review of observational research studying the long-term use of antithrombotic medicines following intracerebral hemorrhage. *Cardiovasc Ther*. 2010 Jun;28(3):177-84. doi: 10.1111/j.1755-5922.2009.00118.x. Epub 2010 Mar 7.
19. Flynn R, Doney A. Antithrombotic medicines following intracerebral haemorrhage: where's the evidence? *Ther Adv Drug Saf*. 2011 Oct;2(5):205-11. doi: 10.1177/2042098611415457.
20. Majeed A, Kim YK, Roberts RS, et al. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke*. 2010 Dec;41(12):2860-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.593087. Epub 2010 Oct 28.
21. Marsh EB, Gottesman RF. Brain hemorrhage: restarting anticoagulation after intracranial hemorrhage. *Nat Rev Neurol*. 2011 Mar;7(3):130-2. doi: 10.1038/nrneuro.2011.6. Epub 2011 Feb 8.
22. Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001 Apr;32(4):891-7.
23. Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, et al. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc*. 2007 Jan;82(1):82-92.
24. Brouwers HB, Greenberg SM. Hematoma expansion following acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(3):195-201. doi: 10.1159/000346599. Epub 2013 Feb 28.
25. Dowlatshahi D, Butcher KS, Asdaghi N, et al. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Stroke*. 2012 Jul;43(7):1812-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.652065. Epub 2012 May 3.
26. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2015 Feb 24;313(8):824-36. doi: 10.1001/jama.2015.0846.
27. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013 May;15(5):625-51. doi: 10.1093/europace/eut083.
28. Hankey GJ, Norrving B, Hacke W, Steiner T. Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants. *Int J Stroke*. 2014 Jul;9(5):627-32. doi: 10.1111/ijls.12295. Epub 2014 Jun 2.
29. Desmettre T, Dubart AE, Capellier G, et al. Emergency reversal of anticoagulation: the real

- use of prothrombin complex concentrates: a prospective multicenter two year French study from 2006 to 2008. *Thromb Res*. 2012 Sep;130(3):e178-83. doi: 10.1016/j.thromres.2012.05.029. Epub 2012 Jun 21.
30. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015 Oct;17(10):1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309. Epub 2015 Aug 31.
31. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. 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. Epub 2015 May 28.
32. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e152S-84S. doi: 10.1378/chest.11-2295.
33. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol*. 2004 Nov;57(11):1132-9.
34. Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. *Stroke*. 2006 Jan;37(1):256-62. Epub 2005 Dec 8.
35. Dentali F, Ageno W, Crowther M. Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms. *J Thromb Haemost*. 2006 Sep;4(9):1853-63.
36. Goldstein JN, Thomas SH, Frontiero V, et al. Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2006 Jan;37(1):151-5. Epub 2005 Nov 23.
37. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol*. 2008 Feb;83(2):137-43.
38. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, et al. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2008 Apr;6(4):622-31. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02904.x. Epub 2008 Jan 15.
39. Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, et al. Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res*. 2007;121(1):9-16. Epub 2007 Apr 3.
40. Sarode R, Milling TJ, Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013 Sep 10;128(11):1234-43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002283. Epub 2013 Aug 9.
41. Lin J, Hanigan WC, Tarantino M, Wang J. The use of recombinant activated factor VII to reverse warfarin-induced anticoagulation in patients with hemorrhages in the central nervous system: preliminary findings. *J Neurosurg*. 2003 Apr;98(4):737-40.
42. Ilyas C, Beyer GM, Dutton RP, et al. Recombinant factor VIIa for warfarin-associated intracranial bleeding. *J Clin Anesth*. 2008 Jun;20(4):276-9. doi: 10.1016/j.jclinane.2007.12.012.
43. Tanaka KA, Szlam F, Dickneite G, Levy JH. Effects of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII on vitamin K antagonist induced anticoagulation. *Thromb Res*. 2008;122(1):117-23. Epub 2007 Oct 31.
44. Rosovsky RP, Crowther MA. What is the evidence for the off-label use of recombinant factor VIIa (rFVIIa) in the acute reversal of warfarin? ASH evidence-based review 2008. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;36-8. doi: 10.1182/asheducation-2008.1.36.
45. Majeed A, Schulman S. Bleeding and antidotes in new oral anticoagulants. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013 Jun;26(2):191-202. doi: 10.1016/j.beha.2013.07.001. Epub 2013 Jul 21.
46. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6;373(6):511-20. doi: 10.1056/NEJMoa1502000. Epub 2015 Jun 22.
47. Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost*. 2011 Sep;9(9):1705-12. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04432.x.
48. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol*. 2012 May;87 Suppl 1:S141-5. doi: 10.1002/ajh.23202. Epub 2012 Apr 4.
49. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke*. 2011 Dec;42(12):3594-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.624650. Epub 2011 Oct 13.
