

# **Антикоагулянтная терапия при внутричерепных кровоизлияниях. За и против.**

Балданова Е.А.

Врач анестезиолог-реаниматолог ОРИТ №4

ГАУЗ РКБ им. Н.А. Семашко

---



Ассоциация флебологов России  
Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России  
Всероссийское общество хирургов  
Российское научное медицинское общество терапевтов  
Общество специалистов по неотложной кардиологии

Утверждено совещанием экспертов

20.05.2015, Москва

## РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ (ВТЭО)

### Координаторы проекта

Академик РАН Л.А. Бокерия  
Академик РАН И.И. Затевахин  
Академик РАН А.И. Кириенко

### Эксперты, участвовавшие в разработке клинических рекомендаций

А.В. Андрияшкин  
В.В. Андрияшкин  
Г.П. Арутюнов  
В.Е. Барinov  
В.О. Бицадзе  
М.К. Бодяхов  
А.Н. Бритов  
А.В. Бугенко  
Т.В. Вавилова  
Н.А. Воробьева  
Ю.Э. Восканян  
А.В. Гавриленко  
Г.М. Галстян  
Б.Р. Гельфанд  
М.Ю. Гиляров  
Г.Ш. Голубев  
М.Н. Замитин  
И.А. Золотухин  
Ж.Д. Кобалава  
И.И. Кательницкий  
С.С. Копёнкин  
М.Р. Кузнецов  
С.Г. Леонтьев  
К.В. Лобастов  
А.Ю. Лубнин  
А.Д. Макасария  
В.С. Моисеев  
А.П. Момот

Е.В. Острикова  
Е.П. Панченко  
С.Н. Переходов  
М.А. Пирадов  
И.В. Поддубная  
А.В. Покровский  
Д.Н. Проценко  
М.И. Прудков  
С.И. Прыдко  
А.В. Пырегов  
Т.М. Решетняк  
Ю.В. Рябинкина  
С.В. Сапелкин  
М.Н. Семёнова  
С.В. Смирнов  
В.А. Соколов  
Л.В. Стаховская  
Ю.М. Стойко  
В.А. Сулимов  
Г.Т. Сухих  
С.Н. Терещенко  
А.А. Фокин  
М.В. Хруслов  
А.И. Шевела  
А.И. Шиманко  
А.М. Шулушко  
И.С. Явлов  
Д.И. Яхонтов



Гепарин

- С осторожностью

Клексан

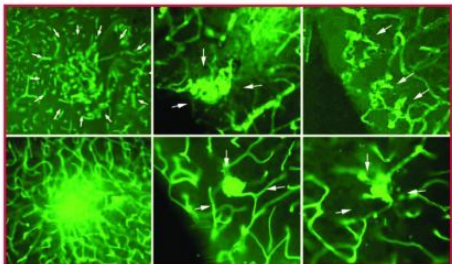
Противопоказан при ВЧК

Варфарин

Противопоказан при ВЧК







Выпуск 1'2007

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛИНИКА**

■ Белочная терапия гемодилизом снижает риск развития сосудистой деменции у больных с умеренной артериальной и впервые развившемся инсультом или транзиторной ишемической атакой

**ПАТОГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИКА**

■ Функциональный объем гемисферы связан с объемом гипертензивности белого вещества. Материалы Nathan Mahajan Study

**ЛЕЧЕНИЕ, РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРОФИЛАКТИКА**

■ Частота рецидивов инсульта на фоне лечения пазитивного ингибитора плазмина при острой и хронической гипертензии

■ Функциональное восстановление абдоминального и висцерального вентрилов в послеинфарктном состоянии у пациентов с длительной, хронической коронарной ангиопатией и стенокардией: алгоритм по доказательным данным клинических исследований при острой окклюзии сосудов вертебрально-базиллярной системы. Результаты многоцентрового исследования FAST (Fast Recovery and Prevention of Absorbable in acute myocardial Stroke Treatment)

■ Что нового в реабилитации инсульта? Назад к фундаментальным вопросам

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ**

■ Нейрогенез в стареющей гиппокампе после инсульта

**МНЕНИЯ, ВЗГЛЯДЫ, ОБСУЖДЕНИЯ**

■ Лечение преинфарктного инсульта  
■ Вторичная профилактика инсульта  
■ Разработка и внедрение новых методов лечения инсульта

■ Новый способ, посвященный терапии при инсульте (STAR)

**ОБОЗРЫВ ЛЕЧЕНИЙ**

■ Применение гемостатического подхода при ишемическом инсульте  
■ Существует ли генетическая предрасположенность к развитию спонтанно-мелкого артериального инфаркта?

