МАТЕРИАЛЫ ВЫПУСКА «ЯКУТСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА»

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

С.А. Чугунова, Т.Я. Николаева, Т.С. Егорова

ХАРАКТЕРИСТИКА ВНУТРИМОЗГОВЫХ ГЕМАТОМ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИЕЙ

УДК 616.831

Проведено исследование с целью установления особенностей локализации внутримозговых гематом, ассоциированных с приемом антикоагулянтной терапии, в группах больных с варфарин-ассоциированными и спонтанными гипертензивными внутримозговыми гематомами. Установлено, что варфарин-ассоциированные гематомы характеризуются более частой локализацией в мозжечке в сравнении с гипертензивными внутримозговыми гематомами.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, внутримозговые гематомы, антикоагулянтная терапия, варфарин.

This study was provided to characterize the localization of intracerebral hematomas, associated with anticoagulant therapy, in patients with warfarin-associated and spontaneous hypertensive intracerebral hematomas. It is found that warfarin-associated hematoma is characterized by a common site in the cerebellum compared with hypertensive intracerebral hematomas.

Keywords: hemorrhagic stroke, intracerebral hematoma, anticoagulation therapy, warfarin.

Введение. В последнее время большую актуальность приобретает проблема геморрагического инсульта (ГИ), обусловленного состояниями изменения свертывающей системы крови на фоне постоянного приема антитромботической терапии. Возрастающий интерес к данной проблеме вызван тем, что в популяции увеличивается количество пациентов, которым назначается антикоагулянтная и антиагрегантная терапия с целью профилактики тромбэмболических событий. Прием антикоагулятной терапии увеличивает риск ГИ [2, 21, 22]. Внутримозговые кровоизлияния (ВМК), ассоциированные с приемом антикоагулянтов, характеризуются повышенным риском экспансии гематомы, последующего клинического ухудшения и летального исхода [11]. Опубликованные данные об особенностях локализации внутримозговых гематом, ассоциированных с приемом антикоагулянтов, носят противоречивый характер [5, 17, 27]. В популяции Якутии исследований по изучению особенностей клинической картины геморрагического инсульта, возникшего на фоне медикаментозной гипокоагуляции, ранее не проводилось.

Цель исследования – установить особенности локализации внутримозговых гематом, ассоциированных с приемом антикоагулянтной терапии.

Материал и методы исследования. Проведено ретроспективное исследование 492 пациентов, последовательно госпитализированных в Региональный сосудистый центр Республиканской больницы №2 – Центра экстренной медицинской помощи МЗ Республики Саха (Якутия) в период 2012-2014 гг. с диагнозом: геморрагический инсульт, острая стадия. Критерии включения в группу обследования: 1) пациенты с ВМК, возникшим на фоне антикоагулянтной терапии варфарином (варфарин-ассоциированные ВМК, ваВМК), поступившие в состоянии гипокоагуляции со значением международного нормализованного отношения (МНО) более 3,0 (1-я группа – 14 чел., 2,8% общего количества), и 2) пациенты с первичными спонтанными ВМК гипертензивной этиологии (2-я группа – 478 чел., 97,2%). В исследование не были включены пациенты с ВМК, возникшими в результате: разрыва сосудистых аномалий головного мозга (артериальных аневризм, артерио-венозных мальформаций, кавернозных ангиом); травмы; кровоизлияния в опухоли; нарушений свертывающей системы крови вследствие заболеваний печени, крови, приема антиагрегантов, «новых антикоагулянтов», гепарина, тромболитической терапии. Диагноз был подтвержден данными неврологического осмотра, анамнеза, нейровизуализацией (компьютерная томография головного мозга (КТ) и/или магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ)) в 100% случаев. Состояние коагулирующих свойств крови оценивалось по показателю МНО. Проводился анализ демографических данных, показателей МНО, локализации ВМК по данным нейровизуализации в обеих группах. По локализации гематомы были распределены следующим образом: супратенториальные гематомы (латеральной, медиальной, лобарной, смешанной локализации); гематомы мозжечка; стволовые гематомы. В первой группе проводился анализ дозы антикоагулянта в дебюте заболевания, а также наличие факторов риска тромбоэмболических событий по шкале CHADS2; анализ риска геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED.

