

Терапия оральными антикоагулянтами у пациентов после внутримозгового кровоизлияния

Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь Россия, 614107, Пермь, ул. Ким, 2

Наличие у пациента, перенесшего внутримозговое кровоизлияние (ВМК), показаний к длительной терапии оральными антикоагулянтами (ОАК) ставит врача перед сложной клинической дилеммой. В статье обсуждаются векторы рецидивирования при разных видах ВМК и их нейровизуализационные маркеры. Даны подходы к глобальной оценке факторов риска ВМК у пациентов, принимающих ОАК. Подробно рассмотрена ситуация сочетания ВМК и фибрилляции предсердий как наиболее частой причины назначения ОАК. Представлены данные о безопасности возобновления приема ОАК после ВМК и риске развития ВМК у пациентов, получающих варфарин и прямые ОАК. Обсуждаются сроки оптимального начала или возобновления приема ОАК после ВМК, в том числе у пациентов с протезированными клапанами. Рекомендован алгоритм принятия решения.

Ключевые слова: внутримозговое кровоизлияние; церебральная амилоидная ангиопатия; церебральные микрокровоизлияния; корковый поверхностный сидероз; оральные антикоагулянты.

Контакты: Алексей Александрович Кулеш; aleksey.kulesh@gmail.com

Для ссылки: Кулеш АА, Сыромятникова ЛИ. Терапия оральными антикоагулянтами у пациентов после внутримозгового кровоизлияния. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(3):4–10. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-4-10

Oral anticoagulant therapy in patients after intracerebral hemorrhage

Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I.

Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm 2, Kim St., Perm 614107, Russia

The presence of indications for long-term oral anticoagulant (OAC) therapy in a patient who has experienced an intracerebral hemorrhage (IUD) poses a difficult clinical dilemma for the physician. The article discusses the vectors of recurrence for different types of IUD and their neuroimaging markers. It describes approaches to the global assessment of risk factors for IUD in patients taking OACs. Detailed consideration is given to the situation of IUD concurrent with atrial fibrillation as the most common reason for prescribing OACs. There are data on the safety of restating OACs after IUD and on the risk of the latter in patients taking warfarin and direct OACs. The optimal OAC start or restart time after IUD, including that in patients with prosthetic valves, is discussed. An algorithm for decision making is recommended.

Keywords: intracerebral hemorrhage; cerebral amyloid angiopathy; cerebral microbleeding; cortical superficial siderosis; oral anticoagulants.

Contact: Aleksey Aleksandrovich Kulesh; aleksey.kulesh@gmail.com

For reference: Kulesh AA, Syromyatnikova LI. Oral anticoagulant therapy in patients after intracerebral hemorrhage. *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3):4–10. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-4-10

Внутримозговое кровоизлияние (ВМК) — наиболее частый вид внутричерепного кровоизлияния, ежегодно развивается у 2 млн пациентов в мире [1, 2]. Ранняя и персонафицированная вторичная профилактика ишемического инсульта приоритетна для специалистов сосудистых отделений, в то же время аналогичному разделу медицинской помощи при геморрагическом инсульте не придается столь важного значения. При этом постарение населения предрасполагает к сочетанию двух возраст-ассоциированных состояний — церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА), лежащей в основе цереброваскулярной хрупкости с развитием агрессивных долевых ВМК, и фибрилляции предсердий (ФП), требующей назначения оральными антикоагулянтов (ОАК) [3]. Данная коморбидность в настоящее время служит трудно преодолимым барьером для назначения эффективной и безопасной вторичной профилактики.

В настоящей работе обсуждаются польза и риски антикоагулянтной терапии у пациентов, перенесших ВМК, а также с учетом гетерогенности ВМК рассматриваются две наиболее частые его причины — гипертензивная и церебральная амилоидная ангиопатии, лежащие в основе четырех из пяти церебральных кровоизлияний [1, 4]. Вопросам идентификации причин ВМК и его классификации была посвящена наша предыдущая статья [5].

Вектор рецидивирования у пациентов

с гипертензивным и ЦАА-ассоциированным ВМК

У большинства пожилых пациентов с долевыми ВМК имеет место сочетание гипертензивной и амилоидной ангиопатии [6].

На ЦАА-ассоциированное ВМК приходится треть кровоизлияний на фоне церебральной болезни мелких сосудов (ЦБМС) и более половины в структуре долевых гема-

том [7, 8]. К нейровизуализационным признакам ВМК на фоне ЦАА относятся: лобарная локализация гематомы; частое ее сочетание с субарахноидальным кровоизлиянием и феноменом «пальцевых вдавлений»; множественные расширенные периваскулярные пространства (ПВП) в области полуовального центра; долевые полушарные и строго поверхностные мозжечковые церебральные микрокровоизлияния (ЦМК); корковый поверхностный сидероз (КПС); более 10 подкорковых пятен гиперинтенсивности белого вещества или ее лобно-затылочный градиент, а также долевые лакуны [9–13].

