

Додаток до
Наказу Міністерства охорони
здоров'я України
17.04.2014 № 275

**ГЕМОРАГІЧНИЙ ІНСУЛЬТ.
АНЕВРИЗМАЛЬНИЙ СУБАРАХНОЇДАЛЬНИЙ КРОВОВИЛИВ**

Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах

Розробники

- Міщенко Т.С. Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Неврологія», головний спеціаліст НАМН України зі спеціальності «Неврологія і психіатрія», завідувач відділення судинної патології головного мозку ДУ «Інституту клінічної та експериментальної неврології і психіатрії Національної академії медичних наук України», д.мед.н., професор
- Степаненко А.В. Радник Міністра охорони здоров'я, консультант Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», д.мед.н., професор
- Морозов А.М. Заступник генерального директора Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (до 01.09.2013), д.мед.н., професор
- Глумчер Ф.С. Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Анестезіологія», завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця, д.м.н., професор
- Матюха Л.Ф. Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина», завідувач кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор
- Нетяженко В.З. Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Терапія», декан медичного факультету № 2, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, член-кор. НАМН України, д.м.н., професор
- Педаченко Є.Г. Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Нейрохірургія», директор ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України», керівник відділу нейротравми ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України», академік НАМН України, д.мед.н., професор
- Божко Л.І. Заступник головного лікаря з медичної роботи Київської міської станції швидкої медичної допомоги
- Вершигора А.В. Головний лікар Київської міської станції швидкої медичної допомоги, заслужений лікар України
- Гуляєва М.В. Виконавчий директор Всеукраїнської громадської організації «Українська асоціація боротьби з інсультом»
- Коваленко О.Є. Професор кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, д.мед.н.
- Костюк М.Р. Ст.н.с. відділення судинної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», к.мед.н.
- Мороз В. В. Співробітник відділення невідкладної судинної нейрохірургії з рентген-операційною ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України», к.мед.н.

Парій В.Д.	В.о. завідувача кафедри менеджменту охорони здоров'я Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, медичний директор МЦ "Універсальна клініка «Оберіг», професор, д.мед.н., заслужений лікар України
Прокопів М.М.	Доцент кафедри неврології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, к.мед.н., заслужений лікар України
Сапон М.А.	Завідувач організаційно-методичного відділу ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», д.мед.н.
Соколова Л.І.	Завідувач кафедри неврології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, д.мед.н., професор
Титова Т.А.	Доцент кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, к.мед.н.
Фломін Ю.В.	Завідувач інсультним центром клініки «Оберіг», доцент кафедри менеджменту та економіки в сімейній медицині Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, к.мед.н.
Цимейко О. А.	Завідувач відділення судинної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», д.мед.н., професор
Шуляк В.І.	Заступник головного лікаря Житомирської центральної районної лікарні, к.мед.н.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Ліщишина О.М.	Директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.мед.н, ст.н.с.
Горох Є.Л.	Начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.т.н.
Шилкіна О.О.	Начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
Мельник Є.О.	Начальник Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
Чагарна Н.С.	Експерт Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
Нетяженко Н.В.	Провідний фахівець Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.мед.н.

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом:
Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Міжнародного проекту ADAPTE (Франція)



Рецензенти

Поліщук Єфремович	Микола	Завідувач кафедри нейрохірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМНУ, Заслужений діяч науки і техніки України, д.мед.н., професор
Смоланка Володимир Іванович		Директор обласного клінічного центру нейрохірургії та неврології, завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, член правління Української асоціації нейрохірургів, Голова Закарпатського центру Української асоціації нейрохірургів, д.мед.н., професор
Козявкін Ілліч	Володимир	Генеральний директор Міжнародної клініки відновного лікування та Реабілітаційного центру «Еліта», головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Фізіотерапія», Герой України, Заслужений діяч науки і техніки України, член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор

Перегляд адаптованої клінічної настанови до 2017 року

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АВМ	Артеріо-венозна мальформація
АГ	Артеріальна гіпертензія
АКТ	Аксіальна комп'ютерна томографія
аСАК	Аневризмальний субарахноїдальний крововилив
АТ	Артеріальний тиск
АТ сист.	Артеріальний тиск систолічний
АТ серед.	Артеріальний тиск середній
АЧТЧ	Активований частково тромбопластиновий час
ВЧТ	Внутрішньочерепний тиск
ВЦІ	Відстрочена церебральна ішемія;
ГПМК	Гостре порушення мозкового кровообігу
ДАТ	Діастолічний артеріальний тиск
ЕКГ	Електрокардіографія
ЗОЗ	Заклад охорони здоров'я
ЗШД	Зовнішній шлуночковий дренаж
ГІ	Геморагічний інсульт
ІРП	Індивідуальна реабілітаційна програма
КН	Клінічна настанова
КТ	Комп'ютерна томографія
ЛПМД	Локальний протокол медичної допомоги
МДК	Мультидисциплінарна команда
МІ	Мозковий інсульт
МНВ	Міжнародний нормоване відношення (INR)
МРТ	Магнітна резонансна томографія
ПТКВ	Позитивний тиск в кінці видиху
САК	Субарахноїдальний крововилив
СМД	Стандарти медичної допомоги
ТГВ	Тромбоз глибоких вен
УЗД	Ультразвукове дослідження
УКПМД	Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги
ЦВТ	Центральний венозний тиск
ЦД	Цукровий діабет
ЧД	Частота дихання
ЦСА	Цифрова субтракційна ангіографія
ЧСС	Частота серцевих скорочень
ШВЛ	Штучна вентиляція легень
ШКГ	Шкала ком Глазго
EtCO₂	CO ₂ в кінці спокійного видиха
NIHSS	Шкала тяжкості інсульту інститутів здоров'я (США)
PaCO₂	Парціальний тиск вуглекислого газу в артеріальній крові
FiO₂	Фракція кисню у суміші, що вдихається
SpO₂	Насичення гемоглобіну киснем (у %)
Vt	Дихальний об'єм
WFNS	Світова Федерація Нейрохірургів

Настанова з лікування аневризмального субарахноїдального крововиливу.

Настанова для лікарів Американської Асоціації Серця та Американської Асоціації Інсульту

E. Sander Connolly, Jr, голова Асоціації; Alejandro A. Rabinstein, заступник голови Асоціації; J. Ricardo Carhuaroma, та інші від імені Ради з Інсультів при Американській Асоціації Серця, від Ради Серцево-судинних Радіологів та ендovasкулярних кардіохірургів, Ради Медсестринського догляду за пацієнтами із Серцево-судинними захворюваннями, Рада із Серцево-судинної хірургії та Анестезіології і Рада з Клінічної Кардіології

Вступ. У відповідь на зростаючу потребу в інформації, що ґрунтується на принципах доказової медицини, Американська Асоціація Серця (ААС) публікує настанову з лікування різних видів захворювань, які регулярно оновлюються. Попередні настанови по лікуванню аневризмального субарахноїдального крововиливу (аСАК) за спонсорством Ради ААС були видані у 1994 ¹ і 2009 роках.² У настановах 2009 року враховувались літературні дані, опубліковані до 1 листопада 2006 року.² Використовуючи першоджерела надруковані в період з 1 листопада 2006 по 1 травня 2010 років в теперішньому варіанті автори намагалися суттєво розширити зміст попередньо опублікованих рекомендацій. Для оновлених даних, які внесли зміни у попередні рекомендації, представлено необхідні пояснення.

аСАК являє собою важливу причину смертності та інвалідності в усьому світі. Показник захворюваності на аСАК коливається у досить широких межах, можливо, за рахунок генетичних факторів. Внаслідок розвитку аСАК до чверті хворих гине і близько половини виживши мають стійкі залишкові неврологічні порушення. В теперішній час складається тенденція до зниження загального рівня летальності і все більше нових даних засвідчують те, що раннє виключення аневризми з кровообігу разом з активною медикаментозною профілактикою і лікуванням ускладнень (гідроцефалія, вторинні ішемічні порушення мозкового кровообігу) дозволяють покращити результати лікування. Ці позитивні зміни спонукають до необхідності постійного оновлення оцінки ефективності втручань, які мають користь для пацієнта.

Хоча у великих, багатоцентрових, рандомізованих дослідженнях розглядається обмежене число серед існуючих видів лікування робоча група авторів доклала максимальних зусиль для узагальнення даних з надійних інформаційних першоджерел, з метою розробки практичних рекомендацій, які будуть корисними у повсякденній клінічній практиці лікування аСАК. У представленому огляді не розглядаються дослідження, які не завершилися. Багато з них можна знайти на сайті <http://www.strokecenter.org/trials/>. Принципи проведення огляду літературних даних, їх узагальнення і аналіз, а також визначення заключної редакції рекомендацій проводились так само, як і при укладанні попередньої редакції настанови у 2009 році.²

Склад авторського колективу формувався ААС з урахуванням необхідного представництва широкого кола медичних спеціалістів, які долучаються до лікування хворих з аСАК. Експертним спеціалістам, після перевірки на предмет наявності професійного конфлікту інтересів, в телефонному режимі визначали конкретні завдання по обраним напрямкам роботи настанови. В якості окремих підрозділів при написанні настанови виділяли такі: захворюваність, фактори ризику, профілактика, клінічний перебіг і наслідки захворювання, діагностика, попередження повторних крововиливів аневризми, хірургічне і ендovasкулярні лікування аневризм після розриву, принципи організації надання медичної допомоги, анестезіологічне забезпечення під час хірургічного лікування, лікування вазоспазму і відстроченої церебральної ішемії (ВЦІ), лікування гідроцефалії і судомних нападів, а також лікування ускладнень захворювання. Будучи об'єднаними разом, ці, окремо виділені категорії, узагальнюють провідні проблеми лікування аСАК, включаючи питання діагностики і профілактики захворювання. По кожному із визначених напрямків обраний

спеціаліст працював з одним або двома співавторами. В мережі MEDLINE було проведено розгорнутий пошук англomовних статей по лікуванню цієї хвороби. Попередньо запропоновані варіанти узагальнень літературних даних та власне рекомендацій передавалися на розгляд іншим членам авторського колективу.

Спiрні питання обговорювалися в режимі телефонних конференцій. Голова авторського колективу виконував рецензію та об'єднання окремих розділів Настанови. Після цього заключний попередній варіант Настанов розсилався для перегляду всім членам авторського колективу. Після урахування зауважень та внесення відповідних поправок від окремих авторів, голови колективу авторів та його заступника затверджувався остаточний попередній варіант Настанов. Документ ще раз переглядався головою та його заступником після урахування зауважень в рецензіях незалежних експертів і він розсилався усім членам авторського колективу для остаточного погодження та затвердження.

Розроблені рекомендації відповідають існуючим методам класифікації рівня достовірності лікувального ефекту та класу доказовості фактів, встановленими Радою з питань інсульту при ААС (таблиці 1 та 2). Всі рекомендації I класу представлено в таблиці 3. Усі нові або змінені рекомендації подано в таблиці 4.

Захворюваність та поширеність аСАК

У різних регіонах світу існує значна різниця показників захворюваності на аСАК. Дослідження ВООЗ показали 10-ти разову відмінність рівнів щорічної захворюваності у країнах Європи та Азії: від 2,0 випадків на 100 000 населення в Китаї до 22,5 випадків на 100 000 у Фінляндії.³ Пізніше проведений систематизований епідеміологічний аналіз підтвердив високу захворюваність на аСАК у Фінляндії та Японії, низьку - в Південній і Центральній Америці, захворюваність в інших регіонах у середньому становить 9,1 на 100 000 населення.⁴ В недавньому систематизованому огляді популяційних досліджень захворюваність на аСАК коливалася від 2 до 16 на 100 000.⁵ В цій же роботі загальна (з поправкою на вік) захворюваність на САК в країнах з низьким і середнім рівнем доходу була майже вдвічі більшою, ніж у країнах з високим рівнем економічного розвитку. Хоча за деякими звітами захворюваність аСАК в Сполучених Штатах становить 9,7 на 100 000,⁶ у дослідженні 2003 року було встановлено 14,5 випадків аСАК на 100 000 дорослого населення на рік.⁷ Через те, що смерть в результаті аСАК часто наступає до госпіталізації (приблизно 12-15% випадків),^{8,9} справжній рівень захворюваності, можливо, ще вищий.

Хоча у значній кількості популяційних досліджень показано, що захворюваність на аСАК залишається відносно стабільною протягом минулих 4 десятиріч,^{5,10-16} останні данні (з поправкою на вік і стать) вказують на невелике зниження показника захворюваності в період між 1950 і 2005 для всіх регіонів, крім Японії, Південної і Центральної Америки, а також Фінляндії.⁴ Ці дані підтверджують дослідження, які показали, що захворюваність на аСАК збільшується з віком, і типовим для його виникнення є середній вік ≥ 50 років.^{3, 7,17,18} Порівняно рідко аСАК виникає у дітей, у яких показник захворюваності зростає з віком, від 0,18 до 2,0 на 100 000.^{4,19} Більшість досліджень також свідчать про вищу частоту аСАК серед жінок, ніж у чоловіків.^{7,11-13, 20-22} Нещодавно отримані статистичні дані вказують на те, що узагальнений рівень захворюваності серед жінок, у 1,24 разів вище (95% довірчий інтервал від 1,09 до 1,42), ніж серед чоловіків.⁴ Цей показник нижчий, ніж попередньо встановлений у період з 1960 по 1994 роки, який відповідав більшій частоті аСАК у представників жіночої статі в 1,6 разів у порівнянні з чоловіками (95% довірчий інтервал в межах 1,09 - 1,42).²³ Визначена залежність рівня захворюваності від статевої належності і віку, зокрема, цей показник вищий у чоловіків більш молодшої вікової групи (25-45 років), у жінок, що мають вік від 55 до 85 років і у чоловіків старших за 85 років.⁴ Не виключається відмінність у показниках захворюваності на аСАК залежно від раси та етнічної належності: афроамериканці і латиноамериканці мають вищу захворюваність на аСАК, ніж білошкірі Американці.^{6,24,25}

Коментар робочої групи:

Згідно з епідеміологічними розрахунками в Україні щороку відбувається до 5 тисяч аневризмальних САК (при середньому показнику захворюваності 12 випадків/100 тис/рік на 45 мільйонів населення). Поширеність асимптомних аневризм в популяції Європейських країн в середньому складає 2-5% від усього населення.