**БИБЛИОТЕКА КОХРЕЙНА**

■ Систематический обзор рандомизированных контролируемых испытаний, посвященных сравнительному исследованию результатов ангиопластики с использованием перорального средства для при коронарной эндоваскулярной терапии  
■ Применение антагонистов кальция при анатомически сложном коронарном кровообращении  
■ Подходящие устройства для предотвращения и лечения подвывиха плечевого сустава после инсульта

## Restarting Anticoagulant Therapy After Intracranial Hemorrhage A Systematic Review and Meta-Analysis

Santosh B. Murthy, MD, MPH; Ajay Gupta, MD; Alexander E. Merkler, MD; Babak B. Navi, MD, MS; Pitchai Mandava, MD, PhD, MSEE; Costantino Iadecola, MD; Kevin N. Sheth, MD; Daniel F. Hanley, MD; Wendy C. Ziai, MD, MPH; Hooman Kamel, MD

**Background and Purpose**—The safety and efficacy of restarting anticoagulation therapy after intracranial hemorrhage (ICH) remain unclear. We performed a systematic review and meta-analysis to summarize the associations of anticoagulation resumption with the subsequent risk of ICH recurrence and thromboembolism.

**Methods**—We searched published medical literature to identify cohort studies involving adults with anticoagulation-associated ICH. Our predictor variable was resumption of anticoagulation. Outcome measures were thromboembolic events (stroke and myocardial infarction) and recurrence of ICH. After assessing study heterogeneity and publication bias, we performed a meta-analysis using random-effects models to assess the strength of association between anticoagulation resumption and our outcomes.

**Results**—Eight studies were eligible for inclusion in the meta-analysis, with 5306 ICH patients. Almost all studies evaluated anticoagulation with vitamin K antagonists. Reinitiation of anticoagulation was associated with a significantly lower risk of thromboembolic complications (pooled relative risk, 0.34; 95% confidence interval, 0.25–0.45;  $I^2=5.12$ ,  $P$  for heterogeneity=0.28). There was no evidence of increased risk of recurrent ICH after reinstatement of anticoagulation therapy, although there was significant heterogeneity among included studies (pooled relative risk, 1.01; 95% confidence interval, 0.58–1.77;  $I^2=24.68$ ,  $P$  for heterogeneity <0.001). No significant publication bias was detected in our analyses.

**Conclusions**—In observational studies, reinitiation of anticoagulation after ICH was associated with a lower risk of thromboembolic complications and a similar risk of ICH recurrence. Randomized clinical trials are needed to determine the true risk-benefit profile of anticoagulation resumption after ICH. (*Stroke*. 2017;48:1594-1600. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.016327.)

**Key Words:** anticoagulation ■ atrial fibrillation ■ myocardial infarction ■ stroke ■ thromboembolism

Atrial fibrillation increases the risk of stroke 3- to 5-fold and is implicated in about 15% of all strokes every year.<sup>1</sup> Anticoagulation therapy has been proven to be efficacious in reducing incident stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation<sup>2</sup> and mechanical heart valves.<sup>3</sup> However, the benefits of anticoagulation must be carefully weighed against the increased risk of intracranial hemorrhage (ICH) faced by patients receiving anticoagulation therapy.<sup>4,5</sup> Hence, resumption of anticoagulation after ICH poses a clinical conundrum. The absence of evidence-based guidelines to address this issue has led to wide variations in restarting

anticoagulation after ICH. Premature reinstatement of anticoagulation could potentially increase recurrent ICH risk, whereas an unnecessary delay in restarting anticoagulation could considerably increase a patient's thromboembolic risk. Furthermore, there is also no consensus on the timing of reinstatement of these medications.<sup>6</sup> Individual studies in the literature have attempted to address this clinical challenge and have been unable to provide clear guidance on this issue because of small sample sizes and conflicting results. We performed a meta-analysis of available studies to evaluate the safety and efficacy of reinitiation of anticoagulant therapy after ICH.