Долевые ВМК отличаются от недолевых 2-кратным увеличением частоты рецидивов (7,8% против 3,4% в год) [14], ЦАА-ассоциированное кровоизлияние характеризуется более частым рецидивированием по сравнению с гипертензивным (7,4% против 1,1% в год) [7, 15]. При долевой локализации гематомы частота повторного ВМК (7,9%) превышает таковую при ишемическом инсульте (5,3%), тогда как при гипертензивном кровоизлиянии риск ишемического инсульта значительно преобладает (11,2% против 3,2%) [16].

Нейровизуализационные маркеры риска рецидивирования ВМК

ЦМК – феномен, отражающий периваскулярные фокусы отложения гемосидерина, выявляемый при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [17]. При цереброваскулярной болезни ЦМК являются маркером тяжести сосудистой патологии и наблюдаются у 60% пациентов с ВМК, хотя их наличие не позволяет прогнозировать развитие первого или повторного кровоизлияния [18].

В случае ≥ 2 ЦМК риск рецидива ЦАА-ассоциированного ВМК повышен в 3–4 раза, тогда как вероятность повторного гипертензивного ВМК возрастает лишь при выявлении >10 ЦМК [15]. Однако данные результаты подвергаются критике в свете современного понимания роли КПС [19].

КПС – нейровизуализационный признак, идентификация которого возможна при использовании МР-последовательностей T2* или SWI/SWAN. Отложение продуктов распада крови в коре головного мозга или субарахноидальном пространстве имеет вид характерных гипоинтенсивных «дорожек» по ходу церебральных извилин (рис. 1). В основе развития КПС лежат рецидивирующие поверхностные кортикальные кровоизлияния.

КПС ассоциирован с генотипом APOE $\epsilon 2+$ и наблюдается у 44% пациентов с ЦАА без ВМК в анамнезе. КПС выступает маркером повышенной хрупкости корковых и лептоменингеальных мелких сосудов, высокой активности и проградцентного течения ЦАА [19, 20].

Метаанализ трех когорт пациентов с ЦАА-ассоциированным ВМК (n=443) показал, что частота рецидивов ВМК составляет 6,9% в год. КПС наблюдается у 32% пациентов и носит диссеминированный характер у 21% больных. Диссеминация КПС повышает риск рецидива ВМК в 4 раза, а наличие и распространенность КПС выступают единственными независимыми предикторами рецидива долевого ВМК [19].

Глобальная оценка факторов риска ВМК у пациентов, принимающих ОАК

Хорошо известны следующие факторы, ассоциированные с риском кровотечений, в том числе ВМК: наличие сопутствующей патологии почек или печени; некорректный подбор дозы препарата; недостаточный контроль артериального давления (АД) и международного нормализованного отношения (МНО) при терапии варфарином; нарушение режима приема ОАК пациентом, злоупотребление алкоголем, совместный прием с антиагрегантами, нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами [21–23].

Прием антикоагулянта при отсутствии коагулопатии не является причиной ВМК, а лишь способствует кровоизлиянию на фоне макро- или микрососудистой патологии, поэтому при назначении пациенту ОАК требуется расчет геморрагического риска с оценкой модифицируемых и немодифицируемых факторов риска кровотечений [23]. Хотя популярная шкала HAS-BLED валидирована для прогнозирования ВМК при приеме ОАК, ее предиктивные возможности весьма ограничены [24, 25].

