

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ:

ПОДХОДЫ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение ритма сердца. ФП ассоциируется с увеличением частоты госпитализаций, смертности, развития инсульта, сердечной недостаточности. Основой профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных ФП являются пероральные антикоагулянты. Однако использование антикоагулянтов повышает риск развития внутримозговых гематом. Особую группу больных, перенесших геморрагический инсульт, составляют пациенты с ФП. Данной категории больных, с одной стороны, показана антикоагулянтная терапия в связи с высоким риском развития тромбэмболических осложнений, с другой стороны, она противопоказана в связи с развитием геморрагического инсульта. Оптимальный режим антитромботической терапии до конца остается неизвестным. Обсуждаются современные подходы к терапии ФП у больных, перенесших геморрагический инсульт.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, внутримозговая гематома, пероральные антикоагулянты, ишемический инсульт.

A.M. KULAGINA, A.V. ZORINA, O.I. VINOGRADOV, MD

National Pirogov Centre of Therapy and Surgery, National Center of Cerebrovascular Disorders, Moscow, Russia

ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC STROKE: APPROACHES TO ANTICOAGULANT THERAPY

The atrial fibrillation (AF) is the most common disturbance of cardiac rhythm. The AF is associated with an increase in the rate of hospitalization, mortality, stroke development, heart failure. Oral anticoagulants are the basis for prevention of cardiovascular complications in the AF patients. However, the use of anticoagulants increases the risk of intracerebral hematoma. A special group of patients with hemorrhagic strokes are AF patients. Anticoagulant therapy is indicated for this category of patients, on the one hand, due to high risk of development of thromboembolic complications, on the other hand, it is contraindicated in connection with the development of hemorrhagic stroke. The optimum mode of antithrombotic therapy remains unknown. Current approaches to the AF therapy for patients with hemorrhagic stroke are being discussed.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulant therapy, intracerebral hematoma, oral anticoagulants, ischemic stroke.

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение ритма сердца. Распространенность ФП в общей популяции составляет 1–2%. Этот показатель неуклонно растет и, вероятно, увеличится в ближайшие 50 лет [1, 2]. ФП может долго оставаться недиагностированной (бессимптомная ФП) [3], а многие больные с ФП никогда не госпитализируются в стационар [4]. Соответственно, истинная распространенность ФП в общей популяции, скорее всего, приближается к 2% [3].

Распространенность ФП увеличивается с возрастом: от <0,5% в возрасте 40–50 лет до 5–15% в возрасте старше 80 лет [1, 2, 5–7]. У мужчин ФП развивается чаще, чем у женщин. Риск развития ФП на протяжении жизни составляет около 25% в возрасте после 40 лет [8].

ФП ассоциируется с увеличением частоты госпитализаций, смертности, развития инсульта, сердечной недостаточности, снижением переносимости физической нагрузки, ухудшением качества жизни и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Смертность у больных с ФП увеличивается вдвое независимо от наличия других факто-

ров риска [9]. ФП является причиной примерно каждого пятого инсульта. ФП увеличивает риск развития инсульта вне зависимости от ее формы [10]. Инсульт при ФП часто протекает тяжело и приводит к стойкой инвалидизации.

Основой профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных ФП является применение пероральных антикоагулянтов. Однако использование антикоагулянтов повышает риск развития внутримозговых гематом.

Геморрагический инсульт (нетравматическое внутримозговое кровоизлияние) – крайне тяжелое, часто инвалидизирующее заболевание. Внутримозговые кровоизлияния составляют 10–15% первичных инсультов. Летальность в течение первых 3 суток у больных внутримозговым кровоизлиянием составляет около 40%. Среди выживших пациентов только 20% восстанавливаются и возвращаются к прежней жизни, а 80% остаются инвалидами с выраженным стойким неврологическим дефицитом. Смертность в течение года после инсульта составляет 50–65% в зависимости от локализации и размеров кровоизлияния [11, 12].

Особую группу больных среди выживших после геморрагического инсульта составляют пациенты с ФП.