Статистический анализ проводился с использованием пакетов компьютерных программ STATISTICA 8. Количественные признаки описывались медианами (Me) и квартилями [Q1;Q3]. Для сравнения центральных параметров групп использовался непараметрический метод U-критерий Манна-Уитни. Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряжённости. Помимо оценок точного критерия

Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова: **ЧУГУНОВА Саргылана Афанасьевна** – к.м.н., доцент, sargyc@mail.ru, **НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, tyanic@mail.ru, **ЕГОРОВА Туяра Сергеевна** – врач невролог, клинический ординатор, labyrinth_of_december@mail.ru.

Фишера проводили анализ силы ассоциаций в значениях относительного риска (OR) с 95%-ным доверительным интервалом (CI).

Результаты исследования. Демографические и клинические характеристики обеих групп представлены в таблице. Средний возраст пациентов 1-й гр. составил 61,5 (57; 67) года (min – 42, max – 75). Пациенты мужского пола составили 57,1% (n=8). Во 2-й гр. средний возраст пациентов составил 59 (51; 66) лет (min – 16, max – 89) и не имел значимой разницы между обследуемыми группами (p=0,305). Доля пациентов мужского пола – 58,2% (n=278). В 1-й гр. (n=14) до развития ВМК антикоагулянтная терапия была назначена для профилактики тромбэмболических осложнений на фоне фибрилляции предсердий 10 пациентам (71,4%), на фоне протезированных клапанов сердца – 3 (21,4), на фоне сочетания фибрилляции предсердий и протезированного клапана сердца – 1 пациенту (7,1%). Из них сердечная недостаточность диагностирована у 12 пациентов (85,7%), артериальная гипертония – у 14 (100%), сахарный диабет – у 3 (21,4%). Пациентов в возрасте > 75 лет в 1-й гр. не было, перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе (ТИА) были у 10 пациентов (71,4%). У больных с фибрилляцией предсердий оценка по шкале CHADS2, равная 2 и > баллам, была в 100% случаев (n=10).

У пациентов 1-й гр. диагностированы следующие факторы риска геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии: артериальная гипертензия – 100% (n=14), острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе – 71,4 (n=10), прием антикоагулянта без лабораторного контроля МНО – 42,8 (n=6), возраст > 65 лет – 35,7 (n=5), одновременный прием лекарственных средств (антиагреганты, неспецифические противовоспалительные средства) – 21,4 (n=3), злоупотребление алкоголем – 14,3 (n=2), наличие кровотечений в анамнезе – 7,1 (n=1), декомпенсированные заболевания печени, почек – по 7,1% (n= по 1 чел.). Таким образом, риск геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии по шкале HAS-BLED, равный 3 баллам и более, в преморбидном периоде до развития ВМК, был установлен в 71,4% случаев (n=10).

В 1-й гр. в 100% случаев (n=14) ваВМК возникло на фоне медикаментозной гипокоагуляции варфарином. Пациенты, получавшие варфарин, поступили в состоянии гипокоагуляции с показателем МНО>3,0 в 14 случаях (100%), в том числе: с показателем МНО от 3,0 до 5,0 включительно – в 8 (57,1% от общего количества пациентов), с МНО>5,0 – в 6 случаях (42,8%). Минимальный показатель МНО –3,18; максимальный – 12,54. Доза варфарина на момент дебюта ваВМК составила 5 мг и менее у 13 пациентов (92,9%), более 5,0 мг – у 1 (7,1%). Во 2-й гр. МНО<3 был в 100% случаев (n=478). В 2 случаях (14,8%) ГИ сочетался с экстракраниальными кровоизлияниями, в том числе с макрогематурией, с желудочным кровотечением – по 7,1% (n= по 1 чел.). В остальных случаях (85,7%, n=12) заболевание проявилось только церебральными осложнениями.