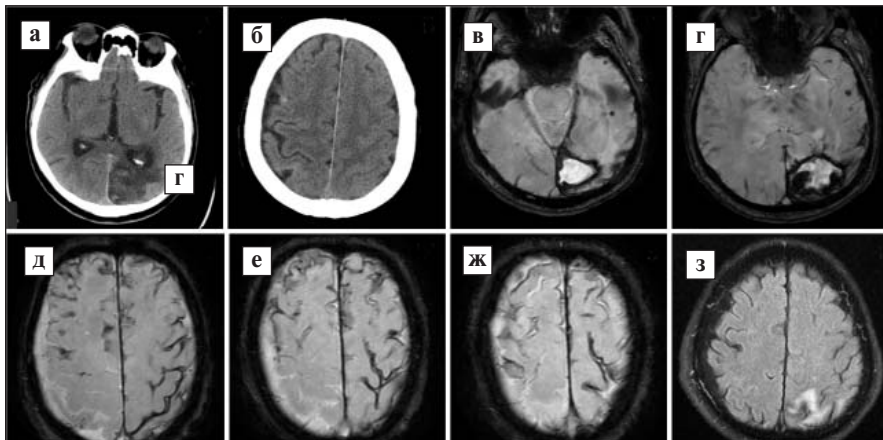


Рис. 1. Пациент А., 80 лет, в сопровождении родственников обратился на прием с жалобами на снижение памяти; 2 мес назад перенес инсульт с формированием долевой внутримозговой гематомы в теменно-затылочной области слева. Проходил лечение в сосудистом отделении. В ходе обследования впервые выявлена постоянная форма ФП, но ввиду острого периода кровоизлияния антитромботическая терапия не проводилась. При компьютерной томографии головного мозга визуализированы кистозно-атрофические изменения теменной и затылочной долей слева (а), а также фокус конвексимального субарахноидального кровоизлияния в правой теменной доле (б). МРТ головного мозга (SWAN) позволила дополнительно определить строго долевые ЦМК (в, г) и диссеминированный КПС (д–ж), не сопровождающийся гиперинтенсивностью борозд на последовательности FLAIR (з). На основании модифицированных Бостонских критериев установлена вероятная церебральная амилоидная ангиопатия. Геморрагический фенотип заболевания с диссеминацией КПС и наличием долевого гематомы в анамнезе являются абсолютными противопоказаниями для назначения ОАК, поэтому в качестве меры профилактики тромбоэмболических событий рекомендована окклюзия ушка левого предсердия (ОУЛП)

Сочетание ВМК и ФП как наиболее частой причины назначения ОАК

Коморбидность ФП и ВМК необходимо рассматривать в двух аспектах: 1) ВМК, развившееся у пациента с ФП на фоне терапии ОАК, и 2) ФП, которая выявлена у пациента с ВМК и требует назначения антикоагулянтной терапии.

В связи с прогнозируемым увеличением встречаемости ФП в популяции можно предположить, что доля медикаментозно обусловленных ВМК будет расти [26]: уже в настоящее время около 15% ВМК развиваются на фоне приема ОАК, и в течение 2 лет ВМК возникают у 1,9% пациентов с кардиоэмболическим инсультом, принимающих ОАК [27]. Вместе с тем у 15% пациентов ФП диагностируется впервые после геморрагического инсульта [3], и у каждого 4-го пациента с ЦАА-ассоциированным ВМК имеется ФП [28]. Таким образом, ориентировочно у каждого 3-го пациента с ВМК врач столкнется со сложнейшей клинической дилеммой.

Прямые ОАК (ПОАК) по сравнению с варфарином продемонстрировали преимущество по безопасности в отношении развития геморрагического инсульта, поэтому значимая стратегия снижения риска возникновения ВМК заключается в переходе на ПОАК при отсутствии противопоказаний для их назначения [21].

Безопасность возобновления приема ОАК после ВМК

Алгоритмы оценки риска при возобновлении приема ОАК после кровотечений, в том числе ВМК, представлены в ряде документов [22, 29–31]. Однако в настоящее время мы не располагаем данными рандомизированных клинических исследований о назначении ОАК после ВМК, поэтому решение о возобновлении антикоагулянтной терапии индивидуально у каждого пациента. Время возобновления терапии ОАК варьируется от 6–8 дней [32, 33] до 4–8 нед с момента развития ВМК [29].

Опрос специалистов из США, Канады, Европы, Латинской Америки, России и других стран (n=228) показал, что частота возобновления ОАК после ВМК в реальной клинической практике составляет от 30% (при ЦАА) до 98% (при травматическом ВМК). Позднее назначение (>3 мес после ВМК) или отказ от ОАК характерны для больших (>30 см²), долевых гематом и повторного ВМК. Около 38% респондентов используют для принятия решения данные МРТ и 36% – результаты сосудистой визуализации [34].

Наблюдательные исследования, выполненные до 2014 г., демонстрировали противоречивые данные относительно безопасности возобновления приема ОАК [35–37]. В 2015 г. в немецком многоцентровом исследовании RETRACE впервые убедительно показано, что у пациентов, поступивших в стационар с ОАК-ассоциированным ВМК (n=719), возобновление терапии ОАК снижает частоту развития ишемического инсульта в течение года наблюдения на 8,8% (3,9% против 12,7%) без значимого повышения числа ВМК [38]. Более того, возобновление приема ОАК связано со значительным уменьшением смертности (8,3% против 30,7%). В тот же период опубликованы аналогичные данные анализа датского регистра (n=1752), который показал, что возобновление антикоагулянтной терапии после ОАК-спровоцированного ВМК сопряжено с 2-кратным снижением риска ишемического инсульта и системной эмболии по сравнению с отказом от лечения или назначением антиагрегантов

без различий по частоте ВМК в течение года наблюдения [39]. В дальнейшем представленные результаты воспроизведены и в других наблюдательных исследованиях [3, 40] и метаанализах [41–43].