Received December 9, 2016; final revision received February 27, 2017; accepted March 13, 2017.  
From the Department of Neurology (S.B.M., A.E.M., B.B.N., C.I., H.K.), Clinical and Translational Neuroscience Unit, Feil Family Brain and Mind Research Institute (S.B.M., A.G., A.E.M., B.B.N., C.I., H.K.), and Department of Radiology (A.G.), Weill Cornell Medicine, New York, NY; Stroke Outcomes Laboratory, Department of Neurology, Baylor College of Medicine and the Michael E. DeBakey VA Medical Center, Houston, TX (P.M.); Division of Neurocritical Care and Emergency Neurology, Department of Neurology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT (K.N.S.); Division of Brain Injury Outcomes (D.F.H.), and Division of Neurosciences Critical Care, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD (W.C.Z.).

Guest Editor for this article was Kazunori Toyoda, MD, PhD, FAHA.  
The online-only Data Supplement is available with this article at <http://stroke.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/STROKEAHA.116.016327/-/DC1>.

Correspondence to: Santosh B. Murthy, MD, MPH, 525 E 68th St, Room 1610, New York, NY 10065. E-mail [sam2900@med.cornell.edu](mailto:sam2900@med.cornell.edu)  
© 2017 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.016327

- исследования с нетравматическим ВЧК в качестве критериев первичного включения;
- исследования с документально подтвержденными результатами ишемического инсульта, инфаркта миокарда и рецидива ВЧК в последующий период;
- исследования с четкой документацией о возобновлении антикоагулянтной терапии;
- взрослые пациенты  $\geq 18$  лет;
- размер выборки  $\geq 10$  пациентов.