Демографическая и клиническая характеристика внутримозговых гематом (1-я гр.), ассоциированных с приемом антикоагулянтной терапии, и спонтанных гипертензивных внутримозговых гематом (2-я гр.)

	Первая группа	Вторая группа	p*, OR (95 % CI)
n	14	478	
Мужской пол, n (%)	8 (57,1)	278 (58,2)	
Возраст, лет	61,5 [57; 67]	59 [51; 66]	p = 0,305
МНО > 3, n (%)	14 (100)	-	
$CHADS_2$ 2 и > баллов, n (%)	14 (100)	-	
HAS-BLED 3 и > баллов, n (%)	10 (71,4)	-	
Локализация гематом:			
- супратенториальная, n (%)	9 (64,3)	407 (85,1)	p = 0,05; OR = 0,314; 95% CI: 0,093 – 1,113
- мозжечковая, n (%)	4 (28,6)	33 (6,9)	p = 0,017; OR = 15,39; 95% CI: 1,398 – 20,144
- стволовая, n (%)	1 (7,1)	38 (7,9)	p = 1,00; OR = 0,89; 95% CI: 0,042 – 6,826
Объем гематом, $см^3$	25,5 [6,0; 45,0]	22,3 [8,0; 80,0]	p = 0,857
Прорыв крови в желудочки мозга, n (%)	7 (50)	150 (31,4)	p = 0,153

*По двустороннему критерию Фишера.

В 1-й гр. по локализации гематомы распределились следующим образом: супратенториальные гематомы диагностированы у 9 пациентов (64,3%), гематомы мозжечка – у 4 (28,6), стволовые гематомы – у 1 (7,1%). Во 2-й гр. супратенториальные гематомы диагностированы в 407 случаях (85,1%), мозжечковые гематомы – в 33 (6,9), стволовые – в 38 (7,9). Сравнительный анализ частоты локализаций гематом между 1-й и 2-й гр. показал, что частота гематом мозжечка была выше в 1-й гр. (28,6% против 7,1%) (p=0,017; OR=15,39; 95% CI: 1,398 – 20,144). Частота гематом стволовой локализации не имела значимых различий между двумя группами (7,1% против 7,7% (p=1,00; OR=0,89; 95% CI:0,042 – 6,826)), так же, как и частота гематом супратенториальной локализации (64,3% против 85,1% (p = 0,05;OR=0,314; 95% CI:0,093 – 1,113)).

Средний объем гематом в 1-й гр. составил 25,5 $см^3$ (6,0; 45,0) (min – 1,8; max– 150,0). Во 2-й гр. средний объем гематом составил 22,3 $см^3$ (8,0; 80,0) (min – 1,0; max – 196,0). Значимых различий в объеме гематом не было установлено (p=0,857). Прорыв крови в желудочковую систему мозга диагностирован в 1-й гр. в 7 случаях (50%), во 2-й гр. – в 150 случаях (31,4%) и не имел значимой разницы между исследуемыми группами (p = 0,153).

Обсуждение. Мы провели исследование особенностей локализации ВМК, возникших на фоне приема антикоагулянтной терапии, в сравнении со спонтанными гипертензивными ВМК, являющимися наиболее частым типом ГИ. На долю первичных спонтанных ВМК приходится подавляющее большинство (до 88% общего числа ВМК) [3, 20, 23]. К первичному ВМК относят гематомы, которые происходят за счет разрыва мелких сосудов, поврежденных хронической артериальной гипертензией или амилоидной ангиопатией [20].