Догоспітальна летальність при первинному крововиливі внаслідок розриву мозкових артеріальних аневризм (далі - аневризм) складає 10-15%. Протягом трьох місяців після першого крововиливу без хірургічного лікування помирає до 50% хворих, а половина з тих, хто вижили, мають інвалідизуючі неврологічні порушення. Формування внутрішньомозкових гематом спостерігається у близько 20% хворих з розривами аневризм. Основна причина ускладнень аСАК обумовлена повторними розривами аневризм (до 25% протягом 2-х тижнів, до 50% протягом 6-ти місяців), при яких летальність досягає 70%. Другим важливим фактором ускладнень є розвиток артеріального спазму, який спостерігається у близько половини хворих після розриву аневризм і призводить до летальних наслідків або глибокої інвалідизації у 10-15% випадків внаслідок вторинних ішемічних порушень. Своєчасне проведення хірургічного виключення аневризм з кровообігу дозволяє попередити повторні інтракраніальні геморагії і проводити активну інфузійну терапію, спрямовану на попередження артеріального спазму і його наслідків. Через 6 місяців після розриву аневризми ризик повторного крововиливу у хворих без хірургічного лікування складає 3% на рік. Асимптомні аневризми мозкових артерій мають ризик геморагії 1-2% на рік, а з симптомами іншими, ніж крововилив (мас-ефект, дистальна емболія) – до 6% на рік.

Статистика, якою володіє асоціація н/х України (орг-метод відділ Інституту н/х) дозволяє визначити діагноз аСАК лише у тих хворих, які перебували на лікуванні в нейрохірургічних стаціонарах. Так, у 2011 році було зареєстровано 2313 хворих з діагностованими аневризмами головного мозку і 924 випадків верифікованих аСАК. Беззаперечно простежується збільшення кількості хворих з мозковими аневризмами за рахунок покращення компетентності лікарів, розширення сучасних можливостей діагностики захворювання (включаючи неінвазивні) і впровадження сучасних методик нейрохірургічного лікування. Для порівняння відповідні показники у 200 р?. склали 846 і 474 випадки.

Фактори ризику та профілактика САК

До модифікуючих факторів ризику аСАК відносять артеріальну гіпертензію, тютюнопаління, зловживання алкоголем, а також вживання симпатоміметичних наркотиків (кокаїн та ін.). У додаток до попередньо вказаної вищої захворюваності у осіб жіночої статі ризик аСАК зростає при наявності мозкової аневризми без попереднього розриву (особливо при симптомному клінічному перебігу, зі збільшенням її розміру і при розташуванні або в ділянці галуження задньої сполучної артерії або у вертебробазиллярному басейні), при спадковому характері захворювання (щонайменше один з родичів першої лінії має внутрішньочерепну аневризму, а особливо, коли їх двоє і більше), перенесений аСАК серед прямих родичів,^{26,27} а також певні генетичні синдроми, такі як аутосомно-домінантний полікістоз нирок та синдром Елерса-Данлоса IV типу.^{28,29} Згідно з новими даними, які з'явилися після публікації попередньої версії цієї настанови, визначено наступні фактори ризику аСАК:

(1) Розрив аневризм переднього півкільця Вілізієвого кола частіше відбувається у віці <55 років, розрив аневризм задньої сполучної артерії частіше стається у чоловіків.³⁰

(2) Розмір аневризми, яка розірвалась, був меншим у пацієнтів, які хворіли на артеріальну гіпертензію та курили, ніж у тих, хто мав лише один із цих факторів ризику.³¹

(3) Суттєві стресові події, такі, як фінансові або юридичні проблеми протягом попереднього місяця можуть збільшити ризик аСАК.³²

(4) Розмір аневризми >7 мм є доведеним фактором ризику її розриву.³³

(5) Не визначено зростання ризику аСАК під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді.^{34, 35}

Запалення, імовірно, відіграє важливу роль у патогенезі та збільшенні розмірів внутрішньочерепних аневризм.³⁶ Серед важливих медіаторів виділяють наступні: ядерний фактор (*k* - *легкий ланцюговий підсилювач*) В-активних лімфоцитів (NF-κB),³⁷ фактор некрозу пухлин, макрофаги і активні форми кисню. Незважаючи на те, що відсутня інформація щодо контрольованих досліджень у людей, інгібітор 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А-редуктази (статини)³⁸ і блокаторів кальцієвих каналів можуть затримати формування аневризми інгібуванням NF-κB (фактору некрозу) та шляхом залученням інших механізмів. До інших факторів ризику, які доведено пов'язані з розвитком аСАК і можуть корегуватися відносять наступні: дуже низький показник індексу маси тіла, тютюнопаління, і зловживання алкоголю.^{31, 39, 40} Незважаючи на успіхи у лікуванні артеріальної гіпертензії, гіперліпідемій і поступовим зниженням відсотку курців серед населення, показник захворюваності на аСАК помітно не змінився упродовж останніх 30 років.¹⁶

Цілком можливо, що харчування підвищує ризик розвитку інсульту в цілому і САК зокрема. У епідеміологічному дослідженні фінських курців, яких спостерігали протягом 13 років, збільшене споживання йогурту (але не всіх молочних продуктів) було пов'язане з більш високим ризиком аСАК.⁴¹ Більше споживання рослинної їжі сприяє зменшенню ризику інсульту і аСАК.⁴² Значне споживання кави, чаю⁴³ і магнію⁴⁴ були пов'язані зі зменшенням ризику інсульту в цілому, але не мало впливу на ризик аСАК.

Прогнозування збільшення окремих внутрішньочерепних аневризм у розмірі та можливості їх розриву у конкретного пацієнта залишається проблематичним. Великі аневризми (>8 мм в діаметрі), виявлені під час магнітно-резонансної томографії, з часом мають тенденцію до збільшення,⁴⁵ що передбачає більш високий ризик їх розриву. Деякі особливості будови аневризми (наприклад, форма у вигляді пляшкової шийки⁴⁶ і співвідношення між розміром аневризми і величиною артерії^{47, 48}) були пов'язані з її розривом, але яким чином ця інформація може бути використана для кожного конкретного випадку, щоб передбачити майбутній розрив аневризми досі залишається нез'ясованим.³³ Варіабельність можливого клінічного прояву захворювання для окремого пацієнта на даний час залишається непередбачуваною, а існуючі індивідуальні мінливості істотно впливають на імовірність виявлення аневризми та ризик її розриву. Такі положення можуть послабити переваги рутинного скринінгу в групі пацієнтів високого ризику.⁴⁹

Враховуючи існуючі невизначеності, в лікуванні аневризм, що не розірвалися, наступні фактори вважаються економічно вигідними і такими, що здатні знижувати захворюваність та смертність від аСАК: молодший вік, більша очікувана тривалість життя, високий ризик розриву аневризми.⁵⁰ Два великих обсерваційних дослідження спадкових аневризм дозволяють припустити, що скринінг таких пацієнтів може також бути економічно ефективними в запобіганні аСАК та в покращення якості життя.^{26, 27} Менш масштабні дослідження показали, що скринінг пацієнтів, які мають одного родича першого рівня з аСАК, може бути виправданим, проте набагато менше ясно, чи необхідний постійний скринінг пацієнтам, яким попередньо проведено лікування з приводу аСАК.^{51, 52} У дослідженні CARAT (Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment), повторні аСАК виникали внаслідок неповного виключення аневризм і відбувалися в середньому через 3 дні після лікування, рідко через 1 рік.⁵³ Подальші повторні неінвазивні скринінгові обстеження можуть не мати економічної ефективності, не сприяють збільшенню тривалості життя і не поліпшують якість життя у загальній вибірці пацієнтів.⁵⁴ Пацієнти з повністю облітерованими аневризмами після аСАК мають низький ризик рецидиву аСАК принаймні 5 років^{55, 56}, хоча деякі аневризми після емболізації спіралями потребують повторних ендovasкулярних втручань.⁵⁷

Рекомендації з факторів ризику та профілактики аСАК

1. Лікування високого АТ антигіпертензивними лікарськими засобами рекомендується для запобігання ішемічного інсульту, ВМК хворим з ураженнями серця, нирок та інших органів-мішеней (Клас I, рівень доказовості A).
2. Необхідно проводити лікування АГ, яке може знизити ризик аСАК. (Клас I; рівень доказовості B).
3. Для зниження ризику розвитку аСАК слід відмовитись від тютюнопаління та зловживання алкоголем. (Клас I, рівень доказовості B).
4. На додаток до розміру і місця розташування аневризми, віку і стану здоров'я пацієнта, доцільно розглядати морфологічні та гемодинамічні характеристики аневризми при визначенні ризику її розриву. (Клас IIb, рівень доказовості B). (Нова рекомендація)
5. Споживання великої кількості овочів може знизити ризик аСАК. (Клас IIb, рівень доказовості B). (Нова рекомендація)
6. Може бути доцільним пропонувати неінвазивний скринінг для пацієнтів із сімейним (принаймні у родича 1-го ступеня) аСАК і/або хворим після перенесеного аСАК для виявлення аневризми *de novo* (утворених наново) або збільшення у розмірах попередньо лікованої аневризми, але ризику і переваги такого скринінгу вимагають подальшого вивчення. (Клас IIb, рівень доказовості B).
7. Після виключення аневризми з кровообігу рекомендується негайна цереброваскулярна візуалізація для визначення неповної облітерації або реканалізації аневризми, які можуть потребувати повторних оперативних втручань. (Клас I; рівень доказовості B). (Нова рекомендація)

Коментар робочої групи:

Артеріальна гіпертензія, тютюнопаління і зловживання алкоголем являють собою науково доведені фактори ризику аСАК. Їх поведінковий і медикаментозний контроль залишається обов'язковим і незмінним, як і для інших видів цереброваскулярних захворювань.

Асимптомні аневризми мозкових артерій виявляються у 2-4% населення. Важливе значення належить виокремленню саме тих аневризм, які мають найбільший ризик розриву і тому потребують нейрохірургічного лікування для попередження тяжких наслідків внутрішньочерепного крововиливу. При визначенні показів для хірургічного лікування асимптомних аневризм необхідно керуватися існуючими положеннями про їх характеристики (розмір, форма, локалізація, наявність дивертикулів та інші) за даними інструментальних методів діагностики. Визначення доцільності хірургічного лікування і вибір його виду (мікрохірургічне або ендovasкулярне) повинні ґрунтуватись на виправданості лише мінімального ризику інтраопераційних ускладнень при асимптомних аневризмах і урахуванні того факту, що узагальнений ризик крововиливу асимптомної аневризми складає приблизно 1-2% на рік.

Якщо визначено наявність ознак сімейного характеру захворювання (верифіковані у двох або більше родичів першого порядку асимптомні аневризми або аневризми після крововиливу) доцільно проведення скринінгових досліджень серед родичів за допомогою неінвазивних методик. Рекомендації до проведення цих обстежень дає спеціаліст, який визначив ознаки сімейних аневризм (нейрохірург, нейрорадіолог, невролог, сімейний лікар). У разі виявлення асимптомної аневризми у членів родини хворих направляється до нейрохірурга для визначення подальшої лікувальної тактики (спостереження або хірургічне лікування).

Доцільність проведення скринінгової церебро-васкулярної візуалізації для виявлення *de novo* аневризм на теперішній час не має наукового підтвердження.

Негайна цереброваскулярна візуалізація показана після всіх операцій виключення аневризм. Після мікрохірургічного втручання достатньо одноразового підтвердження повного блокування кровоплину в аневризмі. У випадках нерадикальної ендovasкулярної облітерації або неповного блокування шийки при мікрохірургічній операції хворі потребують

постійного динамічного спостереження і визначення показів для повторних втручань (ендоваскулярних або мікрохірургічних), спрямованих на повне виключення аневризми.

Перебіг та наслідки САК

Незважаючи на те, що летальність при аСАК залишається високою в усьому світі,⁵ в економічно розвинених країнах цей показник знизився протягом останніх 25 років^{9, 11,15,58,59} У дослідженні, проведеному в Сполучених Штатах, повідомляється про зниження рівня летальності приблизно на 1% щороку з 1979 до 1994.⁶⁰ Інші дослідження показали, що летальність при аСАК знизилася з 57% в середині 1970-х років до 42% у середині 1980-х,¹¹ в той час як цей показник з середині 1980-х років до 2002 за різними даними коливався в межах від 26% до 36%.^{6,12,13,18,20,61,62} Рівень летальності має досить широкий діапазон значень в опублікованих епідеміологічних дослідженнях, починаючи з 8% і досягаючи 67%⁵⁹. Регіональні відмінності стають очевидними, при порівнянні даних, отриманих з різних першоджерел. Середній рівень показників летальності в Сполучених Штатах становив 32% проти 43-44% в Європі і 27% в Японії.⁵⁹ Представлені дані отримані в дослідженнях, які не завжди в повній мірі враховували випадки догоспітальної смерті. Ця особливість має важливе значення, оскільки визначене зниження показника рівня летальності пов'язане з поліпшенням виживання лише серед тих хворих з аСАК, яких було госпіталізовано у лікарню.