С одной стороны, данной категории больных показана антикоагулянтная терапия, так как ее отсутствие сопряжено с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений, в первую очередь ишемического инсульта, а с другой стороны, внутримозговая гематома является абсолютным противопоказанием для такой терапии.

Оптимальные подходы к антитромботической терапии у больных, перенесших внутримозговое кровоизлияние, до конца остаются неизвестными.

Для выбора режима антикоагулянтной терапии у данной категории больных необходимо определить цели такой терапии.

Цели антитромботической терапии у больных геморрагическим инсультом:

- I. Профилактика флеботромбоза и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).
- II. Профилактика ишемического инсульта/системной эмболии.

ПРОФИЛАКТИКА ФЛЕБОТРОМБОЗА И ТЭЛА

Первой целью при назначении антикоагулянтной терапии пациентам с нетравматической внутримозговой гематомой является профилактика флеботромбоза и ТЭЛА на фоне вынужденной иммобилизации из-за выраженности неврологического дефицита.

Частота развития флеботромбоза глубоких вен нижних конечностей у иммобилизованных больных может достигать 50%, а ТЭЛА является основной причиной летальных исходов в течение первых 30 дней [16].

Наиболее распространенным подходом профилактики флеботромбоза у обездвиженных больных в рутинной клинической практике является назначение компрессионного трикотажа или эластичного бинтования нижних конечностей. Однако проведенные исследования продемонстрировали неэффективность данной методики. Два рандомизированных контролируемых исследования, включивших в общей сложности 2 651 пациента, оценивали эффект от компрессионного трикотажа [17, 18].

Внутримозговые кровоизлияния составляют 10–15% первичных инсультов. Летальность в течение первых 3 суток у больных внутримозговым кровоизлиянием составляет около 40%. Среди выживших пациентов только 20% восстанавливаются и возвращаются к прежней жизни, а 80% остаются инвалидами с выраженным стойким неврологическим дефицитом

Объединенные результаты исследований свидетельствуют, что риск смерти при назначении компрессионного трикотажа сопоставим с его отсутствием (ОШ 1,11; 95% ДИ 0,88–1,42). Компрессионный трикотаж также не предотвращает развитие флеботромбоза (ОШ 0,91; 95% ДИ 0,63–1,29) и ТЭЛА (ОШ 0,65; 95% ДИ 0,33–1,31) у обездвиженных пациентов [18].

Lacut K. убедительно продемонстрировал, что использование перемежающейся пневмокомпрессии позволило снизить частоту флеботромбоза у иммобилизованных пациентов с внутримозговым кровоизлиянием в 3 раза по сравнению с использованием компрессионного трикотажа [19]. В исследовании было включено 133 пациента с внутримозговым кровоизлиянием. Частота развития тромбоза глубоких вен (ТГВ) на 10-е сутки в группе, где использовался компрессионный трикотаж, была 15,9%, а в группе, где использовалась перемежающаяся пневмокомпрессия, – 4,7% (ОШ 0,29; 95% ДИ 0,08–1,00). Применение перемежающейся пневмокомпрессии оценивалось в 11 исследованиях, включивших в общей сложности 1 318 пациентов [20–30]. Установлено, что ее использование позволило уменьшить частоту развития тромбоза глубоких вен с 25 до 7,9% (ОШ 0,32; 95% ДИ 0,24–0,42).

Фибрилляция предсердий увеличивает риск развития инсульта вне зависимости от ее формы и является причиной примерно каждого пятого инсульта

Хорошо известно, что золотым стандартом профилактики флеботромбоза у обездвиженных больных является назначение парентеральных антикоагулянтов в профилактических дозах. Актуален вопрос: когда после внутримозговой гематомы можно назначить антикоагулянты? А. Воеег с соавт. провел исследование [31], в котором 3 группам пациентов назначался подкожно гепарин на 10-е, 4-е и 2-е сутки после развития внутримозговой гематомы. У пациентов, которым назначали гепарин подкожно на 2-е сутки после развития перенесенного геморрагического инсульта, отмечалась низкая частота ТЭЛА, низкая смертность, а повторные кровотечения оставались редким событием.