Эффективность непрямых антикоагулянтов для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий намного выше, чем эффективность антиагрегантов (снижение риска заболевания на 64 и 22%, соответственно) [14]. Однако антикоагулянтная терапия варфарином, эффективно снижая риск развития ишемического инсульта, связанного с фибрилляцией предсердий, увеличивает риск больших кровотечений [7, 16, 26]. Особенно актуальна проблема ГИ, ассоциированного с антикоагулянтной терапией. В исследовании [21] изучены факторы риска ВМК в группе из 597 пациентов. Установлено, что прием варфарина

является фактором риска развития заболевания (OR=4,63; CI 95%: 3,17 – 6,76; p<0,001). При этом прием данного препарата является фактором риска как лобарного (OR=5,23; CI 95%: 2,88 – 9,50; p < 0,001), так и нелобарного ВМК (OR=4,24; CI 95%: 2,6 – 6,94; p<0,001). Частота геморрагических осложнений в виде развития ВМК при приеме «новых» антикоагулянтов (дабигатрана и апиксабана), меньше, чем при приеме варфарина [6, 8, 9, 15]. Предикторами геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии являются предшествующий ишемический инсульт, артериальная гипертония, наличие лейкоареоза, период инициации терапии варфарином, выраженная гипокоагуляция, а также использование антитромбоцитарной терапии совместно с антикоагулянтами [11, 13, 22]. Кроме того, носители определенных вариантов генов CYP2C9 и VCORC1 обладают повышенной чувствительностью к варфарину [18]. В исследовании [1], проведенном в группе пациентов с инсультом в Якутии, было показано, что носители генотипов VKORC1 и CYP2C9, определяющих повышенную чувствительность к варфарину, составили 40% обследованных. Пожилой возраст увеличивает риск кровотечений, особенно риск внутричерепных кровоизлияний [4]. В нашем исследовании средний возраст пациентов 1-й гр. был несколько выше (61,5 года), чем во 2-й гр. (59 лет), но данные различия не были значимыми (p=0,305).

Согласно данным нашего исследования, применение в преморбидном периоде антикоагулянтной терапии пациентами 1-й гр. было целесообразно в связи с тем, что варфарин назначался больным с протезированными клапанами сердца и больным с фибрилляцией предсердий, имеющим оценку по шкале CHADS2, равную 2 и более баллам – в 100% случаев. С другой стороны, риск кровотечений по шкале HAS-BLED, равный 3 и более баллам, был установлен у 71,4% пациентов 1-й гр. Это свидетельствует о том, что в 1-й гр. не проводился контроль корригируемых факторов риска геморрагических осложнений. Так, согласно данным нашего исследования, у 42,8% пациентов 1-й гр. не проводился лабораторный контроль уровня МНО, у 21,4 – зарегистрирован одновременный прием варфарина с антиагрегантами или неспецифическими противовоспалительными средствами, у 14,3% – злоупотребление алкоголем. Ненадлежащий контроль уровня МНО является фактором риска ВМК, ассоциированных с приемом антикоагулянтов [11].

Ассоциированные с приемом антикоагулянтов ВМК составляют, по разным источникам, от 5 до 20% всех случаев внутримозговых кровоизлияний [10, 11, 25]. Относительно небольшая (2,8%), по сравнению с данными других исследований, доля ваВМК в нашем исследовании, вероятно, объясняется тем, что в популяции Якутии количество пациентов, постоянно принимающих антикоагулянтную терапию с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, в настоящее время невелико. Другим возможным объяснением данного феномена является то, что МНО у большей части данных пациентов не достигает «терапевтического» уровня гипокоагуляции. Таким образом, необходимо продолжить изучение ассоциации приема антикоагулянтной терапии как с уровнем геморрагических внутричерепных осложнений, так и с инсультами кардиоэмболического генеза. Доля пациентов, получающих варфарин и не имеющих рекомендуемых уровней МНО, довольно велика и по данным зарубежных исследователей. Так, согласно исследованию [19], проведенному в популяции США, среди 5210 пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих варфарин, только 59% имели уровень МНО в пределах от 2,0 до 3,0, при этом доля тех, у кого данный показатель был выше рекомендуемых уровней, составила 17, у кого ниже – 10% от общего количества пациентов.