Середній вік пацієнтів з аСАК зростає, що спричиняє негативний вплив на показник рівня їх виживання.⁵⁹ Стать і расова належність можуть також впливати на показник летальності, зокрема, згідно з деякими дослідженнями жінки мають більш високий рівень смертності, ніж чоловіки^{9,11,60}, а смертність в афроамериканців, американських індіанців/корінних жителів Аляски і жителів островів Тихого океану вища ніж у представників білої раси.⁶³

Існуючі популяційні дослідження надають набагато менше інформації про функціональний стан хворих, які вижили після аСАК. Частота розвитку інвалідності коливається між 8% і 20% при оцінці за модифікованою шкалою Ренкіна.⁵⁹ Дані рандомізованих досліджень (без популяційної генералізації результатів), показують аналогічну картину, а саме, у міжнародному дослідженні ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial) у 12% пацієнтів виявлено істотні обмеження способу життя (3 бали за модифікованою Шкалою Ренкіна), а у 6,5% зберігалась повна функціональна залежність (4-5 балів за модифікованою Шкалою Ренкіна) через 1 рік після аСАК. Крім того, шкали, які в неповній мірі враховують когнітивні порушення, поведінкові зміни, соціальну реадaptaцію і рівень повсякденної активності можуть істотно недооцінювати вплив аСАК на функціональний стан і якість життя пацієнтів, які вижили. Численні дослідження, з різним дизайном наводять переконливі докази того, що інтелектуальні порушення досить широко поширені після аСАК. Хоча визначається тенденція до поліпшення когнітивних функцій протягом першого року,⁶⁴ значні амнестичні порушення зберігаються у приблизно 20% пацієнтів після аСАК, які асоціюються з поганим функціональним відновленням і низькою якістю життя.⁶⁵ Когнітивний дефіцит і функціональні порушення нерідко посилюються розладами настрою (тривога, депресія), втому і розладами сну.⁶⁶ Таким чином, застосування шкал з оцінки стану здоров'я і якості життя може бути особливо корисним у всебічній оцінці пацієнтів з аСАК, навіть у випадках відновлення функціональної незалежності.^{67,68} Поведінкові та психосоціальні труднощі, а також погана фізична і психічна дієвість, є одними з найбільш частих факторів, які спричиняють неспроможність пацієнтів (за відсутності інших обмежень) повернутися до своєї попередньої професії.^{66, 68}

Багато чого ще належить дізнатися щодо причин когнітивних і функціональних порушень після аСАК і щодо оптимальних методів оцінки інтелектуальних змін і функціонального відновлення таких пацієнтів. Тяжкість клінічних проявів захворювання є найвпливовішим прогностичним показником при аСАК. Початкова тяжкість стану хворого може бути оцінена за допомогою Шкали Ханта і Гесса або Шкали Всесвітньої Федерації

Нейрохірургів.^{69,70} Повторний розрив аневризми є ще одним важливим предиктором несприятливого наслідку, що буде обговорюватись в наступному розділі. Інші предиктори поганого прогнозу захворювання включають літній вік, наявність важкого супутнього соматичного захворювання, поширений набряк головного мозку за даними комп'ютерної томографії (КТ), ВШК та ВМК, симптомний вазоспазм, пізні ішемічні інсульти (особливо множинні), гіперглікемію, лихоманку, анемію та інші системні ускладнення (пневмонія та сепсис).⁷¹⁻⁷⁷ Певні характеристики аневризми, такі як, її розмір, місце розташування і складна структурна конфігурація, можуть збільшити ризик ускладнень при оперативному лікуванні і впливати на загальний прогноз.⁷⁸ Лікування великої кількості хворих з аСАК у медичних центрах, які мають у своєму штаті нейрохірургічну та ендovasкулярну служби, може бути пов'язане з кращими результатами.⁷⁹⁻⁸¹

Рекомендації щодо оцінки клінічного перебігу та наслідків аСАК

1. Необхідно швидко визначити тяжкість клінічного стану безпосередньо після аСАК за допомогою простих надійних шкал (наприклад, Шкала Ханта та Гесса, Шкала Всесвітньої Федерації Нейрохірургів), тому що ці прогностичні індикатори наслідків аСАК мають найбільшу практичність. (Клас I; рівень доказовості B).

2. Ризик раннього повторного розриву аневризми є високим, і він пов'язується з дуже поганими наслідками. Тому, рекомендується термінове обстеження та лікування пацієнтів з підозрою на аСАК. (Клас I, рівень доказовості B).

3. Після виписки пацієнтам з аСАК доцільно проводити комплексне обстеження з оцінкою когнітивних, поведінкових функцій і психосоціального статусу. (Клас Па; рівень доказовості B). (Нова рекомендація)

Коментар робочої групи:

Шкали тяжкості стану Ханта та Гесса, Всесвітньої Федерації Нейрохірургів включені в уніфіковані клінічні протоколи (Геморагічний інсульт) якості обов'язкових для визначення тяжкості клінічного стану хворих в гострому періоді захворювання при аСАК.

Положення про ризик раннього повторного розриву аневризми головного мозку і його наслідки разом з необхідністю термінового обстеження і негайного лікування є стрижневими в організації діагностично-лікувальних заходів у гострому періоді крововиливу аневризми. Хворих з клінічною симптоматикою гострого порушення мозкового кровообігу (за типом САК слід негайно госпіталізувати для обстеження в заклад охорони здоров'я. Після верифікації діагнозу САК і за умов відсутності протипоказів необхідне термінове переведення хворого до спеціалізованого нейрохірургічного відділення для ангіографічного обстеження та лікування. Відповідний заклад охорони здоров'я повинен мати належне обладнання і підготовлений персонал для повноцінного інструментального обстеження і оперативного лікування (мікрохірургічного або ендovasкулярного). Детальні діагностичні і лікувальні заходи при розривах мозкових аневризм відображено в наказі МОЗ України № 317 від 13.06.2008 року (клінічні протоколи надання медичної допомоги за спеціальністю "Нейрохірургія" 1,18-1,22). При проведенні лікування хворих із САК необхідно усвідомлювати той факт, що до 85% випадків ці інтракраніальні геморагії спричиняються розривами артеріальних аневризм і тому всі заходи повинні першочергово спрямовуватись на попередження повторного крововиливу. Кровотеча при розриві аневризми триває секунди і жодне медикаментозне лікування не здатне її зупинити. Терапевтичні заходи можуть бути спрямовані лише на контроль факторів ризику (артеріальний тиск, згортуюча система крові) повторного розриву аневризми до проведення нейрохірургічної операції. Поліпшення загального стану хворого і регрес менінгеальної симптоматики не може бути критерієм оцінки ефективності лікування і сприятливого перебігу захворювання до моменту інструментального визначення причини САК (МР/КТ ангіографія, селективна церебральна АГ). З моменту встановлення діагнозу САК хворий і його родичі обов'язково повинні бути проінформовані про можливі причини захворювання, методи їх точної діагностики та

існуючі види лікування. Необхідне об'єктивне попередження хворих і їх родичів у цих випадках про ризик повторного геморагічного інсульту і його наслідки. Ургентність дій лікарського персоналу на будь-якому етапі надання медичної допомоги хворим із спонтанним САК повинна бути подібною до визначення діагностично-лікувальної тактики при невідкладних станах (інфаркт міокарда, кишкова непрохідність «гострий живіт» та інші). В аналогічному контексті можуть розглядатись і юридично-правові наслідки у випадках затримки діагностики причини САК і несвоєчасному наданні або ненаданні необхідного нейрохірургічного лікування.

Після проведеного лікування (включаючи нейрохірургічне) в гострому періоді геморагічного інсульту оцінка неврологічного статусу, когнітивних і поведінкових функцій необхідні для встановлення ступеню психосоціальної дезадаптації хворих і динаміки перебігу захворювання, визначення ефективності реабілітаційного лікування.

Клінічні прояви та діагностика аСАК

Клінічні прояви аСАК є одними з найбільш переконливих у медичній практиці. Відмінною рисою аСАК у пацієнта, з непорушеною свідомістю, є скарга на "найсильніший головний біль у своєму житті", так його описують приблизно 80% пацієнтів, здатних надати анамнестичну інформацію.⁸² Цей головний біль характеризується надзвичайною раптовістю і негайним досягненням своєї максимальної інтенсивності (громоподібний головний біль). Попереджувальний або вартовий головний біль, який передує болю обумовленому розвитком аСАК, відмічається у 10-43% пацієнтів.^{83, 84} Цей попереджувальний головний біль збільшує шанси раннього рецидиву розриву аневризми у 10 разів.⁸⁵ Більшість аневризм залишається безсимптомним, доки не станеться їх розрив. аСАК може виникнути під час фізичного навантаження або стресу.⁸⁶ Тим не менш, при обстеженні 513 пацієнтів з аСАК було показано, що найбільша частота розривів відбувалась в той час, коли пацієнти були зайняті своєю повсякденною діяльністю, за відсутності важкого фізичного навантаження.⁸⁷ Початок головного болю може бути пов'язаний з однією або кількома додатковими ознаками і симптомами, серед яких вирізняють наступні: нудота та/або блювота, ригідність потиличних м'язів, світлобоязнь, короткочасна втрата свідомості або вогнищеві неврологічні порушення (в тому числі парези черепних нервів). У ретроспективному дослідженні серед 109 пацієнтів з верифікованим аСАК, головний біль був присутній у 74%, нудота або блювота у 77%, втрата свідомості в 53% та потилична ригідність у 35%.⁸⁸ Не менше 12% хворих помирають до отримання медичної допомоги.

Незважаючи на класичні клінічні прояви аСАК, у кожному конкретному випадку вони не можуть бути однаковими, і через значні відмінності в інтенсивності і в характері головного болю при аСАК, помилковий діагноз або запізнення при його установці є поширеним явищем. До 1985 року помилковий діагноз САК встановлювався приблизно у 64% випадків, а за останніми даними частота помилкового діагнозу становить близько 12%.^{89,90} Помилково або невчасно установлений діагноз асоціюється з майже 4-х разовим зростанням ймовірності смерті або інвалідності протягом року у пацієнтів, які при первинному обстеженні мали мінімальні неврологічні порушення або їх не було взагалі.⁸⁹ Найбільш поширена діагностична помилка полягає у не проведенні безконтрастної КТ головного мозку.^{89,91-93} У невеликої частини хворих високий ступінь підозри на основі клінічних проявів дозволяє установити правильний діагноз, незважаючи на нормальні результати КТ головного мозку і люмбальної пункції. Як показано в недавньому дослідженні у 1,4% пацієнтів в подібній ситуації діагноз аСАК був установлений тільки після застосування методів візуалізації судин головного мозку.⁹⁴

Пацієнти можуть повідомляти про симптоми, характерні для незначного крововиливу, перед розвитком основного крововиливу внаслідок розриву аневризми, що отримало назву вартової або попереджуючої кровотечі.^{83, 84} У більшості випадків ці незначні крововиливи відбуваються в межах від 2 до 8 тижнів перед основним аСАК. Головний біль внаслідок попереджувальної кровотечі зазвичай має меншу інтенсивність, ніж той, що пов'язаний з

великими розривами, але він може тривати декілька днів.^{95,96} Після попереджувального крововиливу можуть виникати нудота і блювання, проте менінгіальна симптоматика розвивається рідко. В 3-х проведених дослідженнях серед усіх 1752 пацієнтів з розривами аневризм, 340 (19,4%, в межах від 15-37%) мали в анамнезі раптовий сильний головний біль перед тими клінічними проявами, що призвели до госпіталізації.^{82,95,97} Важливість розпізнавання попереджувальної кровотечі не може бути переоціненою. Головний біль найбільш часто є основною скаргою у пацієнтів відділення невідкладної допомоги, проте аСАК зустрічається тільки у 1% випадків від усіх хворих з головним болем, які обстежуються в цих відділеннях.⁹² Таким чином, високий ступінь настороженості є виправданим, тому що діагноз попереджувального крововиливу до катастрофічного розриву аневризми може врятувати життя.⁹³ Судоми можуть виникати у 20% пацієнтів після аСАК, зазвичай у перші 24 годин і частіше у випадках, пов'язаних з внутрішньо-мозковою геморагією, артеріальною гіпертензією, аневризмами середньої мозкової і передньої сполучної артерій.^{98,99}