50. Dager WE, Gosselin RC, Roberts AJ. Reversing dabigatran in life-threatening bleeding occurring during cardiac ablation with factor eight inhibitor bypassing activity. *Crit Care Med*. 2013 May;41(5):e42-6. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827caaa3.
51. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011 Oct 4;124(14):1573-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029017. Epub 2011 Sep 6.
52. Lazo-Langner A, Lang ES, Douketis J. Clinical review: clinical management of new oral anticoagulants: a structured review with emphasis on the reversal of bleeding complications. *Crit Care*. 2013 Jun 17;17(3):230. doi: 10.1186/cc12592.
53. Oh JJ, Akers WS, Lewis D, et al. Recombinant factor VIIa for refractory bleeding after cardiac surgery secondary to anticoagulation with the direct thrombin inhibitor lepirudin. *Pharmacotherapy*. 2006 Apr;26(4):569-577.
54. Flynn RW, MacDonald TM, Murray GD, et al. Prescribing antiplatelet medicine and subsequent events after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2010 Nov;41(11):2606-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.589143. Epub 2010 Oct 14.
55. Chandra D, Gupta A, Grover V, Kumar GV. When should you restart anticoagulation in patients who suffer an intracranial bleed who also have a prosthetic valve? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013 Apr;16(4):520-3. doi: 10.1093/icvts/ivs545. Epub 2013 Jan 3.
56. Claassen DO, Kazemi N, Zubkov AY, et al. Restarting anticoagulation therapy after warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol*. 2008 Oct;65(10):1313-8. doi: 10.1001/archneur.65.10.1313.
57. Masotti L, Godoy DA, Napoli MD, et al. Pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism during acute phase of spontaneous intracerebral hemorrhage: what do we know about risks and benefits? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012 Jul;18(4):393-402. doi: 10.1177/1076029612441055. Epub 2012 May 19.
58. Yung D, Kapral MK, Asllani E, et al. Reinitiation of anticoagulation after warfarin-associated intracranial hemorrhage and mortality risk: the Best Practice for Reinitiating Anticoagulation Therapy After Intracranial Bleeding (BRAIN) study. *Can J Cardiol*. 2012 Jan-Feb;28(1):33-9. doi: 10.1016/j.cjca.2011.10.002. Epub 2011 Dec 7.
59. Romualdi E, Micieli E, Ageno W, Squizzato A. Oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valve and intracranial haemorrhage. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2009 Feb;101(2):290-7.
60. Paciaroni M, Agnelli G. Should oral anticoagulants be restarted after warfarin-associated cerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation? *Thromb Haemost*. 2014 Jan;111(1):14-8. doi: 10.1160/TH13-08-0667. Epub 2013 Nov 21.
61. Goldstein JN, Greenberg SM. Should anticoagulation be resumed after intracerebral hemorrhage? *Cleve Clin J Med*. 2010 Nov;77(11):791-9. doi: 10.3949/ccjm.77a.10018.
62. Horstmann S, Rizos T, Jenetzky E, et al. Prevalence of atrial fibrillation in intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol*. 2014 Apr;21(4):570-6. doi: 10.1111/ene.12215. Epub 2013 Jun 12.
63. Arima H, Tzourio C, Butcher K, et al. Prior events predict cerebrovascular and coronary outcomes in the PROGRESS trial. *Stroke*. 2006 Jun;37(6):1497-502. Epub 2006 Apr 20.
64. Vermeer SE, Algra A, Franke CL, et al. Longterm prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2002 Jul 23;59(2):205-9.
65. Hanger HC, Wilkinson TJ, Fayed-Iskander N, Sainsbury R. The risk of recurrent stroke after intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Aug;78(8):836-40. Epub 2007 Jan 12.
66. Hill MD, Silver FL, Austin PC, et al. Rate of stroke recurrence in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2000 Jan;31(1):123-7.
67. Passero S, Bungalassi L, D'Andrea P, et al.

- Recurrence of bleeding in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1995; 26: 1189–92
68. Yen C.C., Lo Y.K., Li J.Y. et al. Recurrent primary intracerebral hemorrhage: a hospital based study. *Acta Neurologica*. Taiwanica 2007; 16: 74–80
69. Hanger H.C., Wilkinson T.J., Fayed-Iskander N., Sainsbury R. The risk of recurrent stroke after intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Aug;78(8):836-40. Epub 2007 Jan 12.
70. Weimar C, Benemann J, Terborg C, et al. Recurrent stroke after lobar and deep intracerebral hemorrhage: a hospital-based cohort study. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(3):283-8. doi: 10.1159/000330643. Epub 2011 Aug 31.
71. Izumihara A, Suzuki M, Ishihara T. Recurrence and extension of lobar hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy: multivariate analysis of clinical risk factors. *Surg Neurol*. 2005 Aug;64(2):160-4; discussion 164.