В настоящее время опубликованы данные небольшого количества исследований, посвященных изучению особенностей клинической картины ВМК на фоне медикаментозной гипокоагуляции. В сравнении с другими видами ГИ данное заболевание характеризуется повышенным риском экспансии гематомы, а также большим риском последующего клинического ухудшения и летального исхода [11, 12]. Данные об особенностях локализации ВМК на фоне приема антикоагулянтов носят противоречивый характер. По мнению разных авторов, гипокоагуляция на фоне антикоагулянтной терапии способствует развитию гематом стволовой, мозжечковой, лобарной, таламической локализации [5, 17, 27]. По данным исследования [15], проведенного в группе из 18113 пациентов с фибрилляцией предсердий, в течение 2 лет произошло 154 внутричерепных кровоизлияния, из них 46% ВМК, 45 – субдуральных гематом и 8% субарахноидальных кровоизлияний. В исследовании [5] были проанализированы факторы риска мозжечковых ВМК. У 327 последовательно госпитализированных пациентов данная локализация ВМК была диагностирована в 38 случаях (12%). В 75% случаев мозжечковые ВМК возникли на фоне терапии варфарином с показателем МНО > 2,5 (p <0,0001). Терапия варфарином с МНО > 2,5 и повышение уровня глюкозы в крови при госпитализации были независимо связаны с мозжечковыми ВМК по сравнению с гематомами других локализаций. Кроме того, ишемический инсульт в анамнезе (p=0,002) и заболевания сердца (p=0,018) были более распространены у пациентов с гематомами мозжечка в сравнении с пациентами с гематомами других локализаций. Авторы сделали вывод, что терапия варфарином с МНО > 2,5 ассоциирована с развитием гематом мозжечковой локализации. В работе [27] проведено исследование в группе из 404 последовательно госпитализированных пациентов с ВМК, из которых 69 получали варфарин. Пациенты, получавшие варфарин, имели большие объемы гематомы (медиана 23,9 мл против 14,2 мл, p=0,046). При этом в случаях гипокоагуляции с МНО > 3,0 частота ВМК стволовой локализации была выше в сравнении с пациентами, у которых показатель МНО был в терапевтическом диапазоне (24,0% против 6,1%; p=0,005). Таким образом, был сделан вывод, что пациенты с ваВМК имеют склонность к стволовой локализации гематомы. В исследовании [17] ретроспективно проанализированы 484 случая ВМК, из них антитромботическая терапия в преморбидном периоде была у 116 пациентов, в том числе 38 пациентов принимали варфарин, 70 пациентов – антиагреганты, 8 пациентов – одновременно оба препарата. Остальные 368 пациентов не получали антитромботической терапии. Антитромботическая терапия была независимым фактором риска развития мозжечковых (OR=3,66, 95% CI: 1,31–10,18), лобарного (OR=2,27, 95% CI: 1,12–4,57) и таламического кровоизлияний (OR=2,20, 95% CI: 1,06–4,54) по сравнению с путаменальным кровоизлиянием.

В настоящем исследовании мы разделили ВМК на три подгруппы: гематомы супратенториальной локализации, к которым отнесли медиальные, латеральные, лобарные и смешанные гематомы, локализующиеся в больших

полушариях головного мозга; стволовые гематомы и гематомы мозжечка. Было проведено сравнение частоты локализации гематом в сравнении с группой пациентов с самой часто встречающейся формой ГИ – спонтанными ВМК. Большинство первичных спонтанных ВМК (70%) локализуются в базальных ганглиях и таламусе, 13 – в стволе, 10 – в различных долях мозга, 9% – в мозжечке [24]. В нашем исследовании у пациентов, получавших варфарин, частота гематом мозжечка была значимо выше в сравнении с пациентами с гипертензивными ВМК (p=0,017; OR=15,39; 95% CI:1,398 – 20,144). Полученные данные согласуются с данными исследования [5], авторы которого установили, что при варфарин-ассоциированных гематомах мозжечковая локализация гематом встречается чаще, чем при ГИ другой этиологии. Кроме того, такая закономерность, как и в нашем исследовании, была установлена у пациентов, госпитализированных в состоянии гипокоагуляции вне терапевтического диапазона [5].