КТ головного мозку без контрастного підсилення залишається провідним методом діагностики аСАК з часу публікації попередньої версії цих настанов,^{1,2} відбулися лише незначні зміни стосовно технології обробки зображень при даному захворюванні. Чутливість КТ у перші 3 дні після САК залишається дуже високою (наближена до 100%), після чого вона помірно знижується протягом наступних кількох днів.^{2,100} Через 5-7 днів, частота негативних результатів КТ різко збільшується, і часто необхідне проведення спинномозкової пункції, яка може виявити ксантохромію ліквору. Тим не менше, удосконалення в царині магнітно-резонансної візуалізації головного мозку, зокрема, використання режимів імпульсних послідовностей (швидка інверсія відновлення з пригніченням сигналу від рідини, протонна щільність, дифузійно-зважені зображення і послідовності градієнтного віддуння),¹⁰¹⁻¹⁰³ часто дозволяють діагностувати аСАК при негативних результатах КТ дослідження та за наявності клінічної підозри на аСАК, що може усувати необхідність проведення люмбальної пункції. Діагностичне значення МРТ при періменцефальних САК (як правило, не обумовлені розривами аневризм) є спірною.¹⁰⁴ Покази для магнітно-резонансної ангіографії при аСАК достатньо обмежені через недоліки, пов'язані з доступністю відповідного обладнання, організаційними аспектами (включаючи труднощі обстеження пацієнтів у гострому періоді крововиливу), залежність якості зображення від щонайменших рухів пацієнта, тривалішим часом обстеження та вищою його вартістю. Виявлення аневризм розмірами <3 мм за допомогою КТ ангіографії (КТАг) недостатньо надійне^{105,106}, що спричиняє суперечки у разі негативних результатів КТАг при аСАК.¹⁰⁷ У випадку періменцефального субарахноїдального крововиливу (САК), деякі автори стверджують, що отриманий негативний результат КТАг є достатнім для виключення аневризматичного генезу крововиливу і, відповідно, проведення церебральної ангіографії недоцільне, проте це твердження суперечливе. В одному дослідженні визначено високий рівень узгодженості при діагностиці не-аневризматичного періменцефального крововиливу, проте можуть виникати певні розбіжності при інтерпретації результатів КТ діагностики і тому необхідна обережність у прийнятті рішення щодо доцільності проведення у подальшому ангіографічного дослідження.¹⁰⁸ В іншому дослідженні,¹⁰⁹ негативний результат КТАг надійно свідчив про відсутність аневризми, коли при КТ визначались класичні ознаки періменцефального САК або не виявлялось крові інтракраніально. Цифрова субтракційна ангіографія (ЦСАг: DSA - digital subtraction angiography) показана при дифузних, характерних для розриву аневризм САК, повторне виконання ЦСАг через певний проміжок часу необхідне у випадках негативного результату першого дослідження, при цьому можливе виявлення аневризм малих розмірів у 14% випадків. При виявленні крові у мозкових боронах проводиться ретельний аналіз КТАг на предмет диференційної діагностики з васкулітом, а для остаточного підтвердження діагнозу рекомендоване проведення ЦСАг.¹⁰⁹ Деякі дослідження стверджують, що КТАг може не виявити невеликі аневризми, тому необхідно проводити 2- і 3- вимірну церебральну ангіографію, особливо у

тих випадках, коли крововилив супроводжується втратою свідомості.¹¹⁰ На думку більшості дослідників, якщо при дифузних, характерних для розриву аневризм САК, отримано негативні результати КТАг необхідно виконувати 2- і 3- вимірну церебральну ангиографію. У пацієнтів похилого віку із системним судинним атеросклерозом КТАг в переважній більшості випадків може замінити катетерну церебральну ангиографію при відмінній якості візуалізації судин та прискіпливій оцінці отриманих зображень.¹¹¹ Кісткові структури можуть створювати певні складнощі для КТАг дослідження, особливо в ділянках основи черепа. Нова технологія КТА-ММВЕ (multisection CTA combined with matched mask bone elimination - мультизрізова КТАг у поєднанні з видаленням відповідної кісткової маски) з високою точністю дозволяє виявити внутрішньочерепні аневризми у будь-якій проекції без накладання на зображення кісткових утворень.¹¹² КТА-ММВЕ має обмежену чутливість при виявленні дуже малих аневризм. Отримані дані свідчать, що ЦСАг і 3- вимірну ротаційну ангиографію доцільно використовувати лише для оцінки стану артерій на яких розташована аневризма в при плануванні проведення ендоваскулярної операції на аневризмі, попередньо виявленої на КТАг. Інша нова технологія парно-енергетичної КТАг (dual-energy CTA) має аналогічну якість діагностичних зображень при більш низькій дозі опромінення, ніж цифрова субстракційна КТАг і більшу діагностичну точність у порівнянні з 3- вимірною ЦСАг (але не 2- вимірною ЦСАг) для виявлення внутрішньочерепної аневризми.¹¹³

Церебральна ангиографія все ще широко застосовується для діагностики етіології САК і для характеристики виявлених церебральних аневризм, що спричинили крововилив. В цілому, вважається достатнім проведення КТАг для оперативного лікування аневризми шляхом мікрохірургічного кліпування шийки,¹¹⁴ але значення лише КТАг діагностики для прийняття рішення про можливість ендоваскулярного лікування аневризми залишається суперечливою.¹¹⁵⁻¹²⁰ В одному з досліджень¹¹⁵ 95,7% пацієнтам з аСАК вибір певного виду лікування (мікрохірургічного або ендоваскулярного) був визначений на основі результатів КТАг. У 4,4% пацієнтів метод КТАг не дав достатньої інформації для визначення оптимального виду оперативного лікування, таким пацієнтам було призначено ЦСАг; у 61,4% випадків була проведена ендоваскулярна операція на основі результатів КТАг, при цьому успішна облітерація аневризми спіралями була досягнута в 92,6% спостережень. Автори прийшли до висновку, що КТАг на 64-зрізовому сканері є точним діагностичним інструментом для виявлення аневризми і визначення її структури в гострому періоді аСАК, а також дозволяє прийняти рішення про вибір мікрохірургічного або ендоваскулярного методу для виключення аневризми.¹¹⁵ Феномен часткового усереднення об'єму (volume averaging) може подати по несправжньому широку шийку аневризми, що може привести до помилкового висновку про неможливість ендоваскулярної емболізації аневризми спіралями. Ці суперечливі дані, швидше за все, викликані різними технологічними характеристиками комп'ютерних томографів (16-шарове проти 64-шарового сканування), товщиною одного зрізу, і алгоритмами обробки даних різних систем КТ, які мають неоднакову роздільну здатність. Тривимірна церебральна ангиографія більш чутлива для виявлення аневризм, ніж двохвимірна.^{121, 122} Поєднання з 3 і 2-вимірної церебральної ангиографії, як правило, забезпечує найкраще відображення структурної анатомії аневризми з високою роздільною здатністю, і зазвичай завжди виконується при підготовці до ендоваскулярної операції.

Технологія проекційно-панельної об'ємної КТ з'явилася відносно нещодавно, вона дозволяє створювати КТ-подібні зображення з 3-вимірного обертального спина рентгенівської рами, на ангиографічній установці. На даний час, цей метод не має істотного значення для первинної діагностики аСАК, тому що його роздільна здатність та контрастність не достатньо високі;¹²³ проте ця технологія може бути використана під час ендоваскулярної операції, щоб виключити гідроцефалію.¹²⁴ Останнім часом, важливою і тривожною темою для обговорення стало питання променевого навантаження для пацієнтів з аСАК.^{125, 126} Поєднання безконтрастної КТ головного мозку для діагностики САК, підтвердження положення катетера після його установки в шлуночкову систему, дослідження при розвитку неврологічних порушень, КТАг для діагностики аневризми, КТАг

і КТ перфузії для підтвердження артеріального спазму, і виконання катетерної церебральної ангіографії для операції емболізації аневризми, та у подальшому для ендovasкулярного лікування вазоспазму може призвести до значного опромінення голови, з можливим ризиком радіаційного ураження у вигляді шкірної еритеми та алопеції. Хоча деякі або всі ці радіологічні дослідження часто необхідні, потрібно за будь-якої нагоди зменшувати ступінь дії радіації на пацієнтів з аСАК.

Рекомендації стосовно клінічних проявів та діагностики аСАК

1. аСАК є невідкладним медичним станом, який часто невірно діагностується. Високий рівень підозра на аСАК у хворих з раптовим початком сильного головного болю (Клас I; рівень доказовості B).

2. Термінові діагностичні заходи повинні включати безконтрастну КТ головного мозку, у випадку недостатності результатів КТ для установки діагнозу необхідно проведення люмбальної пункції (Клас I; рівень доказовості B).

3. Проведення КТ ангіографії може використовуватись для діагностики причини аСАК. Виявлення аневризми за допомогою КТ ангіографії може бути корисним для прийняття рішення щодо вибору методу оперативного лікування аневризми (мікрохірургічного або ендovasкулярного), проте, якщо за результатами КТ ангіографії не можна виявити аневризму, рекомендується проведення катетерної ангіографії (крім випадків проявів класичного періменцефального САК) (Клас IIb; рівень доказовості C). (Нова рекомендація)

4. Магнітно-резонансна томографія (режими імпульсних послідовностей: інверсія відновлення з пригніченням сигналу від рідини, протонна щільність, дифузно-зважене зображення і послідовність градієнтного відлуння) може бути доцільною для діагностики САК у пацієнтів з негативними результатами КТ дослідження, хоча негативний результат МРТ не усуне необхідності в проведенні люмбальної пункції (Клас IIb, рівень доказовості C). (Нова рекомендація)

5. Цифрова субтракційна ангіографія з 3-вимірною ротаційною реконструкцією показана для виявлення аневризм у пацієнтів з аСАК (окрім випадків, коли аневризма була раніше діагностована за допомогою неінвазивної ангіографії – КТАг або МРАг) та для планування певного виду оперативного лікування (емболізація аневризми спіралями або мікрохірургічне кліпування). (Клас I, рівень доказовості B). (Нова рекомендація)

Коментар робочої групи:

Основні зусилля медичної просвіти повинні акцентувати увагу на відносній простоті діагностики САК (специфічні клінічні прояви, результати люмбальної пункції) і реальній загрозі для життя хворих при несвоєчасному проведенні інструментальної діагностики і ненаданні спеціалізованої нейрохірургічної допомоги. Доцільне проведення порівняння такого роду ситуації з діагностикою інших невідкладних станів та відповідними діями медперсоналу, спрямованими на негайне дообстеження для своєчасного надання хірургічної допомоги у разі її необхідності.

Сучасні моделі спіральних комп'ютерних томографів у судинному режимі дослідження забезпечують високу точність діагностики аневризм судин головного мозку.

Проведення МРТ головного мозку з використанням запропонованих у цих настановах режимів може небажано подовжувати час, необхідний для швидкого визначення остаточного діагнозу і прийняття рішення про вибір лікувальної тактики. Підтвердження САК за допомогою люмбальної пункції (при негативних результатах КТ дослідження) має більшу практичну і економічну доцільність ніж додаткове МРТ обстеження.

Цифрова субтракційна ангіографія залишається найбільш точним діагностичним методом для вибору оптимального виду хірургічного лікування аневризм головного мозку.

Додаткову інформативність щодо деталізації структурних особливостей аневризми має сучасна методика тривимірної ротаційної реконструкції агіографічних зображень.

Лікувальні заходи, спрямовані на попередження повторної кровотечі після аневризмального субаракноїдального крововиливу (аСАК)

Повторна кровотеча з аневризми пов'язана з дуже високими показниками смертності та поганим прогнозом щодо функціонального відновлення пацієнтів, які вижили. Ризик повторної кровотечі найбільший у перші 2-12 годин після крововиливу і в літературі повідомляється про частоту цієї події в першу добу від 4 до 13,6%.¹²⁷⁻¹³⁰ Фактично, більше третини цих ранніх повторних кровотеч відбувається у перші 3 години, і близько половини – протягом 6 годин після початку захворювання.¹³¹ При цьому, чим раніше сталася повторна кровотеча, тим гірші наслідки у порівнянні з більш пізніми повторними розривами аневризми.¹³² Серед факторів, що виявили зв'язок з повторною кровотечею з аневризми, можна виділити наступні: тривалий проміжок часу до моменту хірургічного лікування, тяжкі неврологічні порушення на час госпіталізації, безсвідомий стан з початку захворювання, попередній сторожовий головний біль (сильний головний біль тривалістю понад 1 годину, за яким не було діагностовано аСАК), великий розмір аневризми, та, у деяких випадках, систолічний артеріальний тиск >160 мм рт ст.^{87,129,130} Генетичні фактори, хоча й мали певний зв'язок з частотою виявлення аневризм судин головного мозку, однак вони не впливали на зростання ризику повторних кровотеч.¹³³ Ризик повторного розриву зменшується при ранньому початку спеціалізованого нейрохірургічного лікування.⁷¹ Серед пацієнтів, госпіталізованих із затримкою, але в межах термінів розвитку артеріального вазоспазму, ризик повторної кровотечі був більшим у тих хворих, яким проведення облітерації аневризми виконувалось у більш пізні терміни.¹³⁴

Вважається за необхідне контролювати артеріальну гіпертензію після аСАК особливо до моменту облітерації аневризми, однак параметри величин артеріального тиску чітко не визначені. Для контролю артеріального тиску пропонуються різноманітні титрувальні медичні препарати. Так, нікардипін забезпечує більш помірний контроль артеріального тиску, ніж лабеталол¹³⁵ та нітропрусид натрію¹³⁶, але дані, які б підтверджували достовірні відмінності клінічних наслідків після застосування цих препаратів, відсутні. Хоча зниження церебрального перфузійного тиску здатне спричинити мозкову ішемію, когортне дослідження пацієнтів з тяжкими неврологічними розладами не встановило зв'язку між застосуванням нікардипіну та зниженням оксигенації мозкової тканини.¹³⁷ Також для ефективного контролю артеріальної гіпертензії можливе застосування нового блокатора кальцієвих каналів ультракороткої дії клевідипіну, але наразі відсутні дані щодо його застосування при аСАК.

При затримці термінів нейрохірургічної облітерації аневризми антифібринолітична терапія здатна знизити частоту повторного розриву. В одній клініці було впроваджено короткочасне застосування амінокапронової кислоти для профілактики повторних кровотеч під час транспортування пацієнтів. Ця практика забезпечила зниження частоти повторних кровотеч без підвищення ризику відстроченої церебральної ішемії (ВЦІ), хоча клінічні наслідки лікування хворих через три місяці лишилися без змін.¹³⁸ При цьому підвищувався ризик тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок без впливу на ризик розвитку легеневої емболії. На теперішній час ні амінокапронова кислота, ні транексамова кислота ще не отримали дозволу Адміністрації контролю за ліками та харчовими продуктами США для застосування з метою профілактики повторних розривів аневризми.