При сопоставлении результатов независимых исследований годовая частота рецидивов ВМК у пациентов, не получающих ОАК, составляет от 0 до 8,6%, при приеме ОАК – 2,6–8,7% [3]. Одновременно риск ишемического инсульта после ВМК в первой группе пациентов равнялся 1,0–12,7%, а во второй – 0,8–5,6%. Таким образом, при формальном сопоставлении частоты ВМК при приеме ОАК (в среднем 4,5% в год) с частотой ишемического инсульта при отказе от них (в среднем 8,0% в год) абсолютное значение пользы ОАК достигает 3,5% в год [3].

С учетом возможной ошибки, связанной с селекцией пациентов, выполнен метаанализ индивидуальных данных (n=1012), включавший только больных с ФП и ВМК, который подтвердил пользу назначения ОАК [44]. Кроме того, авторы показали, что возобновление приема ОАК в 4 раза повышает шанс благоприятного функционального исхода через год наблюдения. Безопасность возобновления ОАК, вероятно, сохраняется и у пациентов пожилого возраста [45].

Различия в риске развития ВМК у пациентов, принимающих варфарин и ПОАК

Известно, что ВМК, ассоциированное с приемом антикоагулянтов, развивается у 0,3–3,7% пациентов в год на фоне терапии варфарином и у 0,2–0,5% при лечении ПОАК. Варфарин вызывает 9–14% всех случаев внутримозговых кровоизлияний и более чем в 10 раз повышает риск развития геморрагического инсульта. Прием ПОАК в 2 раза уменьшает риск ВМК по сравнению с использованием варфарина [26, 46]. Сохраняется ли данное преимущество, если пациент перенес ВМК?

Несмотря на очевидные выгоды приема ПОАК, данные об особенностях его возобновления или назначения после ВМК отсутствуют. Анализ датских национальных регистров, включивший 622 пациента с ФП, перенесших ВМК, показал, что годовой риск ишемического и геморрагического инсульта для групп варфарина и ПОАК составляет 7,9% против 4,0% и 7,0% против 5,1% соответственно, что указывает на приоритет ПОАК у данной группы больных [47].

В то же время известно, что в случае развития геморрагического осложнения дальнейший клинический сценарий единообразен и не зависит от типа ОАК [46]. Поскольку убедительных различий в терапии антагонистами витамина К и ПОАК после ВМК не выявлено, основным аргументом при выборе ОАК служит наличие нейтрализующего агента. В настоящее время активно исследуются субстанции антидотов [48]. К основным представителям антидотов ПОАК относятся идаруцизумаб, андексанет альфа и цирапарантаг (арипазин). Идаруцизумаб – пролекарство, фрагмент моноклональных антител человека, специфически связывающихся с дабигатраном и нейтрализующих его действие [49]. Андексанет альфа представляет собой рекомбинантную форму фактора Ха, нейтрализующую действие ингибиторов фактора Ха (ривароксабана, аписабана, эдоксабана). Применительно к гепарину и всем ОАК, за исключением варфарина, может быть использован цирапарантаг. Также в рамках мероприя-

тий по нормализации гемостаза при развитии жизнеугрожающих кровотечений обсуждается применение концентрата протромбинового комплекса [22, 31, 50]. В настоящее время среди специфических реверсивных агентов ПОАК в России зарегистрирован только идаруцизумаб.

Сроки начала/возобновления приема ОАК после ВМК

В одноцентровом наблюдательном исследовании (n=236) Y. Sakamoto и соавт. [51] установили безопасность назначения ОАК (n=41) пациентам с ФП (81%) или тромбозом глубоких вен в среднем через 7 дней после первичного ВМК. За время стационарного лечения (в среднем 21 день) ни у одного пациента не зафиксировано увеличения размера гематомы или рецидива ВМК. Почти все пациенты перенесли ВМК впервые, долевая гематома наблюдалась у каждого 4-го, долевые ЦМК – у 56%, вероятная ЦАА – у 12% [51]. Отсутствие единого подхода к вопросу о сроках возобновления антикоагулянтной терапии демонстрирует исследование Y. Kato и соавт. [52], в котором терапия ПОАК была вновь назначена каждому 2-му пациенту с ФП в среднем через 11 дней.

Анализ данных шведского регистра (n=2619) показал, что оптимальный временной интервал для возобновления приема ОАК составляет 7–8 нед [53], однако в наблюдательных исследованиях этот срок составил в среднем 4–6 нед. Таким образом, эксперты рекомендуют возобновлять/назначать терапию ОАК в период 4–8 нед в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. Внутри данного интервала более раннее назначение целесообразно при значительном преобладании тромбоземболического риска над риском повторного кровотечения: механический протез в сочетании с ФП или перенесенным ишемическим инсуль-

том; шаровидный или дисковидный клапанный протез; ФП при значении CHA₂DS₂-VASc ≥6 баллов; риск развития ишемического инсульта ≥10% в год; ревматический митральный стеноз; венозная тромбоземболическая болезнь <3 мес назад; анамнез неспровоцированной венозной тромбоземболии; активный рак с анамнезом венозного тромбоза; предшествующая тромбоземболия при отмене ОАК; тромбоз левых камер сердца; искусственный левый желудочек [30] (рис. 2). Также, по мнению экспертов, отказ от приема ОАК возможен при наличии признаков тяжелого или геморрагического эндофенотипа ЦАА (>10–20 ЦМК, диссеминированный/мультифокальный КПС) [54].