Наше исследование имеет ограничения. В обследованной группе количество наблюдений варфарин-ассоциированных ВМК невелико (n=14), что, вероятно, обусловлено небольшой долей ВМК данной этиологии в общей структуре ГИ в Якутии. Кроме того, в исследование не включены ВМК, ассоциированные с другими типами медикаментозной гипокоагуляции. Необходимы дальнейшие исследования особенностей ВМК, возникающих на фоне гипокоагуляции. Установленные особенности локализации ваВМК представляют интерес вследствие того, что большая частота мозжечковых гематом, возникающих на фоне гипокоагуляции, вероятно, может быть обусловлена недостаточно изученными патофизиологическими механизмами геморрагического инсульта.

Заключение. Таким образом, в проведенном исследовании установлено, что внутримозговые гематомы, возникшие вследствие гипокоагуляции на фоне приема антикоагулянтов, характеризуются более частой локализацией в мозжечке по сравнению с гипертензивными гематомами (p=0,017; OR=15,39; 95% CI:1,398–20,144). В обследованной группе в 71,4% случаев геморрагический инсульт возник у лиц с высоким риском геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии с оценкой по шкале HAS-BLED, равной 3 и более баллам. Необходимы дальнейшие исследования ассоциации приема различных видов антитромботической терапии с риском геморрагического инсульта в популяции Якутии.

Литература

1. Полиморфизмы генов VKORC1 и CYP2C9, влияющих на чувствительность к антикоагулянтной терапии, у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения / С.А. Чугунова, Т.Я. Николаева, А.Л. Данилова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – Т. 2 (46). – 2014. – С. 64–67.

The gene polymorphism of CYP2C9 and VKORC1, affect the sensitivity to anticoagulant therapy in patients with acute ischemic stroke / S.A.Chugunova, T.Ya.Nikolaeva, A.L. Danilova [et al.] // Yakut Medical Journal. - V. 2 (46). - 2014. - P. 64 - 67.

2. Скворцова В.И. Геморрагический инсульт: практ. руководство / В.И. Скворцова, В.В. Крылов; под ред. В.И. Скворцовой, В.В. Крылова. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2005. – 155 с.

Skvortsova V.I. A hemorrhagic stroke: practical guide / V.I.Skvortsova, V.V.Krylov; ed. V. I. Skvortsova, V.V.Krylov. – M.: «GEOTAR-Media», 2005. - 155 p.

3. Тул Д. Ф. Сосудистые заболевания головного мозга: руковод. для врачей; пер. с англ. / Д. Ф. Тул.; под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. 6-е изд. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007. – 608 с.

Toole J.F. Cerebrovascular disease: practical guide; trans. from English. / J. F. Toole; ed. E.I.Gusev, A.B. Hecht. 6th ed. – M.: «GEOTAR-Media», 2007. - 608 p.

4. Age and the Risk of Warfarin Associated Hemorrhage: The Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation Study / M. C. Fang, A.S. Go, E.M. Hylek [et al.] // J Am Geriatr Soc. - 2006. - V. 54 (8). - P.1231-1236. /// Doi: 10.1111 / j.15325415.2006.00828.

5. Antithrombotic therapy and predilection for cerebellar hemorrhage / K. Toyoda, Y. Okada, S. Ibayashi [et al.] // Cerebrovasc Dis. - 2007. - V. 23 (2-3). - P. 109 - 116.

6. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation / C.B. Granger, J.H Alexander, J.J. McMurray [et al.] // N Engl J Med. - 2011. - V.365. - P.981 - 992.

7. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: An inception cohort, prospective collaborative study (ISCOAT) / G. Palareti, N. Leali, S. Coccheri [et al.] // Lancet. - 1996. - V. 348. - P.423 - 428.

8. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials / C.T. Ruff, R.P. Giugliano, E. Braunwald [et al]. // Lancet. - 2014. - V. 383. - P. 955 - 962.

9. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation / S. J. Connolly, M. D. Ezekowitz, S.Yusuf [et al.] // N Engl J Med. - 2009. - V. 361. - P.1139 - 1151.

10. Effect of warfarin on intracranial hemorrhage incidence and fatal outcomes / D. M. Witt, T. Delatea, E. M. Hylekc [et al.] // Thrombosis Research. - 2013. - V.132. - P. 770 - 775.

11. Flaherty M.L. Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage / M.L. Flaherty // Semin Neurol. – 2010. - V. 30 (5). - P. 565- 572. /// doi: 10.1055 / s-0030-1268866.

12. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage / J.C. Hemphill, S. M. Greenberg, C.S. Anderson [et al.] // Stroke. - 2015. - V. 46. - P. 2032 - 2060.

13. Hart R.G. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas [Text] / R.G. Hart, S.B. Tonarelli, L.A. Pearce // Stroke. - 2005. - V. 36 (7). - P. 1588 -1593.

14. Hart R.G. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation / R.G. Hart, L.A. Pearce, M.I. Aguilar // Ann. Intern Med. - 2007. - V.146 (12). - P.857 - 867.

15. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial / R.G. Hart, H.C. Diener, S. Yang [et al.] // Stroke. - 2012. - V. 43 (6). - P. 1511-1517. /// Doi: 10.1161 / STROKEAHA.112.650614.

16. Landefeld C.S. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: Incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy / C.S. Landefeld, L. Goldman // Am J Med. - 1989. - V.87. - P.144 - 152.

17. Location of acute brain hemorrhage in patients undergoing antithrombotic therapy / R. Itabashi, M. Yasaka, T. Kuwashiro [et al.] // J Neurol Sci. - 2009. - V. 280 (1-2). - P. 87 - 89. /// doi: 10.1016 / j.jns.2009.02.304.

18. Meschia J.F. Advances in genetics in 2010 / J.F. Meschia // Stroke. - 2011. - V.42. - P. 285 - 287.

19. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry / S.D. Pokorney, D.N. Simon, L. Thomas [et al.] // Am Heart J. - 2015. - V. 170 (1). - P.141- 148. // doi: 10.1016 / j.ahj.2015.03.017

20. Qureshi A. I. Spontaneous intracerebral hemorrhage [Text] / A. I. Qureshi, S. Tuhrim S, J. P. Broderick [et al.] // New England Journal of Medicine. - 2001. - Vol. 344. - P. 1450 - 1460.

21. Risk factors for intracerebral hemorrhage differ according to hemorrhage location / S.R. Martini, M.L. Flaherty, W.M. Brown [et al.] // Neurology. - 2012. - V.79 (23). - P. 2275 - 2282. /// doi: 10.1212 / WNL.0b013e318276896f

22. Steiner T. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions / T. Steiner, J. Rosand, M. Diringer // Stroke. - 2006. - V. 37 (1). - P.256 - 262.

23. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management / Ed. H. J. M. Barnett, J. P. Mohr, B. M. Stein, F. M. Yatsu. Second Edition. - New York, «Churchill Livingstone»: 1992. - 1270 p.

24. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry [Text] / J. P. Mohr [et al.] L. R. Caplan, J. W. Melski [et al.] // Neurology. - 1978. - Vol. 28. - P. 754.

25. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage [Text] / M.L. Flaherty, B. Kissela, D. Woo [et al.] // Neurology. - 2007. - V. 68 (2). - P. 116-121.

26. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin [Text] / S.D. Fihn, C.M. Callahan, D.C. Martin [et al.] // Ann Intern Med. - 1996. -V.124. - P. 970 - 979.

27. Warfarin-associated intracerebral hemorrhage: volume, anticoagulation intensity and location [Text] / M. Ma, A. Meretoja, L. Churilov [et al] // J Neurol Sci. - 2013. - V. 332 (1-2). - P.75 - 79. /// doi: 10.1016 / j.jns.2013.06.020.