В настоящее время существуют следующие рекомендации по профилактике флеботромбоза у обездвиженных пациентов, перенесших геморрагический инсульт:

1. Использование перемежающейся пневмокомпрессии для профилактики тромбоэмболии необходимо с первого дня госпитализации [33].
2. Профилактические дозы низкомолекулярного гепарина или нефракционированного гепарина могут быть назначены больному геморрагическим инсультом и гемиплегией на 3–4-е сутки от начала заболевания [31, 32].

ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА/СИСТЕМНОЙ ЭМБОЛИИ

Второй целью при назначении антикоагулянтной терапии пациентам с ФП, перенесших внутримозговое кровоизлияние, является профилактика ишемического инсульта и системной эмболии.

Решение о проведении антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП во многом зависит от баланса между ожидаемым снижением риска развития ишемического инсульта на фоне применения оральных антикоагулянтов

(ОАК) и повышением риска развития внутримозгового кровоизлияния. Растет частота случаев внутримозговых кровоизлияний, связанных с приемом ОАК. Это обусловлено преимущественно тем, что ОАК все чаще назначают пациентам с ФП, поскольку их применение сопряжено со снижением риска инсульта, системной тромбоэмболии и летальности [34, 35]. 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 внутримозговая гематома возникает как осложнение терапии АВК [36, 37].

Внутримозговая гематома ежегодно развивается у 0,2–0,5% пациентов с неклапанной ФП, принимающих новые ОАК (НОАК). При этом 30-дневная летальность у пациентов с НОАК-ассоциированными внутримозговыми кровоизлияниями сопоставима с таковой при варфарин-ассоциированных внутримозговых гематомах [40]. Развитие внутримозгового кровоизлияния у пациентов, находящихся на терапии ОАК (АВК или НОАК), сопряжено с плохим прогнозом и высокими показателями летальности и инвалидизации [41]. Вместе с тем пациенты с ФП, выжившие после внутримозгового кровоизлияния, остаются в группе высокого риска последующих ишемических инсультов (ИИ) [41–43]. Однако опубликовано лишь небольшое количество проспективных популяционных исследований, посвященных оценке риска повторных внутримозговых кровоизлияний и летальности у пациентов, возобновивших терапию ОАК, поэтому вопрос об эффективности и безопасности назначения ОАК после перенесенного внутримозгового кровоизлияния в настоящее время остается открытым [44–47].

В 2015 г. в журнале *Circulation* были опубликованы данные когортного исследования (датский регистр), в которое были включены пациенты с внутримозговой гематомой и наличием показаний для антикоагулянтной терапии [41].

Первой целью при назначении антикоагулянтной терапии пациентам с внутримозговой гематомой является профилактика флелотромбоза и ТЭЛА на фоне вынужденной иммобилизации из-за выраженности неврологического дефицита

В исследование были включены 1 752 пациента с ФП, перенесшие геморагический инсульт. Доля пациентов, принимавших антагонисты витамина К (АВК), составила 65%, доля пациентов, принимавших комбинацию АВК с антиагрегантной терапией, – 33%, доля пациентов, принимавших НОАК, составила 2%, и <1% пациентов получали комбинированную терапию НОАК + антиагрегантная терапия. Средний риск развития инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc составил 3,9; средний риск развития кровотечения по шкале HAS-BLED – 3,2.

Больные были разделены на 3 группы: первая группа – пациенты, которые перенесли внутримозговую гема-