Возобновление терапии ОАК у пациентов с протезированными клапанами

Особая ситуация, сопряженная с максимально высоким тромбоземболическим риском и требующая скорейшего возобновления терапии варфарином, складывается при наличии механического протеза клапана. Механический протез митрального клапана ассоциирован с 5-кратным повышением риска тромбоза клапана и в 1,5 раза более высоким риском тромбоземболических событий [32].

В положении Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology, ESC) 2017 г. указано, что системная антикоагуляция с применением гепаринов может быть начата через 3 дня с переходом на антагонист витамина К (АВК) на 7-й день [33]. В исследовании RETRACE I & II участвовали 137 пациентов с ВМК и механическим протезом клапана. Возобновление терапии антикоагулянтом (гепарин или АВК) как таковое ассоциировано с 10-кратным увеличением риска интра- и экстрацеребральных кровоизлияний, однако назначение препаратов по прошествии 2 нед может быть

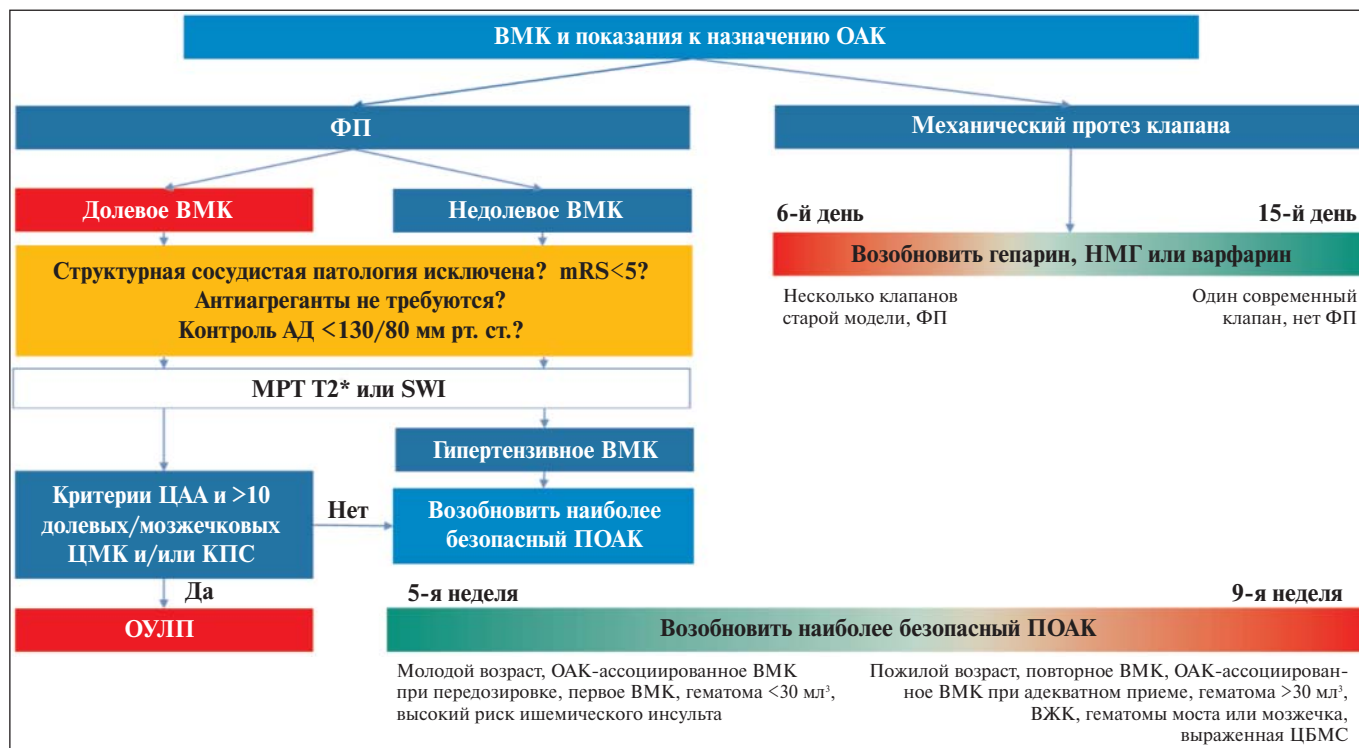


Рис. 2. Алгоритм принятия решения о назначении/рестарте терапии ОАК после ВМК. mRS – модифицированная шкала Рэнкина; ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

безопасно. У пациентов с высоким риском возобновление лечения может быть рассмотрено через 1 нед [55]. Также у пациентов с протезированными клапанами сердца при оценке ишемического риска и определении срока возобновления антикоагулянтной терапии следует использовать данные о целевом МНО, представленные в рекомендациях ESC/EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) 2017 г. по лечению клапанной болезни сердца [56].