# Критерии включения

---



**Table 1. Overview of the Characteristics of Studies Included in the Meta-Analysis**

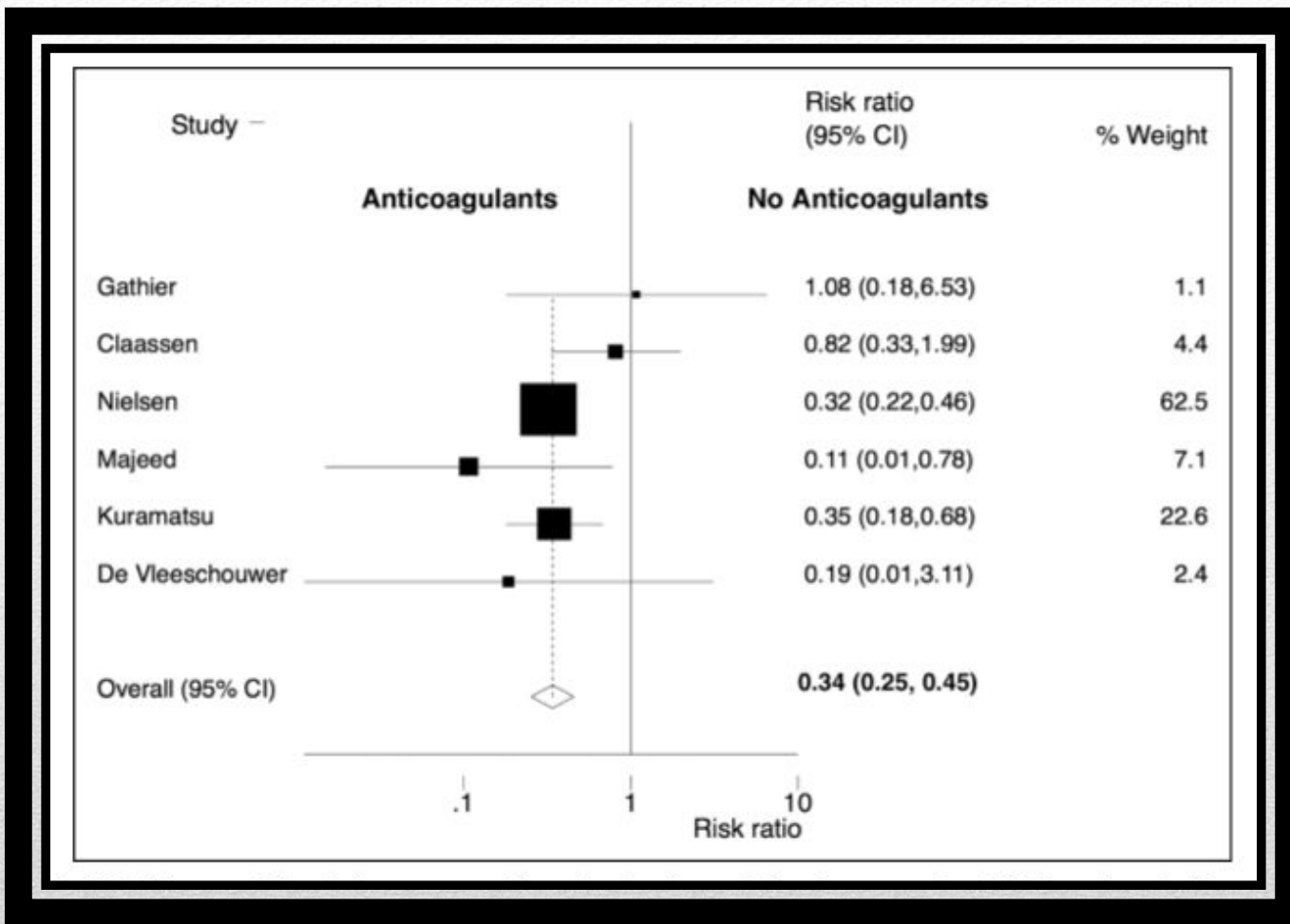
Study	Country	Design	Major Inclusion Criteria	No. of Subjects	Mean/Median Follow-Up, mo	Outcomes
De Vleeschouwer et al <sup>17</sup>	Belgium	Retrospective cohort	Patients with all subtypes of ICH—intraparenchymal, subdural, and subarachnoid hemorrhages	108	12	Recurrent ICH; thromboembolic events; functional outcome
Claassen et al <sup>18</sup>	United States	Retrospective cohort	Patients with radiologically documented warfarin-associated intraparenchymal hemorrhage, INR $\geq 1.5$ , discharge data	48	43	Recurrent ICH; thromboembolic events
Majeed et al <sup>20</sup>	Sweden and Canada	Retrospective cohort	Patients with any warfarin-associated ICH, data from 3 tertiary care hospitals	234	34	Recurrent ICH; thromboembolic events
Yung et al <sup>19</sup>	Canada	Retrospective cohort	Patients with intraparenchymal or subarachnoid hemorrhages, documented warfarin use, excluded trauma/tumors/surgical interventions	284	12	Primary—all-cause mortality, recurrence or expansion of intracranial bleeding. Secondary—composite of death, bleeding, or thrombotic complications
Gathier et al <sup>12</sup>	the Netherlands	Retrospective cohort	Patients with radiologically documented AC-related intraparenchymal hemorrhage, INR $\geq 1.1$ , discharge data	38	42	Primary—fatal or nonfatal radiologically confirmed cerebral infarction and recurrent ICH; Secondary—other thrombotic sequelae
Nielsen et al <sup>16</sup>	Denmark	Retrospective cohort	Patients with nonvalvular atrial fibrillation only, any new incident ICH, AC treatment within 6 mo of ICH	1752	12	Recurrent ICH; thromboembolic events
Kuramatsu et al <sup>11</sup>	Germany	Retrospective cohort	Patients with warfarin-associated intraparenchymal hemorrhage and INR $\geq 1.5$	853	12	Primary—frequency of hematoma enlargement; Secondary—thromboembolic events, recurrent ICH, functional outcomes
Ottosen et al <sup>15</sup>	Denmark	Retrospective cohort	Patients $\geq 18$ y, with first-time acute spontaneous ICH, and surviving the first 30 d	2978	27.6	All-cause mortality, thromboembolic events, major bleeding, recurrent ICH

AC indicates anticoagulation; ICH, intracranial hemorrhage; and INR, international normalized ratio.