тому и имели показания для антикоагулянтной терапии, но она не была назначена врачом; вторая группа – больные, которые перенесли внутримозговую гематому и имели показания для антикоагулянтной терапии, но получали антитромбоцитарную терапию; третья группа – больные, которые перенесли геморагический инсульт, имели показания для антикоагулянтной терапии и им были назначены антикоагулянты. Оказалось, что частота ишемического инсульта, системной эмболии и смертности от всех причин была практически в 2 раза ниже в группе больных, которым возобновили терапию антикоагулянтами, по сравнению с группой больных, которым таковую не назначили (13,6 и 27,3 соответственно, ОШ 0,55; 95% ДИ 0,39–0,78) или назначили антиагрегантную терапию (25,7, ОШ 0,87; 95% ДИ 0,67–1,14). Возобновление антикоагулянтной терапии ассоциировалось с увеличением частоты выживаемости пациентов в течение 5 лет. Очень интересные результаты были получены в группе больных, которым назначили аспирин. Оказалось, что применение аспирина у больных, которым показана антикоагулянтная терапия, абсолютно не обосновано, поскольку частота ишемического инсульта, системной эмболии и смертности от всех причин была сопоставима с частотой этих показателей в группе больных, которые не получали антитромботическую терапию. Частота развития ишемического инсульта, системной эмболии за 1 год наблюдения составила 5,3 у больных, которые принимали ОАК, по сравнению с 10,4 у больных, которые не принимали антитромботическую терапию (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,33–1,03), и 10,3 у больных, которые принимали антитромбоцитарную терапию (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,65–1,49). Частота развития смерти от всех причин составила 9,7 у больных, которые принимали ОАК, по сравнению с 19,1 у больных, которые не принимали антитромботическую терапию (ОШ 0,55; 95% ДИ 0,37–0,82), и 19,5 у больных, которые принимали антиагрегантную терапию (ОШ 0,90; 95% ДИ 0,67–1,21). Что же касается профиля безопасности, то он был благоприятен в группе больных, которым возобновили терапию антикоагулянтами. Так, частота повторных внутримозговых кровоизлияний в течение 1 года наблюдения не отличалась в группе больных, которые вновь начали принимать антикоагулянты, по сравнению с пациентами, которым не назначалась антитромботическая терапия (8,6 и 8,0 соответственно) (ОШ 0,91; 95% ДИ 0,56–1,49). Схожие данные были получены и по частоте экстракраниальных кровоизлияний – 1,5 у больных, которые принимали ОАК, по сравнению с 1,5 у больных, которые не принимали антитромботическую терапию (ОШ 0,92; 95% ДИ 0,30–2,76), и 2,6 у больных, которые принимали антитромбоцитарную терапию (ОШ 1,57; 95% ДИ 0,62–3,92).

Вывод, сделанный исследователями: терапия ОАК у больных, перенесших внутримозговое кровоизлияние, ассоциируется со снижением частоты ишемических инсультов и летальности, что позволяет рекомендовать назначение ОАК таким пациентам тогда, когда это возможно. Таким образом, если пероральные антикоагулянты показаны пациенту, перенесшему внутримозговую гематому, их нужно назначать [41].

там оценки риска развития ишемического инсульта (шкала CHA2DS2-VASc), риска развития кровотечения (шкала HAS-BLED) и оценки почечной функции (расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофт – Голт). Эффективность и безопасность всех прямых пероральных антикоагулянтов сравнивались с варфарином в крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях. В то же время сравнительных исследований прямых пероральных антикоагулянтов друг с другом не проводилось. Необходимо также отметить, что ни в одно из исследований, посвященных НОАК, не были включены пациенты, перенесшие геморрагический инсульт [51, 52].

Данные доказательной медицины свидетельствуют, что все прямые пероральные антикоагулянты достоверно не хуже варфарина снижают риск инсульта и системных эмболий. Достоверно лучше варфарина снижает риск инсульта и системных эмболий дабигатран в дозе 150 мг 2 р/день и апиксабан [39, 40]. Геморрагических инсультов было меньше при использовании всех прямых пероральных антикоагулянтов по сравнению с варфарином.