ОУЛП как альтернатива ОАК

ОУЛП при помощи устройства WATCHMAN одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП, нуждающихся в приеме ОАК, но имеющих обоснованные противопоказания для длительной терапии [57]. Существующие данные свидетельствуют о том, что эта процедура не уступает варфарину в отношении профилактики развития инсульта, системной эмболии и сердечно-сосудистой смерти, хотя и сопряжена с периоперационными осложнениями. Согласно европейским рекомендациям по ведению пациентов с ФП, ОУЛП может быть рассмотрена для профилактики инсульта у пациентов с ФП при наличии противопоказаний для длительной терапии антикоагулянтами [29, 33].

Алгоритм принятия решения

Отсутствие данных рандомизированных клинических исследований не позволяет сформулировать четкие

рекомендации по назначению/возобновлению приема ОАК после ВМК. С практической точки зрения важно решить три задачи: 1) определить соотношение индивидуального тромбоэмболического и геморрагического риска у пациента; 2) выбрать оптимальный ОАК и время его назначения; 3) добиться максимального контроля факторов, дополнительно повышающих геморрагический риск [54]. Обобщив результаты рассмотренных исследований, мы сформулировали алгоритм принятия решения о назначении/возобновлении терапии ОАК после ВМК (см. рис. 2).

Заключение. ВМК – жизнеугрожающее кровотечение в критически важный орган, которое в остром периоде требует незамедлительной отмены всей антитромботической терапии. В течение последнего десятилетия накоплены данные о безопасности и эффективности терапии ОАК у ряда пациентов после ВМК с высоким тромбоэмболическим риском, сформировано представление о нейровизуализационных маркерах высокого риска рецидива ВМК и сравнительной характеристике ОАК. Также в нашей стране стали доступными для применения в клинической практике специфический антидот дабигатрана – идаруцизумаб и выполнение пациентам ОУЛП в ведущих центрах. Систематизация информации и использование алгоритма позволят команде специалистов принять взвешенное решение об антикоагулянтной терапии в одной из наиболее сложных клинических ситуаций, лежащей на стыке неврологии и кардиологии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, Anderson CS. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *Lancet*. 2018 Oct 6;392(10154):1257-68. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31878-6.
- 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. Epub 2017 Jan 31.
- Kuramatsu JB, Huttner HB. Management of oral anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2019 Apr;14(3):238-46. doi: 10.1177/1747493019828555. Epub 2019 Feb 14.
- Purrucker JC, Steiner T. Atypical intracerebral hemorrhage-etiology and acute management. *JAMA*. 2013 Sep 25;310(12):1248-55. doi: 10.1001/jama.2013.278018.
- Кулеш АА. Современные подходы к диагностике при внутримозговом кровоизлиянии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(2):4-11. [Kulesh AA. Current approaches to diagnosing in intracerebral hemorrhage. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):4-11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-4-11
- Hostettler IC, Seiffge DJ, Werring DJ. Intracerebral hemorrhage: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2019 Jul;19(7):679-94. doi: 10.1080/14737175.2019.1623671. Epub 2019 Jun 12.
- Roh D, Sun CH, Schmidt JM, et al. Primary Intracerebral Hemorrhage: A Closer Look at Hypertension and Cerebral Amyloid Angiopathy. *Neurocrit Care*. 2018 Aug;29(1):77-83. doi: 10.1007/s12028-018-0514-z.
- Guidoux C, Hauw JJ, Klein IF, et al. Amyloid Angiopathy in Brain Hemorrhage: A Postmortem Neuropathological Magnetic Resonance Imaging Study. *Cerebrovasc Dis*. 2018;45(3-4):124-31. doi: 10.1159/000486554. Epub 2018 Mar 20.
- Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Reijmer YD, et al. Total Magnetic Resonance Imaging Burden of Small Vessel Disease in Cerebral Amyloid Angiopathy: An Imaging-Pathologic Study of Concept Validation. *JAMA Neurol*. 2016 Aug 1;73(8):994-1001. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0832.
- Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, et al. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. *Lancet Neurol*. 2018 Mar;17(3):232-40. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30006-1. Epub 2018 Jan 10.
- Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Геморрагические проявления церебральной амилоидной ангиопатии – от патогенеза к клиническому значению. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):4-11. [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Hemorrhagic manifestations of cerebral amyloid angiopathy: from pathogenesis to clinical significance. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):4-11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-4-11
- Новосадова ОА, Григорьева ВН. Церебральная амилоидная ангиопатия и гипертензивная церебральная микроангиопатия. Дифференциальный диагноз. Неврологический вестник. 2019;51(2):72-9. [Novosadova OA, Grigor'eva VN. Cerebral amyloid angiopathy and hypertensive cerebral microangiopathy. Differential diagnosis. *Nevrologicheskii vestnik*. 2019;51(2):72-9. (In Russ.)].
- Tsai HH, Pasi M, Tsai LK, et al. Superficial Cerebellar Microbleeds and Cerebral Amyloid Angiopathy: A Magnetic Resonance Imaging/Positron Emission Tomography Study. *Stroke*. 2020 Jan;51(1):202-208. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026235. Epub 2019 Nov 15.
- Biffi A, Anderson CD, Battey TW, et al. Association between blood pressure control and risk of recurrent intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2015 Sep 1;314(9):904-12. doi: 10.1001/jama.2015.10082.