Рекомендації щодо медичних заходів з попередження повторної кровотечі з аневризми після аСАК

1. У період між проявом симптомів аСАК та облітерацією аневризми необхідний контроль артеріального тиску за допомогою титрувальних препаратів, оскільки це збалансовує ризик розвитку вторинних ішемічних розладів мозкового кровообігу і

пов'язаного з артеріальною гіпертензією повторного розриву аневризми, а також, підтримує на належному рівні церебральний перфузійний тиск (Клас I; рівень доказовості B). (Нова рекомендація)

2. Рівень артеріального тиску при якому зменшується ризик повторного розриву аневризми ще не встановлено, однак доцільним вважається систолічний кров'яний тиск <160 мм рт.ст. (Клас IIa; рівень доказовості C). (Нова рекомендація).

3. У пацієнтів з невідвратною затримкою нейрохірургічного лікування аневризми існує значний ризик повторної кровотечі, тому за цих обставин, при відсутності безумовних медичних протипоказів, припускається можливість проведення короткочасної (<72 годин) терапії транексамовою або амінокапроною кислотою для зниження ризику ранньої повторної кровотечі з аневризми (Клас IIa; рівень доказовості B). (Оновлена рекомендація попередньої редакції настанови).

Коментар робочої групи:

До нейрохірургічного виключення аневризми доцільно знижувати систолічний АТ, якщо він перевищує 160 мм рт.ст. Активна профілактика вторинних ішемічних розладів мозкового кровообігу після аСАК включає контрольовану артеріальну гіпертензію для оптимізації церебральної гемоперфузії, що може безпечно здійснюватись лише після надійного виключення аневризми.

У випадках підтвердження аСАК всі подальші заходи повинні бути спрямовані на проведення невідкладного (до розвитку повторного розриву аневризми) нейрохірургічного лікування, спрямованого на виключення аневризми.

Призначення транексамової або амінокапронової кислот здійснюється лише у випадку неможливості невідкладного нейрохірургічного лікування, після виключення аневризми з кровообігу застосування антифібринолітичних препаратів недоцільно. Призначення цих препаратів триваліше 3-х діб збільшує ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень і вторинних ішемічних порушень мозкового кровообігу.

Хірургічні та ендоваскулярні методи лікування розриву аневризм судин головного мозку

До 1991 року, коли Guglielmi вперше описав ендоваскулярну оклюзію аневризми за допомогою спіралей, що електrolітично від'єднуються, основним способом лікування було виключення аневризм шляхом мікрохірургічного кліпування.¹³⁹ Подальший розвиток мікрохірургічних та ендоваскулярних методик супроводжувався вдосконаленням алгоритмів визначення показів для певних груп пацієнтів та характеристик аневризм, за якими здійснювався вибір того чи іншого виду лікування. Наразі було проведено лише одне багатоцентрове рандомізоване дослідження (ISAT), в якому порівнювалися мікрохірургічні та ендоваскулярні операції. У цій роботі з 9559 пацієнтів у 42 неврологічних центрах до рандомізації було допущено 2143 пацієнти, які перенесли аСАК.¹⁴⁰ Для пацієнтів, які відповідали критеріям включення в дослідження, нейрохірурги та інтервенційні нейрорадіологи повинні були узгодити те, що конкретна аневризма може бути виключена з однаковою успішністю як мікрохірургічно, так і ендоваскулярно. Основними показниками ефективності лікування були летальні наслідки або залежна інвалідність пацієнтів, а в якості другорядних розглядався ризик розвитку епілептичних нападів та повторного розриву аневризми. Через один рік після лікування кількість пацієнтів з летальним наслідком та залежною інвалідністю в групі мікрохірургічного лікування відповідала 31%, а в групі ендоваскулярного - 24%, що склало зменшення відносного ризику негативних результатів лікування 24% на користь мініінвазивної методики.¹⁴¹ Ця відмінність в основному була зумовлена зменшенням частоти інвалідизації серед пацієнтів, що вижили (16% в групі ендоваскулярного лікування та 22% в групі мікрохірургії), що частково пояснюється більш високою частотою інтраопераційних ускладнень при кліпуванні (19%) порівняно із застосуванням емболізацією спіралями (8%) та більшим часовим проміжком до моменту

виключення аневризми.^{142,143} У групі ендovasкулярного лікування після операції мало місце значне зниження частоти розвитку епілептичних нападів та значних амнестичних розладів. В той же час більша частота повторних розривів аневризм була вищою в ендovasкулярній групі (2,9% проти 0,9% після прямої операції) і повна облітерація була досягнута лише у 58% випадків емболізації аневризм спіралями порівняно з 81% аневризм після мікрохірургічного кліпування.¹⁴⁰ Розгорнутий ретроспективний аналіз виявив, що частота неповної облітерації і наступного рецидиву аневризми першочергово залежить від величини шийки аневризми та розміру її тіла.¹³⁹ Заслуговує на увагу факт складності досягнення повної облітерації аневризм дуже малих розмірів (<3 мм). При цих обставинах в одному дослідженні повідомлялася частота неможливості установки спіралей у 5% випадків, наявність залишкового контрастування тіла або пришийкової ділянки у 30% випадків, а також була визначена більша частота інтраопераційних ускладнень у порівнянні з ендovasкулярним виключенням аневризм більших розмірів.¹⁴⁴

Хоча частоту повної облітерації аневризми при ендovasкулярному втручанні можна підвищити шляхом використання стентів з великим розміром комірки (high porosity), їх застосування пов'язано із збільшенням ризику ускладнень, особливо у гострому періоді САК, переважно через необхідність проведення подвійної антиагрегантної терапії для попередження артеріальної тромбоемболії.¹⁴⁵ У свою чергу подальшого вивчення потребує питання щодо ефективності застосування потокопереспрямовуючих (flow-diverting) стентів з малим розміром комірки (low porosity) самостійно чи разом із спіралями для лікування САК внаслідок розриву мішкоподібної аневризми. Ці стенти мають важливе значення у лікуванні розшаровуючих (дисекційних) аневризм, які неможливо виключити за допомогою деконструктивної операції (оклюзії ураженого сегменту артерії), а мікрохірургічна методика має високий ризик ускладнень.

Інший спосіб досягнення повної ендovasкулярним облітерації аневризми полягає у використанні не платинових, а біологічно активних спіралей.¹⁴⁶ Хоча оцінка можливостей таких спіралей в неконтрольованих дослідженнях дозволила визначити потенційне зменшення ризику реканалізації аневризм, ці дані є попередніми і вони повинні знайти підтвердження в проспективних контрольованих дослідженнях.^{147,148} Таким чином, хоча й встановлена більш висока ефективність ендovasкулярної облітерації спіралями у короткі терміни порівняно з мікрохірургічним виключенням, триває ретельний контроль за віддаленими результатами через занепокоєння щодо довготривалої надійності ендovasкулярних операцій з використанням спіралей.¹⁴⁹

Наявність певної невизначеності оцінки безпечності та надійності хірургічного лікування аневризм зумовили наукові пошуки, спрямовані на визначення окремих підгруп пацієнтів, для яких ендovasкулярне чи мікрохірургічне лікування забезпечує найбільшу ефективність. Незважаючи на помірну ступінь доказової бази, більшість фахівців одностайні в тому, що за теперішнього стану ендovasкулярної методики аневризми середньої мозкової артерії складніше емболізувати спіралями, і за такої локалізації аневризм більш сприятливі результати забезпечує мікрохірургічне лікування.^{146,150-152} Хоча певні автори вважають, що ідеальними кандидатами для ендovasкулярних операцій є пацієнти похилого віку, отримані дані, що зібрані для цієї популяції хворих, неоднорідні, а часом і неузгоджені між собою.^{141,153,154} Частота несприятливого наслідку лікування більш висока у пацієнтів з розміром супутньої внутрішньомозкової гематоми > 50 мл, видалення останньої у термін до 3,5 годин дозволяє покращити результати лікування і тому для більшості випадків великих паренхіматозних крововидивів переваги мають мікрохірургічні операції.¹⁵⁵ У протилежність цьому, у період розвитку вазоспазму (особливо коли цей діагноз інструментально верифіковано), більші переваги може мати ендovasкулярне лікування, що також залежить від анатомічних особливостей аневризми та її відношення до спазмованих артерій.¹⁵⁰ Загалом, ендovasкулярну емболізацію спіралями доцільніше використовувати серед пацієнтів, які перебувають у тяжкому клінічному стані, особливо похилого віку, оскільки зі збільшенням віку хворого меншу актуальність набуває питання про надійність виключення аневризми в

довготривалому аспекті.¹⁵⁶ Дуже важливо, щоб пацієнти, які перебувають у тяжкому стані, лікувались у медичних закладах, де доступні для застосування обидві ці методики.¹⁵⁷

Дані декількох обсерваційних досліджень сприяли широкому впровадженню ендovasкулярної методики для лікування аневризм вертебро-базиллярного басейну (ВББ). У проведеному мета-аналізі було показано, що смертність при лікуванні спіралями аневризм біфуркації основної артерії становить 0,9%, а ризик ускладнень зі стійкими неврологічними порушеннями – 5,4%.¹⁵⁸ За нещодавними даними ендovasкулярного лікування аневризм ВББ показники летальності та інвалідності внаслідок проведених 112 операцій виключення аневризм після їх розриву становили відповідно 3,7% і 9,4%.¹⁵⁹ Такі результати сприяють більш широкому застосовуванню спіралей для виключення аневризм ВББ після їх розриву. В одному із досліджень, де порівнювали кліпування аневризм біфуркації основної артерії після розриву із їх емболізацією спіралями (по 44 пацієнти в кожній групі дослідження), було встановлено частоту поганих результатів лікування на рівні 11% у ендovasкулярній групі та 30% у хірургічній групі. У цьому дослідженні основна відмінність полягала в частоті розвитку ішемічних порушень мозкового кровообігу та крововиливів, які відбувались під час проведення оперативного втручання. Частота повторних розривів аневризм та ішемії внаслідок артеріального спазму в обох групах була майже однаковою.¹⁵⁹

Неповна оклюзія аневризми та її рецидив внаслідок поступового компактування (ущільнення витків) спіралей становлять особливу складність серед існуючих проблем ендovasкулярного лікування аневризм основної артерії. При ангіографічному контролі 41 аневризми ВББ по закінченні операції емболізації спіралями повну або майже повну оклюзію було визначено у 35 випадках (85%). Термін спостереження віддалених результатів у цьому дослідженні становив 17 місяців і за цей період дані контрольних обстежень були отримані у 29 пацієнтів. У жодного з цих 29 пацієнтів не було виявлено компактування спіралей після повної оклюзії аневризм. У решті спостережень після субтотальної облітерації аневризми у 47% мала місце реканалізація і у 1 пацієнта мав місце повторний розрив аневризми.¹⁶⁰ На підставі цих результатів визнано необхідним проведення ретельного спостереження шляхом повторних контрольних ангіографічних досліджень пацієнтів, яким виконана емболізація спіралями аневризм ВББ, особливо в тих випадках, коли ангіографія по закінченні операції не визначає повної облітерації аневризми.

Рекомендації стосовно хірургічного та ендovasкулярного лікування розривів аневризм судин головного мозку:

1. У переважній більшості випадків для зменшення частоти повторного крововиливу необхідно у найкоротші терміни після аСАК провести хірургічне кліпування або ендovasкулярну емболізацію аневризми (Клас I; рівень доказовості B).

2. В усіх можливих випадках, рекомендується повна облітерація аневризми (Клас I; рівень доказовості B).

3. Вибір певного виду хірургічного лікування аневризми має визначатися досвідченим цереброваскулярним хірургом з досвідченим ендovasкулярним фахівцем в якості мультидисциплінарного рішення, що враховує стан пацієнта та особливості будови аневризми (Клас I; рівень доказовості C). (Оновлена рекомендація попередньої редакції Настанови).

4. Пацієнтам з розривом аневризми, яким технічні можливості дозволяють виконати як ендovasкулярну емболізацію спіралями, так і нейрохірургічне кліпування, варто виконувати ендovasкулярну операцію (Клас I; рівень доказовості B). (Оновлена рекомендація попередньої редакції Настанови).

5. За відсутності безумовних протипоказів, пацієнти, яким виконується емболізація аневризми спіралями або кліпування, потребують тривалого спостереження за віддаленими результатами лікування діагностичними засобами візуалізації мозкових судин (періодичність їх виконання та методики дослідження підбираються індивідуально). При наявності клінічно небезпечного неповного

виключення аневризми (наприклад, коли розмір невиключеної ділянки аневризми збільшується) особлива увага має приділятися проведенню повторної операції ендovasкулярним або мікрохірургічним способом (Клас I; рівень доказовості B). (Нова рекомендація)

6. Мікрохірургічне кліпування може розглядатися в якості преферентного для лікування пацієнтів з великою (> 50 мл) внутрішньомозковою гематомою та при локалізації аневризми на середній мозковій артерії. У свою чергу, ендovasкулярній емболізації спіралями варто надавати перевагу при лікуванні пацієнтів похилого віку (> 70 років), при тяжкому стані хворих після аСАК (IV або V ступінь тяжкості за класифікацією Світової Федерації Нейрохірургів), або при розташуванні аневризми на біфуркації основної артерії (Клас II; рівень доказовості C). (Нова рекомендація).

7. Використання стентів у гострому періоді після розриву аневризми пов'язане з підвищеним ризиком летальних наслідків та розвитком інвалідизуючих ускладнень, тому ця ендovasкулярна методика повинна застосовуватися лише за відсутності можливості проведення іншого, менш ризикованого, способу лікування (Клас III; рівень доказовості C). (Нова рекомендація).