Терапия пероральными антикоагулянтами у больных, перенесших внутримозговое кровоизлияние, ассоциируется со снижением частоты ишемических инсультов и летальности, что позволяет рекомендовать назначение пероральных антикоагулянтов таким пациентам тогда, когда это возможно

Ишемических инсультов было меньше при приеме дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/день. Смертность от всех причин была ниже только на фоне терапии апиксабаном по сравнению с варфарином [38]. Таким образом, наибольшей эффективностью обладают два препарата – дабигатран в дозе 150 мг 2 р/день и апиксабан 5 мг 2 р/день. Что касается безопасности терапии, то больших кровотечений было меньше при приеме дабигатрана в дозе

110 мг 2 р/день и апиксабана. На фоне терапии дабигатраном 150 мг и ривароксабаном частота больших кровотечений была сопоставима с группой пациентов, принимавших

Апиксабан – единственный из прямых пероральных антикоагулянтов, который продемонстрировал одновременно и большую эффективность, и большую безопасность, чем варфарин

варфарин [39]. Частота желудочно-кишечных кровотечений увеличивалась на высокой дозе дабигатрана (150 мг 2 р/день) и на ривароксабане [39, 40]. Этого не отмечалось при приеме низкой дозы дабигатрана (110 мг два раза в день) и апиксабана. Таким образом, единственным из прямых пероральных антикоагулянтов, который продемонстрировал одновременно и большую эффективность, и большую безопасность, чем варфарин, является апиксабан [35, 39, 40].

Таким образом, необходимость назначения антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией предсердий и внутримозговой гематомой не вызывает сомнений. Назначение антикоагулянтной терапии пациентам с внутримозговой гематомой и фибрилляцией предсердий требует от врача продуманного и взвешенного подхода с учетом оценки риска геморрагических и тромбоземболических осложнений в каждом индивидуальном случае. Однако в настоящее время недостаточно данных для определения оптимальных сроков для начала или возобновления антикоагулянтной терапии, что определяет необходимость в проведении дополнительных рандомизированных исследований по оценке эффективности и безопасности использования антикоагулянтной терапии у больных после геморрагического инсульта. Кроме того, важно оценить эффективность механических окклюдеров ушка левого предсердия у данной категории больных.



ЛИТЕРАТУРА

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/ Paisley study. *Heart*, 2001, 86: 516-521.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 2001, 285: 2370-2375.
3. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*, 2007, 28: 2803-2817.
4. Lip GY, Golding DJ, Nazir M et al. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Br J Gen Pract*, 1997, 47: 285-289.
5. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*, 2006, 114: 119-125.
6. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*, 2006, 27: 949-953.
7. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*, 2009, 104: 1534-1539.
8. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2004, 110: 1042-1046.
9. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year fol-