15. Charidimou A, Imaizumi T, Moulin S, et al. Brain hemorrhage recurrence, small vessel disease type, and cerebral microbleeds: a meta-analysis. *Neurology*. 2017 Aug 22;89(8):820-29. doi: 10.1212/WNL.0000000000004259. Epub 2017 Jul 26.
16. Casolla B, Moulin S, Kyheng M, et al. Five-Year Risk of Major Ischemic and Hemorrhagic Events After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2019 May;50(5):1100-07. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024449.
17. Petrault M, Casolla B, Ouk T, et al. Cerebral microbleeds: Beyond the microscope. *Int J Stroke*. 2019 Jul;14(5):468-475. doi: 10.1177/1747493019830594. Epub 2019 Feb 12.
18. Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain*. 2015 Aug;138(Pt 8):2126-39. doi: 10.1093/brain/awv162. Epub 2015 Jun 26.
19. Charidimou A, Boulouis G, Roongpiboonsopit D, et al. Cortical superficial siderosis and recurrent intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy: Large prospective cohort and preliminary meta-analysis. *Int J Stroke*. 2019 Oct;14(7):723-733. doi: 10.1177/1747493019830065. Epub 2019 Feb 20.
20. Charidimou A, Zonneveld HI, Shams S, et al. APOE and cortical superficial siderosis in CAA: Meta-analysis and potential mechanisms. *Neurology*. 2019 Jul 23;93(4):e358-e371. doi: 10.1212/WNL.0000000000007818. Epub 2019 Jun 26.
21. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Российский кардиологический журнал. 2017;(7):7-86. [ESC Guidelines for the treatment of patients with atrial fibrillation developed in conjunction with EACTS. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2017;(7):7-86. (In Russ.)].
22. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21; 39(16):1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
23. Резолюция евразийской ассоциации терапевтов. Алгоритм оценки и модификации факторов риска небольших кровоточений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих терапию ПОАК. 2019. [Resolution of the Eurasian Association of therapists. Algorithm for evaluating and modifying risk factors for small bleeding in patients with atrial fibrillation receiving POAC therapy. 2019. (In Russ.)].
24. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, et al; CROMIS-2 Collaborators. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2018 Jun;17(6):539-47. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30145-5. Epub 2018 May 16.
25. Hilkens NA, Algra A, Greving JP. Predicting major bleeding in ischemic stroke patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2017 Nov;48(11):3142-44. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019183. Epub 2017 Sep 20.
26. Steiner T, Weitz JI, Veltkamp R. Anticoagulant-Associated Intracranial Hemorrhage in the Era of Reversal Agents. *Stroke*. 2017 May;48(5):1432-1437. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013343. Epub 2017 Apr 11.
27. Marti-Fabregas J, Medrano-Martorell S, Merino E, et al. MRI predicts intracranial hemorrhage in patients who receive long-term oral anticoagulation. *Neurology*. 2019 May 21;92(21):e2432-e2443. doi: 10.1212/WNL.0000000000007532. Epub 2019 Apr 19.
28. Kaiser J, Schebesch KM, Brawanski A, et al. Long-Term Follow-Up of Cerebral Amyloid Angiopathy-Associated Intracranial Hemorrhage Reveals a High Prevalence of Atrial Fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Nov;28(11):104342. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104342. Epub 2019 Sep 11.
29. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016 Nov;18(11):1609-78. Epub 2016 Aug 27.
30. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec 19; 70(24):3042-3067. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1085. Epub 2017 Dec 1.
31. Niessner A, Tamargo J, Morais J, et al. Reversal strategies for no-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a critical appraisal of available evidence and recommendations for clinical management – a joint position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2017 Jun 7; 38(22):1710-1716. doi: 10.1093/eurheartj/ehv676.
32. Labaf A, Grzymala-Lubanski B, Stagmo M, et al. Thromboembolism, major bleeding and mortality in patients with mechanical heart valves – a population-based cohort study. *Thromb Res*. 2014 Aug;134(2):354-9. doi: 10.1016/j.thromres.2014.06.007. Epub 2014 Jun 12.
33. Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, et al. 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):1455-1462. doi: 10.1093/eurheartj/ehw454.
34. Xu Y, Shoamaneh A, Schulman S, et al. Oral anticoagulant reinitiation following intracerebral hemorrhage in non-valvular atrial fibrillation: Global survey of the practices of neurologists, neurosurgeons and thrombosis experts. *PLoS One*. 2018 Jan 25;13(1):e0191137. doi: 10.1371/journal.pone.0191137. eCollection 2018.
35. 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.
36. 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.
37. Yung D, Kapral MK, Aslani 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.
38. 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.
39. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, et al. Restarting anticoagulant treatment after intracranial hemorrhage 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.
40. Poli L, Grassi M, Zedde M, et al. Anticoagulants Resumption after Warfarin-Related Intracerebral Haemorrhage: The Multicenter Study on Cerebral Hemorrhage in Italy (MUCH-Italy). *Thromb Haemost*. 2018;118(3):572-80.
41. Chai-Adisaksopha C, Iorio A, Hillis C, et al. Warfarin resumption following anticoagulant-associated intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2017 Dec;160:97-104. doi: 10.1016/j.thromres.2017.11.001. Epub 2017 Nov 11.
42. Zhou Z, Yu J, Carcel C, et al. Resuming anticoagulants after anticoagulation-associated intracranial haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018 May 14; 8(5):e019672. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019672.
43. Murthy SB, Gupta A, Merkle AE, et al. Restarting anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2017 Jun;48(6):1594-1600. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016327. Epub 2017 Apr 17.
44. Biffi A, Kuramatsu JB, Leasure A, et al. Oral anticoagulation and functional outcome after intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2017;82:755-65.
45. Perreault S, Cote R, White-Guay B, et al. Anticoagulants in Older Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation after Intracranial Hemorrhage. *J Stroke*. 2019 May;21(2):195-206. doi: 10.5853/jos.2018.02243. Epub 2019 May 31.
46. Янишевский СН. Внутрочерепажные кро-