Коментар робочої групи:

Нейрохірурги України у повсякденній практиці керуються принципами необхідності надання хірургічної допомоги хворим з аСАК у найкоротші терміни після початку захворювання із забезпеченням надійного виключення аневризми з кровоплину мікрохірургічним або ендovasкулярним способом. Існуючі організаційні засади, на жаль, не сприяють можливості своєчасного надання нейрохірургічної допомоги. Запізнення при установці діагнозу, невиправдана затримка перебування хворих у непрофільних стаціонарах обумовлюють розвиток повторних крововиливів і прогресування ускладнень захворювання, що значною мірою знижує потенційні можливості нейрохірургічних операцій, збільшує рівень летальності та інвалідизації потерпілих. Через відсутність повноцінного державного фінансування високоартісний витратний інструментарій (зокрема спіралі для емболізації аневризм) не може застосовуватись для виконання ендovasкулярних операцій у повному обсязі. За Державною Програмою постачається менше 10% спіралей і допоміжного інструментарію від необхідної потреби.

Сучасні мініінвазивні ендovasкулярні операції емболізації аневризм спіралями, а також за допомогою потокопереспрямовуючих стентів впроваджені у клінічну практику в Україні і техніка їх виконання постійно оновлюється з появою відповідних технологічних можливостей.

Кожна з існуючих на теперішній час методик виключення аневризм головного мозку (мікрохірургічне кліпування і емболізація спіралями) у певних клінічних випадках має незаперечні переваги. Тому у визначенні оптимального виду лікування важливо дотримання мультидисциплінарного підходу, який дозволяє зупинити вибір на найбільш ефективній і найменш ризикованій методиці виключення аневризми.

Незалежно від застосованого способу нейрохірургічного лікування, необхідно досягнути повного блокування кровоплину в порожнині аневризми без порушення прохідності несучої аневризму артерії. При неповному виключенні аневризми продовжує зберігатись ризик її розриву. Тому хворі з частковою облітерацією порожнини аневризми повинні перебувати під постійним спостереженням, а для досягнення бажаного результату лікування можуть виконуватись повторні операції в якості поетапної або комбінованої хірургічної тактики.

Установка стенту, в якості допоміжної методики ендovasкулярної емболізації спіралями аневризм із широкою шийкою, потребує тривалого призначення подвійної антиагрегантної терапії з метою профілактики тромбоформування. Однак цей медикаментозний режим загрожує повторною кровотечею аневризми, навіть при отриманні агіографічних ознак її повної облітерації спіралями.

Характеристики медичних закладів та системи охорони здоров'я

Проведене в США у 2003 році дослідження 31 476 випадків нетравматичних аСАК показало, що повне виключення аневризм було досягнуто менше ніж у третині випадків. Авторами було зазначено, що скоригована частота повного виключення аневризм була достовірно вищою у великих міських клініках при навчальних лікувальних закладах, ніж в інших міських лікарнях (співвідношення шансів 1,62), чи в лікарнях не урбанізованих районів (співвідношення шансів 3,08).⁷ В іншому дослідженні за період з 1993 по 2003 рр. виявили, що навчальний статус клінічної установи та її великий ліжковий фонд пов'язані із кращими результатами лікування ($P < 0,05$) та меншою смертністю ($P < 0,05$), хоча при цьому спостерігалась більша тривалість госпіталізації та вищі фінансові витрати на лікування, особливо серед тих пацієнтів, яким виконувалося кліпування аневризми ($P < 0,01$). Ендоваскулярне лікування, яке частіше застосовується для лікування пацієнтів похилого віку, також характеризувалось суттєвим підвищенням показника летальності та стійким зростанням рівня інвалідності після операції (45%) у госпіталях з невеликим ліжковим фондом ($P < 0,001$). У великих академічних медичних закладах загалом спостерігаються кращі результати лікування, особливо це стосується прямого хірургічного кліпування.¹⁶¹ Раніше проведене дослідження показало, що у 82% клінік США за рік госпіталізується менше 19 пацієнтів з аСАК, і що 30-денна смертність достовірно вища у тих лікувальних закладах, до яких госпіталізується менше 10 пацієнтів з аСАК, у порівнянні з установами, в яких щорічно оперують більше 35 таких хворих (39% проти 27%; співвідношення шансів 1,4).⁸⁰

Виявилось, що з кращими результатами лікування пов'язані два фактори, а саме – більш широке застосування ендоваскулярних методик та більша частка пацієнтів, переведених на лікування з інших медичних закладів.⁷⁹⁻⁸¹ Установи, в яких застосовували ендоваскулярну емболізацію спіралями, частіше мали нижчі показники летальності, ризик яких зменшувався на 9% на кожні 10% пролікованих хворих. Крім того, було встановлено зниження ризику лікарняної смертності на 16% в тих медичних установах, які для лікування артеріального мозкового вазоспазму використовували ендоваскулярну балонну ангіопластику.^{2,81,162} Таким чином, практична завантаженість медичної установи хворими з аСАК, наявність ендоваскулярної служби і нейрореанімаційного відділення є важливими чинниками для покращення результатів лікування.¹⁶³ Крім того, аналіз ефективності витрат коштів показав, що переведення пацієнтів з аСАК із невеликих клінік до великих медичних установ забезпечує підвищення скоригованої за якістю тривалості життя на 1,6 роки, вартістю \$10 548.^{162,163}

Хоча в одному дослідженні стверджувалося, що в межах одного лікувального закладу якість надання медичної допомоги пацієнтам, яких госпіталізують у вихідні або будні дні не відрізняється¹⁶⁴, інші автори встановили дуже значну мінливість у дотриманні фахівцями служби інтенсивної терапії лікувальних рекомендацій доказової медицини і ці відмінності в практичній роботі не залежали від якості наявної доказової бази.¹⁶⁵ Також були виявлені значні відмінності в практичній діяльності фахівців з Північної Америки та Європи, а також між спеціалістами, які працюють у великих та малих лікувальних закладах. Таким чином, проведене дослідження доводить наявність відмінностей в практичній роботі фахівців відділень інтенсивної терапії при лікуванні хворих з аСАК та, часто, відхилення у лікувальній тактиці від рекомендацій з достатньою доказовою базою.¹⁶⁵

З метою узгодження лікувальної тактики при аСАК нещодавно Акредитаційна рада післядипломної медичної освіти затвердила навчальну програму за спеціальністю ендоваскулярна хірургічна нейрентгенологія.¹⁶⁶ Іншим кроком в цьому напрямку стало прийняття відповідних законодавчих та регуляторних актів у більш ніж 10 штатах, в яких визначаються організаційні положення для повноцінного інсультного центру та їх роль у власне мережі та системі лікування інсульту. Лігою Мозковому Інсульту запропоновано включити принципи лікування САКа при створенні інсультних центрів.¹⁶⁷ Приймаючи до

уваги перспективи ендovasкулярних методів в цих установах мають бути створені умови для кваліфікованого лікування внутрішньочерепних аневризм, вазоспазму внаслідок САК, артеріовенозних мальформацій головного мозку та ішемічного інсульту. Іншими важливими елементами роботи таких центрів є досвід і компетентність судинного нейрохірурга, наявність спеціалізованих відділень інтенсивної терапії і постійна цілодобова доступність до сучасних засобів нейровізуалізації. Необхідність таких універсальних інсультних центрів ґрунтується на успішному функціонуванні подібної моделі в ургентній травматології.

Рекомендації щодо характеристик медичних закладів та системи охорони здоров'я

1. Невеликі медичні установи (госпіталізація до 10 випадків аСАК на рік) мають надавати перевагу переведенню своїх пацієнтів з аСАК до великих лікувальних центрів (понад 35 випадків аСАК на рік), в яких працюють досвідчені цереброваскулярні хірурги, ендovasкулярні нейрорадіологи і наявні мультидисциплінарні служби у нейрореанімаційних відділеннях (Клас I; рівень доказовості B). (Оновлена рекомендація попередньої редакції Настанови).

2. Доцільним є щорічний моніторинг частоти ускладнень після хірургічних та ендovasкулярних операцій (Клас IIa; рівень доказовості C). (Нова рекомендація).

3. В медичних установах доцільне впровадження акредитації щодо відповідності окремих фахівців, котрі займаються лікуванням аневризм головного мозку, необхідному рівню професійної кваліфікації (Клас IIa; рівень доказовості C). (Нова рекомендація).

Коментар робочої групи:

У відповідності до розроблених методичних рекомендацій в Україні хірургічні втручання при артеріальних мозкових аневризмах (мікрохірургічне кліпування або ендovasкулярна емболізація) можуть виконуватись лише у тих нейрохірургічних відділеннях, які оснащені необхідним діагностичним обладнанням (ангіограф, КТ, МРТ, УЗ доплерограф), мають операційний мікроскоп, мікрохірургічний інструментарій, виробли медичного призначення для проведення ендovasкулярних операцій, мають необхідне обладнання і лабораторне забезпечення у відділеннях інтенсивної терапії а також штат спеціалістів з необхідним рівнем підготовки і достатнім досвідом проведення мікрохірургічних і ендovasкулярних операцій та інтенсивної терапії відповідного контингенту хворих.

Заклади охорони здоров'я України, в яких може надаватись нейрохірургічне лікування (мікрохірургічне і ендovasкулярне) хворим із аСАК подано у додатку № 1.

Анестезія при хірургічному та ендovasкулярному лікуванні

Основні завдання анестезії при аСАК полягають у забезпеченні контролю за системною гемодинамікою для мінімізації ризику повторного розриву аневризми та захисту мозку від вторинного ішемічного пошкодження. Хоча в минулому для попередження розриву аневризми використовували керовану артеріальну гіпотензію, наразі отримано дані про потенційну небезпеку такого підходу та про підвищення ризику розвитку раннього й відстроченого неврологічного дефіциту.^{168,169} Ретроспективні дані показують, що зниження середнього артеріального тиску понад 50% пов'язане із погіршенням результатів лікування, однак після коригування даних за віком пацієнтів, цей зв'язок вже не мав статистичної достовірності.¹⁷⁰ У пацієнтів, оперованих з приводу аневризм головного мозку, інтраопераційна гіперглікемія була пов'язана зі зниженням когнітивних функцій та змінами у загальному неврологічному статусі у віддаленому періоді.¹⁷¹ Цей зв'язок мав місце при звичайних для хірургічної практики ступенях гіперглікемії, а вплив на когнітивну функцію виявлявся за концентрацій глюкози > 129 мг/дл, на розвиток неврологічного дефіциту – при концентраціях глюкози > 152 мг/дл.¹⁷¹ Для посилення захисту мозку під час хірургічних

втручань на церебральних аневризмах застосовують численні фармакологічні засоби,¹⁷²⁻¹⁸¹ однак жоден з них не зміг переконливо продемонструвати своєї ефективності.

У деяких клініках для захисту мозку від ішемічного пошкодження використовується системна гіпотермія, зокрема при черепно-мозковій травмі, ішемічному інсульті та при тимчасовій зупинці кровообігу.¹⁸²⁻¹⁸⁸ Було проведене мультицентрове рандомізоване контрольоване дослідження для оцінки гіпотермії під час хірургічного втручання на церебральних аневризмах після їх розриву. Це дослідження підтвердило відносну безпечність гіпотермії, але не продемонструвало її вплив на рівень смертності або на відмінності в неврологічному статусі серед пацієнтів, які перебували у відносно стабільному стані після перенесеного аСАК.¹⁸⁹ Інтраопераційна гіпотермія також не виявила позитивного впливу на стан нейропсихологічної функції після САК.¹⁹⁰ Однак, варто зауважити недостатню статистичну потужність цих двох досліджень у виявленні помірних позитивних ефектів гіпотермії, які полягали певній тенденції покращання показників вторинних кінцевих параметрів.

Для оптимізації умов виконання операції та попередження розриву аневризми під час її проведення часто використовують тимчасове блокування несучої аневризми артерії. У ретроспективному дослідженні не було продемонстровано впливу тимчасової оклюзії артерії на результати хірургічного лікування.¹⁹¹ Якщо очікувана тривалість тимчасового блокування становить понад 2 хвилини, то варто розглядати доцільність керованої артеріальної гіпертензії, однак застосування цієї стратегії під час операції на мозкових аневризмах недостатньо вивчено. В окремих випадках при гігантських аневризмах припустимо та потенційно ефективно застосування глибокої гіпотермії із зупинкою кровообігу та підключенням до системи екстракорпорального кровообігу, однак наслідки цієї методики на теперішній час вивчені недостатньо.¹⁹²⁻¹⁹⁶ Для контролю кровотечі у випадку інтраопераційного розриву аневризми або для зменшення тиску в порожнині аневризми великих розмірів чи полегшення накладання кліпсів на аневризму застосовують короткочасну зупинку серця аденозином^{197,198}; однак необхідно провести контрольовані дослідження для підтвердження доцільності та результатів цієї методики.

В літературних джерелах досить мало інформації про анестезіологічне забезпечення ендovasкулярних операцій при лікуванні розривів аневризми судин головного мозку.¹⁹⁹⁻²⁰¹ Загалом, на ендovasкулярне операції поширюються ті ж самі принципи анестезії, що і для відкритих оперативних втручань при розривах церебральних аневризм. Вибір методики знеболення значною мірою залежить від установленної у певному медичному закладі практики, але найбільше поширення набули загальний наркоз та аналгоседація.²⁰²⁻²⁰⁴ Дослідження, які б порівнювали ці два методи, ще не проводились. Одним із головних завдань анестезії є забезпечення максимальної нерухомості пацієнта, що необхідно для отримання належної якості зображень, під час проведення ендovasкулярної операції, тому при ендovasкулярних втручаннях часто надається перевага загальному знеболенню зі штучною вентиляцією легенів.