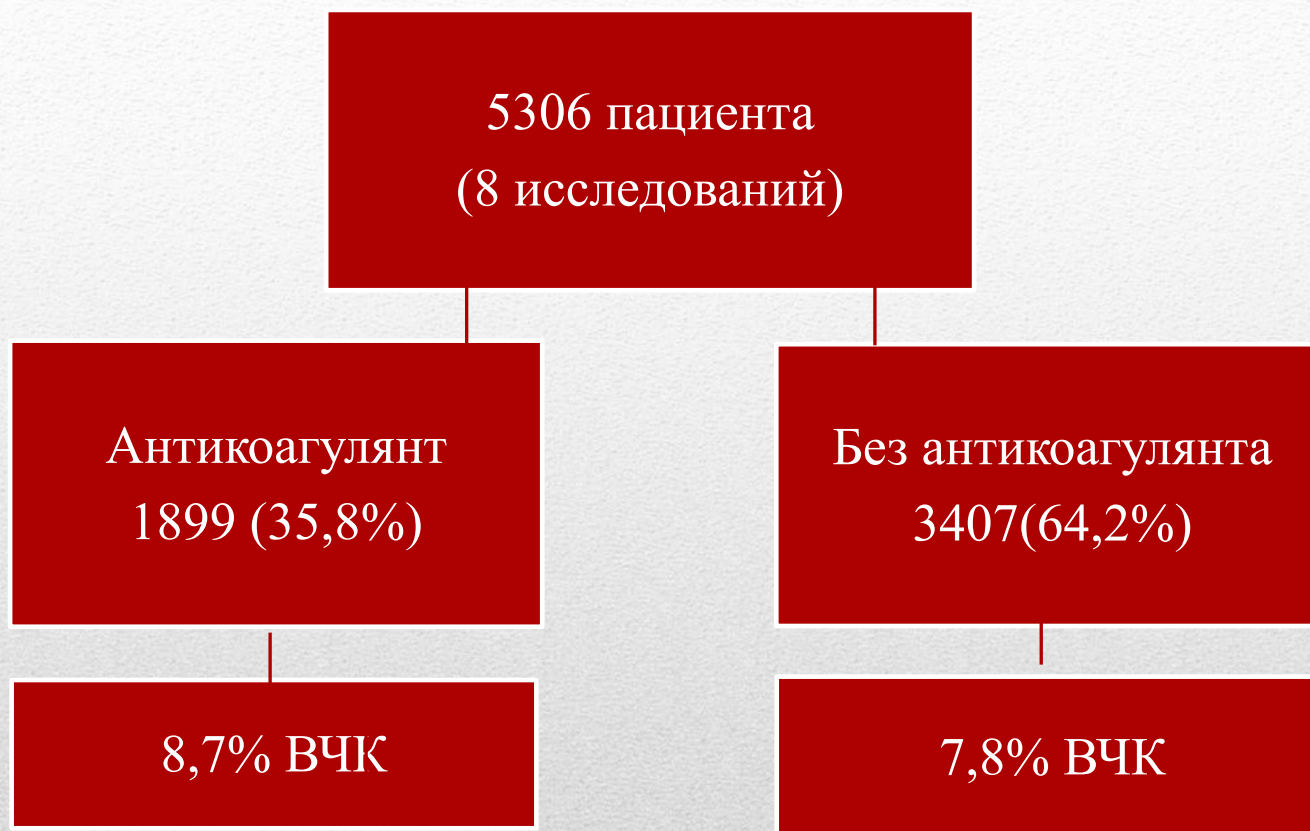


**Взаимосвязь между антикоагулянтной терапией и  
тромбоэмболическими осложнениями**

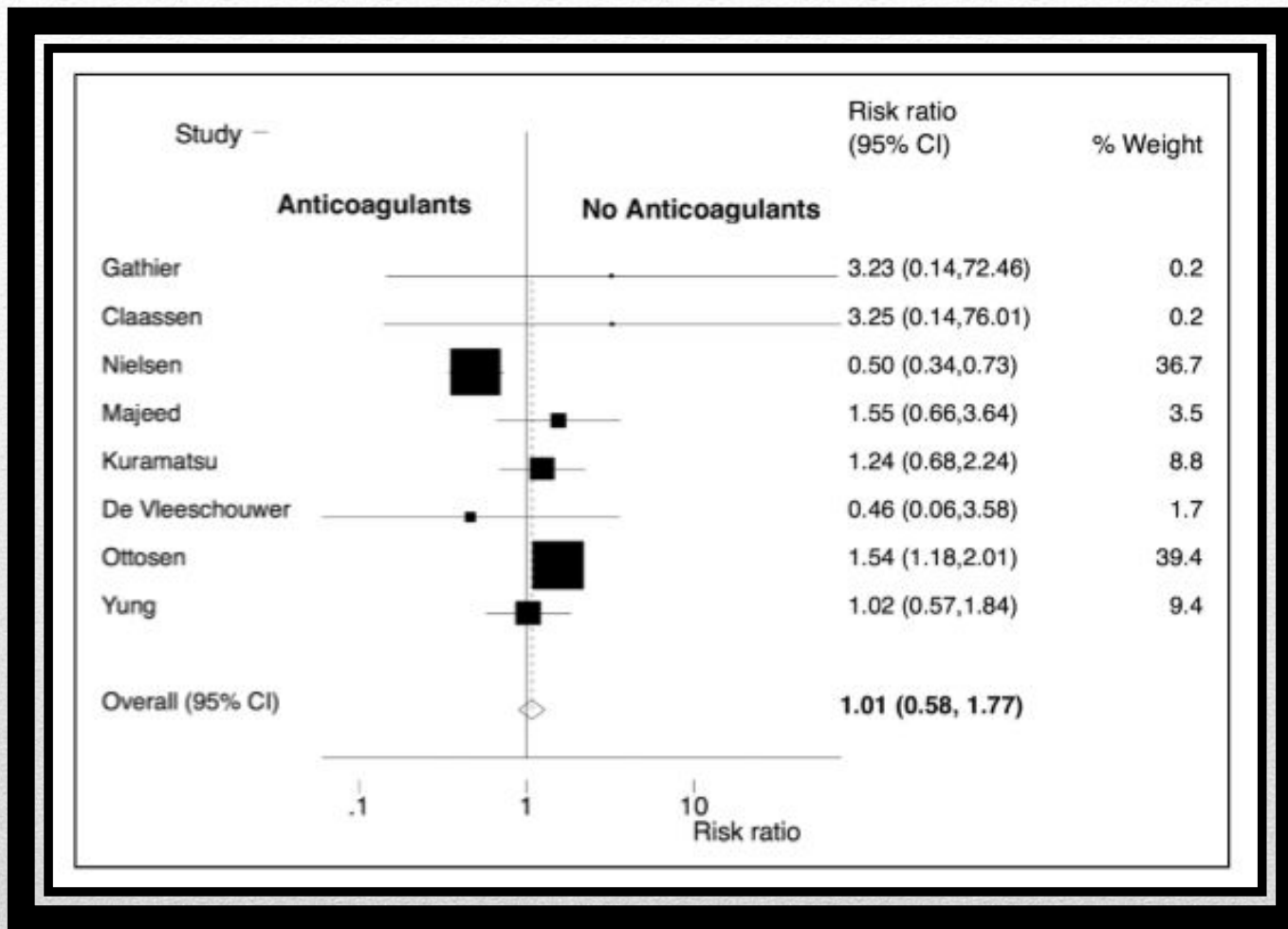


**Взаимосвязь между антикоагулянтной терапией и тромбозмболическими осложнениями**





**Взаимосвязь между антикоагулянтной терапией и рецидивом внутричерепного кровоизлияния**



**Взаимосвязь между антикоагулянтной терапией и рецидивом внутричерепного кровоизлияния**



- Учитывая более высокий риск развития ТЭО, чем рецидива внутричерепного кровоизлияния ранее назначение антикоагулянтов является необходимым и безопасным.
- Сроки – 2-7 суток, с учетом индивидуального риска ТЭО и вида ВЧК.
- Необходимо проведение Российского рандомизированного исследования для выработки однозначных практических рекомендаций.
- Приоритет за пероральными препаратами антагониста витамина К

# Выводы

---