- вотечения у пациентов, принимающих оральные антикоагулянты. Современные возможности терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):82-8. [Yanishevskii SN. Intracranial hemorrhage in patients taking oral anticoagulants. Current possibilities for therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):82-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-82-88
47. Nielsen PB, Skjødth F, Sjøgaard M, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2019 Apr;50(4):939-46. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023797.
48. Сумароков АБ, Бурычкова ЛИ, Ломакин НВ. Специфические антитоты для прямых оральных антикоагулянтов при угрожающих жизни кровотечениях. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(6):944-50. [Sumarokov AB, Buryachkovskaya LI, Lomakin NV. Specific antidotes for direct oral anticoagulants for life-threatening bleeding. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2018;14(6):944-50. (In Russ.)].
49. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarubicizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):431-441. doi: 10.1056/NEJMoa1707278. Epub 2017 Jul 11.
50. Домашенко МА. Геморрагический инсульт и оральные антикоагулянты: что делать? *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(1):61-70. [Domashenko MA. Hemorrhagic stroke and oral anticoagulants: What is to be done? *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(1):61-70. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-61-70
51. Sakamoto Y, Nito C, Nishiyama Y, et al. Safety of Anticoagulant Therapy Including Direct Oral Anticoagulants in Patients With Acute Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Circ J*. 2019 Jan 25;83(2):441-6. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0938. Epub 2018 Dec 27.
52. Kato Y, Hayashi T, Suzuki K, et al. Resumption of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Acute Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Oct;28(10):104292. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.07.008. Epub 2019 Jul 30.
53. Pennlert J, Overholser R, Asplund K, et al. Optimal timing of anticoagulant treatment after intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2017 Feb;48(2):314-20. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014643. Epub 2016 Dec 20.
54. Li YG, Lip GYH. Anticoagulation Resumption After Intracerebral Hemorrhage. Review. *Curr Atheroscler Rep*. 2018 May 21;20(7):32. doi: 10.1007/s11883-018-0733-y.
55. Kuramatsu JB, Sembill JA, Gerner ST, et al. Management of therapeutic anticoagulation in patients with intracerebral haemorrhage and mechanical heart valves. *Eur Heart J*. 2018 May 14;39(19):1709-23. doi: 10.1093/eurheartj/ehy056.
56. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38(36):2739-91. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391.
57. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2019 Jul 9;140(2):e125-e151. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665. Epub 2019 Jan 28.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.04.2020/29.04.2020/10.05.2020

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.

Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>

Сыромятникова Л.И. <https://orcid.org/0000-0002-8305-1115>