Важливою проблемою ендovasкулярного лікування є розрив аневризми під час втручання. Це може статися внаслідок раптового та значного підвищення артеріального тиску з брадикардією, або без неї в залежності від підвищення внутрішньочерепного тиску. Для зниження внутрішньочерепної гіпертензії може застосовуватись гіпервентиляція та осмотичні діуретики. Активне зниження коливань кров'яного тиску може спричинити ішемію мозку, тому антигіпертензивна терапія має бути залишена для пацієнтів з екстремальним підвищенням артеріального тиску.

Коментар робочої групи:

В період до виключення аневризми оптимальним можна вважати АТ 140 мм рт.ст. для запобігання повторного розриву аневризми та його наслідків; після виключення аневризми доцільно підтримувати більш високий рівень АТ

Під час ендovasкулярних операцій емболізації аневризми, на відміну від прямих втручань, широко застосовують гепарин для зниження коагуляційних властивостей крові. Але при інтраопераційному розриві аневризми у пацієнта, якому були призначені антикоагулянти, необхідно швидко відновити властивості системи згортання крові за допомогою протаміну. З поширенням застосування внутрішньосудинних стентів виникає необхідність призначення антиагрегантних препаратів (аспірин, клопідогрель, антагоністи глікопротеїнових ІІb/ІІІa рецепторів). При розриві аневризми під час ендovasкулярної операції швидкий реверс антитромбоцитарної дії може бути досягнутим шляхом трансфузії тромбоцитарної маси.

Рекомендації з анестезії при хірургічному та ендovasкулярному лікуванні

1. Може бути показаною мінімізація величини та тривалості артеріальної гіпотензії під час операцій на церебральних аневризмах (Клас Іа; рівень доказовості В).

2. Наразі недостатньо даних для вироблення конкретних рекомендацій щодо фармакологічного захисту мозкової тканини та контрольованої артеріальної гіпертензії при тимчасовій оклюзії судин, але у певних ситуаціях такі підходи можна вважати прийнятними і доцільними (Клас ІІb; рівень доказовості С).

3. Штучна контрольована гіпотермія при хірургії аневризми не рекомендована для рутинної практики, але в окремих випадках її застосування може бути прийнятним методом вибору (Клас ІІІ; рівень доказовості В).

4. Загалом може бути показана профілактика гіперглікемії під час операцій на церебральних аневризмах (Клас Іа; рівень доказовості В).

5. При ендovasкулярному лікуванні розриву аневризм судин головного мозку загальна анестезія для більшості пацієнтів може мати переваги (Клас Іа; рівень доказовості С).

Коментар нейрохірургів:

В Україні до теперішнього часу не застосовувались методики системної гіпотермії та штучної зупинки кровообігу під час хірургічного втручання на церебральних аневризмах.

При виконанні ендovasкулярних операцій емболізації церебральних аневризм спіралями в Україні, як правило, застосовується загальна анестезія із штучною вентиляцією легень.

Лікування церебрального вазоспазму та ВЦІ після аСАК

Після аСАК на ангіограмах часто визначається звуження (вазоспазм) артерій головного мозку, в основному на 7-10 добу після крововиливу, яке зазвичай минає спонтанно за 21 день. Каскад патофізіологічних процесів, кульмінацією яких є зменшення розміру просвіту артерій, ініціюється контактом оксигемоглобіну із судинними структурами, розташованими поза ендотеліальним шаром.²⁰⁵ Не дивлячись на численні та багатосторонні фундаментальні дослідження механізмів розвитку звуження артерій до теперішнього часу не було розроблено ефективної профілактичної терапії. Частково, це пояснюється тим фактом, що вазоспазм може виникати на різних рівнях артеріального та артеріолярного судинного русла. Звуження артерій більшого калібру, які визначаються при агіографічному дослідженні, у 50% випадків супроводжується розвитком неврологічних симптомів внаслідок ішемії мозку. Незважаючи на певну кореляцію між ступенем звуження великих артерій та симптомною мозковою ішемією, у деяких пацієнтів виразний спазм великих артерій може не викликати розвиток відповідної симптоматики, а у інших - досить помірні звуження спричиняють не лише появу неврологічних розладів, але й формування інфаркту у мозковій тканині.²⁰⁶ Ймовірніше за все процес розвитку ішемії та інфаркту пов'язаний із множинними факторами, серед яких можна окремо виділити недостатність кровоплину на дистальному рівні мікроциркуляторного русла, недостатній стан колатерального забезпечення кровоплину, генетичні та фізіологічні відмінності у толерантності нервових клітин до ішемії.^{207,208}

Серед пацієнтів з аСАК основною причиною смертності та інвалідності лишається відстрокована церебральна ішемія (ВЦ) внаслідок артеріального вазоспазму. Лікування вазоспазму внаслідок аСАК залишається складним. З моменту публікації попередньої редакції цих настанов відбулося суттєве поглиблення в розумінні механізмів розвитку вазоспазму після аСАК і ВЦ. Запропоновані раніше профілактичні заходи включали пероральний прийом німодипіну, підтримку ізоволемії, 3Н-терапію (терапія, спрямована на покращення мозкової гемоперфузії) та ендovasкулярні втручання (суперселективне інтраартеріальне введення вазодилаторів і балонна ангіопластика). Отримано додаткові підтвердження ефективності німодипіну, у нещодавно проведеному розширеному мета-аналізі показано краще попередження розвитку неврологічних порушень, шляхом впливу на патофізіологічні механізми, які існують окремо від звуження просвіту артерій великого калібру.^{209,210} Отримано нечисленні нові важливі дані, котрі свідчать про відсутність переваг профілактичної гіперволемії порівняно з підтримкою ізоволемії, а також вказують на неефективність балонної ангіопластики спазмованих артерій основи мозку і призначення антиагрегантів з метою попередження ускладнень після аСАК.²¹¹⁻²¹³ Подібним чином, за результатами одного нерандомізованого дослідження²¹⁴ було встановлено позитивний вплив від застосування люмбального дренажу для профілактики ВЦ, і наразі триває інше дослідження яке має на меті визначити ефективність цієї ж маніпуляції, спрямованої на послаблення виразності артеріального спазму та ВЦ.²¹⁴

Деяка краща ситуація з доказовою базою для інтратекального введення тромболітиків. У нещодавно проведеному мета-аналізі 5 рандомізованих контрольованих досліджень показана ефективність цієї методики, незважаючи на певні методологічні недоліки досліджень.^{215,216} Також з'явилися дані про розробку декількох нових методів, спрямованих на зниження частоти розвитку вазоспазму внаслідок аСАК та його ішемічних наслідків. Нові лікувальні підходи базуються на надійних експериментальних даних, які визначають важливу роль порушення функції ендотелію, особливо на мікроциркуляторному рівні.²¹⁷

У декількох недавніх клінічних дослідженнях вивчалася ефективність статинів, антагоністів рецепторів ендотеліну-1 та сульфату магнію.²¹⁸ Статини досліджувалися в декількох невеликих одноцентрових рандомізованих дослідженнях і показали різні результати. Хоча у нещодавно проведеному мета-аналізі повідомлялось про відсутність клінічних переваг від призначення статинів,²¹⁹ ще не закінчена 3-я фаза великого дослідження STASH (Simvastatin in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage – симвастатини при аневризмічному субарахноїдальному крововиливі).

У ІІб фазі дослідження CONSCIOUS-1 (Clazosentan to Overcome Neurological iSChemia and Infarct OccUrring after Subarachnoid hemorrhage - Клазосентан для попередження мозкової ішемії та інфаркту після субарахноїдального крововиливу) застосування клазосентану, що є антагоністом рецепторів ендотеліну-1, дозозалежно зменшувало частоту вазоспазму на ангіограмах.²²⁰ Спочатку переваг щодо клінічних наслідків захворювання не спостерігалось, але після застосування більш чітких параметрів для визначення інсульту від вазоспазму цей зв'язок було встановлено. Проте, у наступному дослідженні (CONSCIOUS-2) призначення цього ж препарату хворим після мікрохірургічного кліпування аневризми, не виявило покращання клінічних наслідків в групі клазосентану.²²¹ Подібне ж дослідження серед пацієнтів, яким виконувалась емболізація аневризми спіралями (CONSCIOUS-3), було передчасно припинене. Сульфат магнію досліджувався в декількох пілотних дослідженнях. Хоча висувалися певні припущення щодо зменшення частоти відстрокованого ішемічного дефіциту при внутрішньовенному введенні магнію сульфату, мета-аналіз не надав надійного підтвердження цим перевагам.²²² Дослідження IMASH в 3-й фазі (Intravenous Magnesium sulfate for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage – внутрішньовенне призначення сульфату магнію при аневризмічному субарахноїдальному крововиливі) також не підтвердило клінічних переваг лікування магнію сульфатом порівняно з плацебо при аСАК.²²³ Наразі триває ще одне велике рандомізоване дослідження.

Питання діагностики ВЦІ має певні складнощі, оскільки, незважаючи на важливість повторних оцінок неврологічного статусу, їх чутливість для хворих у тяжкому клінічному стані досить обмежена. Тому діагностичні засоби необхідно підбирати відповідно до конкретної клінічної ситуації. Зараз широко застосовуються різні діагностичні інструменти для визначення (1) ступеню звуження просвіту артерій та (2) характеру порушень мозкової перфузії чи зниження оксигенації мозку. Кожний вид інструментальної діагностики має як свої певні переваги так і недоліки. Хоча і проводились порівняльні дослідження певних методик щодо діагностичної точності визначення ступеню звуження артерій великого калібру, до теперішнього часу не було рандомізованих досліджень, які порівнювали б результати лікування в залежності від застосованих методів діагностики вазоспазму. Отримані нові дані свідчать про те, що виявлення ділянок гіперперфузії при нейровізуалізації, має більшу точність в ідентифікації ВЦІ, ніж анатомічне візуалізація звуження артерій або зростання швидкості кровоплину в мозкових артеріях за даними транскраніальної доплерографії, результати якої найкращі в зоні васкуляризації середньої мозкової артерії.²²⁴⁻²²⁶ Багатообіцяючою є методика перфузійної КТ головного мозку, хоча її не можна часто виконувати через небезпеку небажаних реакцій організму на введення контрастної речовини та на радіаційне опромінення.²²⁶

Після діагностування ВЦІ лікування починають з поступового гемодинамічного покращення кровоплину з метою покращення перфузії головного мозку. Хоча рандомізовані дослідження для оцінки такого виду лікування не проводились, переконливим доказом його ефективності є швидке покращення стану багатьох пацієнтів після застосування цієї терапії і, навпаки, погіршення стану при передчасному її припиненні. Точний механізм позитивного впливу цього лікування невідомий. У деяких пацієнтів підвищення середнього артеріального тиску може посилювати мозковий кровоплин в умовах порушення ауторегуляторних механізмів. У інших випадках розширення артерій може відбуватись за рахунок прямої дії тиску крові на судинну стінку із середини.²²⁷ Традиційно гемодинамічне покращення мозкового кровоплину (ЗН-терапія) забезпечується проведенням гемодилуції (найчастіше застосовується в хворих із артеріальним спазмом), гіперволемії та артеріальної гіпертензії. В літературі все більш поширеною стає точка зору про необхідність відходу від ЗН-терапії на користь підтримки ізволемії та контрольованої артеріальної гіпертензії.²²⁸

Зараз випробовується ще один новий метод гемодинамічного покращення мозкового кровоплину за допомогою тимчасової оклюзії черевної аорти балон-катетером, який поки що не отримав дозволу на застосування в клінічній практиці.²²⁹ Якщо заходи гемодинамічного покращення кровоплину не мають необхідної ефективності, або раптово розвивається вогнищева неврологічна симптоматика, або ангіографічно визначаються локальні зміни в артеріях, які відповідають клінічним проявам захворювання, часто вдаються до проведення ендovasкулярних втручань.²³⁰

Ендovasкулярним способом виконують балонну дилатацію доступних сегментів мозкових артерій або селективно інтраартеріально вводять вазодилаторні препарати при ураженнях більш віддалених відділів судинного русла. Застосовують багато різних вазодилаторних препаратів. Загалом, це група блокаторів кальцієвих каналів, однак у невеликих дослідженнях була представлена ефективність при застосуванні екзогенних донорів оксиду азоту.²³¹ Рідше використовується папаверин, в основному через притаманну йому нейротоксичність.²³² Основним обмеженням вазодилаторної терапії є короткочасність її позитивного ефекту. Як і у випадку методики гемодинамічного покращення мозкового кровоплину, рандомізовані дослідження вазодилаторної терапії не проводились, але роботи з великим клінічним матеріалом визначали позитивний вплив на ангіографічну картину та клінічний перебіг захворювання.²³³

Рекомендації по лікуванню церебрального вазоспазму та ВЦІ після аСАК

1. Всім пацієнтам з аСАК необхідно призначати німодипін перорально (Клас I; рівень доказовості А). (Варто зауважити, що цей препарат зменшує ризик неврологічних

порушень, але не впливає на церебральний вазоспазм. Цінність інших антагоністів кальцію, як пероральних, так й внутрішньовенних, лишається невизначеною).

2. Для попередження ВЦІ рекомендується підтримка нормального циркулюючого об'єму крові та ізоволемії (Клас I; рівень доказовості B). (Оновлена рекомендація попередньої редакції Настанови).