72. Poli D, Antonucci E, Dentali F, et al. Recurrence of ICH after resumption of anticoagulation with VK antagonists: CHIRONE study. *Neurology*. 2014 Mar 25;82(12):1020-6. doi: 10.1212/WNL.0000000000000245. Epub 2014 Feb 21.
73. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2001 May 10;344(19):1450-60.
74. Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, et al. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke*. 2003 Jul;34(7):1710-6. Epub 2003 Jun 12.
75. Huhtakangas J, Löppönen P, Tetri S, et al. Predictors for recurrent primary intracerebral hemorrhage: a retrospective population-based study. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):585-90. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.671230. Epub 2013 Jan 17.
76. Arima H, Anderson C, Omai T, et al. Effects of blood pressure lowering on intracranial and extracranial bleeding in patients on antithrombotic therapy: the PROGRESS trial. *Stroke*. 2012 Jun;43(6):1675-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.651448. Epub 2012 Apr 24.
77. Biffi A, Halpin A, Towfighi A, et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010 Aug 24;75(8):693-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181eee40f.
78. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2000 Jan 27;342(4):240-5.
79. Tzourio C, Arima H, Harrap S, et al. APOE genotype, ethnicity, and the risk of cerebral hemorrhage. *Neurology*. 2008 Apr 15;70(16):1322-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000308819.43401.87. Epub 2008 Feb 6.
80. Брюхов ВВ, Максимова МЮ, Коновалов РН, Кротенкова МВ. Приоритеты визуализации внутримозговых гематом (обзор литературы). Медицинская визуализация. 2007;(6):9-17. [Bryukhov VV, Maksimova MYu, Kononov RN, Krotenkova MV. Priorities visualization of intracerebral hematomas (literature review). *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2007;(6):9-17. (In Russ.)].
81. Greenberg SM, Eng JA, Ning M, et al. Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke*. 2004 Jun;35(6):1415-20. Epub 2004 Apr 8.
82. Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, et al. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke*. 2010 Jun;41(6):1222-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.572594. Epub 2010 Apr 29.
83. Azarpazhooh MR, Nicol MB, Donnan GA, et al. Patterns of stroke recurrence according to subtype of first stroke event: the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Int J Stroke*. 2008 Aug;3(3):158-64. doi: 10.1111/j.1747-4949.2008.00204.x.
84. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, et al. A novel user friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134. Epub 2010 Mar 18.
85. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, et al. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2012 Aug 28;60(9):861-7. doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.019. Epub 2012 Aug 1.
86. Lane DA, Lip GY. Use of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2012 Aug 14;126(7):860-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060061.
87. Zia E, Engstrom G, Svensson PJ, et al. Three-year survival and stroke recurrence rates in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2009 Nov;40(11):3567-73. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.556324. Epub 2009 Sep 3.
88. Yokota C, Minematsu K, Hasegawa Y, et al. Long-term prognosis, by stroke subtypes, after a first-ever stroke: a hospital-based study over a 20-year period. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18(2):111-6. Epub 2004 Jun 22.
89. Lerario MP, Gialdini G, Lapidus DM, et al. Risk of Ischemic Stroke after Intracranial Hemorrhage in Patients with Atrial Fibrillation. *PLoS One*. 2015 Dec 23;10(12):e0145579. doi: 10.1371/journal.pone.0145579. eCollection 2015.
90. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*. 2010 Dec;41(12):2731-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.590257. Epub 2010 Oct 21.
91. Ntao G, Lip GY, Makaritis K, et al. CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, and long-term stroke outcome in patients without atrial fibrillation. *Neurology*. 2013 Mar 12;80(11):1009-17. doi: 10.1212/WNL.0b013e318287281b. Epub 2013 Feb 13.
92. Lee RJ, Bartzokis T, Yeoh TK, et al. Enhanced detection of intracardiac sources of cerebral emboli by transesophageal echocardiography. *Stroke*. 1991 Jun;22(6):734-9.
93. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010 Feb;137(2):263-72. doi: 10.1378/chest.09-1584. Epub 2009 Sep 17.
94. Gallego P, Roldan V, Torregrosa JM, et al. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events, and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Apr;5(2):312-8. doi: 10.1161/CIRCEP.111.967000. Epub 2012 Feb 7.
95. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007 Oct 16;116(16):e391-413.
96. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011 May 31;123(21):2363-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747. Epub 2011 May 16.
97. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the *European Heart Rhythm Association*. *Europace*. 2012 Oct;14(10):1385-413. Epub 2012 Aug 24.
98. Horstmann S, Zugck C, Krumsdorf U, et al. Left atrial appendage occlusion in atrial fibrillation after intracranial hemorrhage. *Neurology*. 2014 Jan 14;82(2):135-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000000022. Epub 2013 Dec 6.
99. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation*. 2013 Feb 12;127(6):720-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114389. Epub 2013 Jan 16.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.