- low-up of the Renfrew/ Paisley study. *Am J Med*, 2002, 113: 359–364.
10. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*, 2010, 31: 967–975.
 11. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, Spilker J, Duldner J, Khoury J. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 1997, 28: 1–5.
 12. Fan JS, Huang HH, Chen YC, Yen DH, Kao WF, Huang MS, Huang CI, Lee CH. Emergency department neurologic deterioration in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence, predictors, and prognostic significance. *Acad Emerg Med*, 2012, 19: 133–138. doi: 10.1111/j.1553-2712.2011.01285.
 13. Arima H, Tzourio C, Butcher K, Anderson C, Bousser MG, Lees KR, Reid JL, Omas T, Woodward M, MacMahon S, Chalmers J, PROGRESS Collaborative Group. Prior events predict cerebrovascular and coronary outcomes in the PROGRESS trial. *Stroke*, 2006, 37: 1497–1502.
 14. Vermeer SE, Algra A, Franke CL, Koudstaal PJ, Rinkel GJ. Longterm prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2002, 59: 205–209.
 15. Hanger HC, Wilkinson TJ, Fayed-Iskander N, Sainsbury R. The risk of recurrent stroke after intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78: 836–840. doi: 10.1136/jnnp.2006.106500.
 16. Bounds JV, Wiebers DO, Whisnant JP & Okazaki H (). Mechanisms and timing of deaths from cerebral infarction. *Stroke*, 1981, 12(4): 474–477.
 17. Muir KW, Watt A, Baxter G, Grosset DG, Lees KR. Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, 2000, 93: 359–64.
 18. Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2009, 373: 1958–65.
 19. Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, Etienne E, De Tinteniac A, Renault A, et al. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2005, 65: 865–9.
 20. Borow M, Goldson H. Postoperative venous thrombosis. Evaluation of five methods of treatment. *Am J Surg*, 1981, 141: 245–51.
 21. Sabri S, Roberts VC, Cotton LT. Prevention of early postoperative deep vein thrombosis by intermittent compression of the leg during surgery. *Br Med J*, 1971, 4: 394–6.
 22. Hills NH, Pflug JJ, Jeyasingh K, Boardman L, Calnan JS. Prevention of deep vein thrombosis by intermittent pneumatic compression of calf. *Br Med J*, 1972, 1: 131–5.
 23. Roberts VC, Cotton LT. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in patients with malignant disease. *Br Med J*, 1974, 1: 358–60.
 24. Clark WB, MacGregor AB, Prescott RJ, Ruckley CV. Pneumatic compression of the calf and postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet*, 1974, 2: 5–7.
 25. Turpie AG, Gallus A, Beattie WS, Hirsh J. Prevention of venous thrombosis in patients with intracranial disease by intermittent pneumatic compression of the calf. *Neurology*, 1977, 27: 435–8.
 26. Coe NP, Collins RE, Klein LA, Bettmann MA, Skillman JJ, Shapiro RM et al. Prevention of deep vein thrombosis in urological patients: a controlled, randomized trial of low-dose heparin and external pneumatic compression boots. *Surgery*, 1978, 83: 230–4.
 27. Skillman JJ, Collins RE, Coe NP, Goldstein BS, Shapiro RM, Zervas NT et al. Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: a controlled, randomized trial of external pneumatic compression boots. *Surgery*, 1978, 83: 354–8.
 28. Turpie AG, Delmore T, Hirsh J, Hull R, Genton E, Hiscoc C et al. Prevention of venous thrombosis by intermittent sequential calf compression in patients with intracranial disease. *Thromb Res*, 1979, 15: 611–6.
 29. Butson AR. Intermittent pneumatic calf compression for prevention of deep venous thrombosis in general abdominal surgery. *Am J Surg*, 1981, 142: 525–7.
 30. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Hinshaw WM, Coleman RE, Creasman WT. Prevention of postoperative venous thromboembolism by external pneumatic calf compression in patients with gynecologic malignancy. *Obstet Gynecol*, 1984, 63: 92–8.
 31. Boer A, Voth E, Henze T, Prange HW. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 1991, 54: 466–7.
 32. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Morgenstern L, Ogilvy CS, Vespa P, Zuccarello M, Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, M. Mayberg, Morgenstern L, Ogilvy CS, Vespa P, Zuccarello M. 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. *Stroke*, 2007, 38(6): 1–23.
 33. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K 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.
 34. Hart RG. Metaanalysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 2007 Jun, 19, 146(12): 857–67.
 35. Ruff CT. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A metaanalysis of ran domised trials. *Lancet*, 2014 Mar, 15, 383(9921): 955–62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0. Epub 2013 Dec 4.
 36. Chiang CE. Stroke prevention in atrial fibrillation: an Asian perspective. *Thromb Haemost*, 2014 May, 111(5): 789–97. doi: 10.1160/TH13-11-0948. Epub 2014 Feb 6.
 37. Radberg JA. Prognostic parameters in spontaneous intracerebral hematomas with special reference to anticoagulant treatment. *Stroke*, 1991 May, 22(5): 571–6.
 38. Granger CB. 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.
 39. Chan NC. 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.
 40. 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.
 41. Nielsen PB. 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.
 42. Friberg L. 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 15.
 43. Nielsen PB. 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.
 44. Flynn R. 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.
 45. Flynn R. Antithrombotic medicines following intracerebral haemorrhage: where's the evidence? *Ther Adv Drug Saf*, 2011 Oct, 2(5): 205–11. doi: 10.1177/2042098611415457.
 46. Majeed A. 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.
 47. Marsh EB. 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.
 48. Hankey GJ. 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.
 49. Hemphill JC. 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.000000000000069. Epub 2015 May 28.
 50. Heidbuchel H. 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.
 51. Lip GY. 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.
 52. Ntao G. 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.