3. Профілактична гіперволемія або балонна ангіопластика до розвитку ангіографічного спазму не рекомендується (Клас III; рівень доказовості B). (Нова рекомендація)

4. Для моніторингу розвитку артеріального вазоспазму доцільно використовувати транскраніальну доплерографію (Клас IIa; рівень доказовості B). (Нова рекомендація)

5. Візуалізація мозкової перфузії за допомогою КТ або МРТ дає змогу виявити ділянки із загрозою розвитку ішемії головного мозку (Клас IIa; рівень доказовості B). (Нова рекомендація)

6. Якщо дозволяє стан серцевої функції і артеріальний тиск відповідає нормальним величинам, пацієнтам з ВЦІ рекомендується контрольована артеріальна гіпертензія (Клас I; рівень доказовості B). (Оновлена рекомендація попередньої редакції Настанови).

7. Для пацієнтів із симптомним церебральним вазоспазмом доцільно проведення ендovasкулярної балонної дилатації церебральних артерій та/або селективної внутрішньоартеріальної вазодилататорної терапії, особливо у тих випадках, коли відсутня швидка позитивна реакція на гіпертензивну терапію (Клас IIa; рівень доказовості B). (Оновлена рекомендація попередньої редакції Настанови).

Коментар нейрохірургів:

Окрім повторного крововиливу аневризми, основним фактором, який обумовлює летальність та інвалідність при аСАК, є розвиток вазоспазму. Частота розвитку вазоспазму із вторинними ішемічними порушеннями МК після аСАК може досягати 25%. Серед хворих з однаковою тяжкістю стану у випадку розвитку вазоспазму рівень летальності значно вищий, ніж у хворих зі збереженою прохідністю мозкових артерій. Якщо підтверджено діагноз церебрального артеріального вазоспазму, найбільш інформативною ознакою несприятливого перебігу захворювання є погіршення свідомості до рівня сопору чи коми (оцінка за ШКГ ≤ 8 балів) на момент початку лікування.

У випадку призначення німотопу при аСАК необхідно уважно контролювати артеріальний тиск і уникати його зниження для попередження появи вторинних ішемічних порушень МК.

Нейрохірургічних методики застосовуються для лікування вираженого вазоспазму у випадку появи відповідної клінічної симптоматики при неефективності специфічних інфузійних лікувальних заходів в комплексі інтенсивної терапії.

Ендovasкулярні операції балонної ангіопластики або селективної інтраартеріальної фармакологічної ангіопластики спрямовані на відновлення кровоплину у відповідних зонах васкуляризації головного мозку і на попередження незворотних ішемічних уражень мозкової тканини.

Інтенсивна терапія вазоспазму – коментар спеціалістів по анестезіології і реабілітації.

Лікування гідроцефалії при аСАК

Гостра гідроцефалія виникає у 15-87% пацієнтів після аСАК.²³⁴⁻²⁴⁰ З іншого боку частота розвитку у пацієнтів з аСАК гідроцефалії, що потребує лікворошунтуючої операції становить 8,9-48%.^{234-238,240-244} Лікуванню асоційованої гідроцефалії після аСАК було присвячено лише одне рандомізоване контрольоване дослідження²⁴⁵ і проведено два мета-аналізи^{236,243}; решта літературних даних отримані з нерандомізованих досліджень за типом

«випадок - контроль», із серій випадків та з окремих клінічних спостережень. Асоційовану з аСАК гостру гідроцефалію зазвичай лікують зовнішнім дренажуванням шлуночків (ЗДШ) або установкою люмбального дренажа. Проведення ЗДШ у пацієнтів з аСАК - асоційованою гідроцефалією, як правило, забезпечує покращення неврологічного статусу.²⁴⁶⁻²⁴⁹ Ризик повторного розриву аневризми при ЗДШ досліджувався в 3-х ретроспективних дослідженнях серій випадків. В одному з них було визначено підвищення ризику повторної кровотечі при ЗДШ,²⁵⁰ але дві інші роботи такого підвищення ризику не виявили.^{239,251}

Повідомлялося про безпечність установки люмбального дренажу для лікування гідроцефалії внаслідок аСАК (а саме відсутнє підвищення ризику повторного розриву аневризми), але ці висновки були отримані виключно на підставі аналізу ретроспективних серій,^{214,252-255} в одній з яких оцінювалась установка люмбального дренажу для релаксації мозку під час прямої нейрохірургічної операції.²⁵⁶ Вибір способу виведення ліквору потребує урахування теоретичного ризику дислокації мозкових структур при встановленні люмбального дренажу пацієнтам з виразною внутрішньочерепною гіпертензією, особливо у випадках наявності внутрішньомозкової гематоми. При підозрі на обструктивну гідроцефалію необхідно вибирати операцію ЗДШ. Попередньо отримані дані дають підстави вважати, що люмбальний дренаж забезпечує зменшення частоти розвитку вазоспазму.^{214,255} В літературі повідомляється про безпечність повторних люмбальних пункцій при лікуванні гідроцефалії після аСАК, але ця лікувальна тактика оцінювалась лише в невеликих ретроспективних серіях.^{239,257}

Арезорбтивну гідроцефалію після аСАК зазвичай лікують шляхом клапанного шунтування шлуночкової системи. Арезорбтивна гідроцефалія, що потребує лікворошунтуючої операції виникає лише у частини пацієнтів з гострою гідроцефалією після аСАК. Методика визначення пацієнтів, яким необхідна установка шлуночкового шунта, досліджувалася в одноцентровому проспективному рандомізованому контрольованому дослідженні, в якому 81 пацієнт за випадковим принципом були розподілені на дві групи. В одній групі (41 пацієнт) видалення зовнішнього шлуночкового дренажу виконували раніше (у середньому в межах 24 годин після установки), а в другій (40 пацієнтів) його видаляли у більш пізні терміни (середній період - 96 годин).²⁴⁵ У цих групах не було встановлено відмінностей у частоті проведення лікворошунтуючих операцій (63,4% у групі раннього видалення зовнішнього шлуночкового дренажу та 62,5% у групі пізнішого видалення). Більш пізнє видалення зовнішнього шлуночкового дренажу обумовлювало зростання тривалості лікування у відділенні інтенсивної терапії на 2.8 дні ($P=0,0002$) та збільшення загального терміну госпіталізації на 2.4 дні ($P=0,0314$).²⁴⁵

У багатьох ретроспективних дослідженнях намагалися виявити прогностичні фактори виникнення арезорбтивної гідроцефалії після аСАК, яка потребує лікворошунтуючої операції.^{235,236,240,242} Мета-аналіз²³⁶ 5 нерандомізованих досліджень^{236,258-261}, який включав результати лікування 1718 пацієнтів (1336 після кліпування аневризм і 382 – після емболізації спіралями), показав більш низький ризик появи шунтозалежної гідроцефалії в групі кліпування (величина відносного ризику 0,74; 95%, довірчий інтервал 0,58-0,94), ніж в групі ендоваскулярного лікування ($P=0,01$), однак лише в одному із цих п'яти досліджень було показано незалежні статистично достовірні відмінності.²⁵⁸ У трьох інших нерандомізованих дослідженнях, що не увійшли до цього мета-аналізу, не було виявлено достовірних відмінностей частоти розвитку шунтозалежної арезорбтивної гідроцефалії після операції кліпування аневризми або емболізації спіралями.^{237,244,262} Для зменшення ризику формування арезорбтивної гідроцефалії, котра потребує лікворошунтуючої операції, під час прямих нейрохірургічних операцій було запропоновано створення отвору в кінцевій пластинці (анатомічне утворення dna третього шлуночка). Мета-аналіз²⁴³ 11 нерандомізованих досліджень^{234,260,263-271} із загальним числом 1973 спостережень (у 975 випадках виконувався розтин кінцевої пластинки і 998 не виконувався) не виявив достовірної відмінності щодо ризику розвитку шунтозалежної гідроцефалії у групах порівняння (10% в групі з розтином кінцевої пластинки і 14% в групі без розтину кінцевої пластинки; $P=0,09$). В

ще одному нерандомізованому дослідженні, яке не потрапило до попередньо вказаного мета-аналізу, 95 пацієнтів, яким виконувались кліпування аневризми, видалення крові з базальних цистерн і створення отвору в кінцевій пластинці порівнювалися із 28 подібними пацієнтами, яким проводилось ендovasкулярне лікування без можливості санації субарахноїдальних просторів від крові. Шунтозалежна гідроцефалія виникла у 17% пацієнтів, що лікувалися відкритим нейрохірургічним способом та у 33% пацієнтів з ендovasкулярної групи (статистична достовірність відмінності не повідомлялась).²³⁷

Рекомендації з лікування гідроцефалії після аСАК

1. Симптомна гідроцефалія в гострому періоді аСАК має корегуватись шляхом виведенням ліквору (зовнішнє дренивання шлуночкової системи або люмбальний дренаж залежно від характеру ліквородинамічних порушень) (Клас I; рівень доказовості B). (Оновлена рекомендація попередньої редакції Настанови)

2. Симптомну арезорбтивну гідроцефалію після аСАК необхідно лікувати шляхом установки лікворного шунта (Клас I; рівень доказовості C). (Оновлена рекомендація попередньої редакції Настанови)

3. Припинення зовнішнього дренивання шлуночкової системи пізніше за 24 години, очевидно, не впливає на необхідність проведення операції шлуночкового шунтування (Клас III; рівень доказовості B). (Нова рекомендація)

4. Рутинна фенестрація кінцевої пластинки не зменшує ризику розвитку арезорбтивної гідроцефалії, що потребує лікворошунтуючої операції, і тому не рекомендується для рутинного застосування (Клас III; рівень доказовості B). (Нова рекомендація)

Коментар робочої групи:

Розвиток арезорбтивної гідроцефалії внаслідок аСАК спостерігається, як правило, через певний проміжок часу після крововиливу. При формуванні шунтозалежного типу ліквородинамічних порушень нейрохірургічні операції до теперішнього часу залишаються безальтернативним видом лікування. Після лікування з приводу аСАК хворі повинні перебувати під диспансерним наглядом за місцем проживання для своєчасного виявлення ознак прогресуючої внутрішньочерепної гіпертензії на основі оцінки клінічного перебігу захворювання, визначення відповідних змін на очному дні та за даними нейровізуалізаційних досліджень. У випадку верифікації ознак прогресуючої арезорбтивної гідроцефалії хворий повинен направлятись до нейрохірурга для виконання лікворошунтуючої операції.

Лікування епілептичних нападів після аСАК

Дані щодо частоти розвитку, можливих наслідків та лікувальної тактики епілептичних нападів після аСАК мають суперечливий характер. До теперішнього часу ще не проводили рандомізованих, контрольованих досліджень, на підставі яких можна було б скласти рекомендації та настанови щодо профілактики та лікування епілептичних нападів.^{2,272} Напади, що мають подібність до епілептичних, виникають у досить значної частки пацієнтів з аСАК (до 26%),^{99,272,273} але лишається нез'ясованим, чи дійсно вони мають епілептичну природу.^{99,274} У нещодавно проведених ретроспективних оглядах показано відносно меншу частоту виникнення епілептичних нападів – від 6% до 18% випадків,²⁷⁵⁻²⁷⁸ а у 2 із цих досліджень^{276,278} було визначено, що більшість пацієнтів повідомили про епілептичні напади до моменту обстеження у медичному закладі. Поява епілептичних нападів у відділенні терміни спостерігається у 3-7% пацієнтів.^{276,278} Ретроспективні дослідження виявили низку факторів ризику щодо виникнення ранніх епілептичних нападів після аСАК, а саме, локалізація аневризми в середній мозковій артерій,²⁷⁹ товщина згустку крові після крововиливу,²⁷⁶ поєднання з формуванням внутрішньомозкової гематоми,²⁸⁰⁻²⁸² повторний розрив аневризми,²⁷⁶ вторинні ішемічні порушення мозкового кровообігу,²⁸³ тяжка ступінь неврологічних порушень,²⁷⁶ та артеріальна гіпертензія в анамнезі.⁹⁸

Застосування певної методики лікування пацієнтів з розривом аневризми також може впливати на можливість розвитку епілептичних нападів. В одному із досліджень, в якому проводилось ендovasкулярне лікування, повідомлялося про відсутність епілептичних нападів під час операції та невисоку частоту їх появи у пізні терміни (3%).²⁸⁴ Крім того, тривале спостереження за віддаленими наслідками лікування пацієнтів, що приймали участь в дослідженні ISAT, також продемонструвало достовірно більш низьку частоту епілептичних нападів у тих випадках, коли проводилось ендovasкулярна емболізація аневризм спіралями.¹⁴⁰ Взаємозв'язок між епілептичними нападами та функціональними наслідками захворювання залишається нез'ясованим. Одні дослідження повідомляли про відсутність такого зв'язку,^{276,278} у той час як інші, виявляли незалежний вплив епілептичних нападів на появу негативних наслідків.²⁷⁵ Два останні великі, ретроспективні одноцентрові дослідження пацієнтів з аСАК встановили, що неконвульсивний епілептичний статус є потужним прогностичним фактором поганого наслідку.^{285,286} Хоча надійні докази стосовно необхідності рутинного застосування антиконвульсантів при аСАК відсутні, у клінічній практиці досить широко застосовується короткочасна протисудомна профілактика,^{274,276,278} оскільки епілептичні напади у гострому періоді захворювання можуть спричинити додаткові пошкодження мозкової тканини або повторні розриви аневризми до моменту її хірургічного виключення. Таку лікувальну тактику підтримують також дані відносно невеликих нерандомізованих досліджень, в котрих проводились відкриті нейрохірургічні операції,^{281,282,287} однак ефективність рутинного застосування антиконвульсантів серед пацієнтів з аСАК, яких лікували мікрохірургічним методом, лишається невизначеною.²⁸⁸⁻²⁹⁰

Всі очікувані переваги від постійного призначення антиконвульсантів при аСАК варто зважувати відносно потенційних негативних ризиків від застосування цих препаратів. В одному великому одноцентровому дослідженні, в якому широко застосовували антиконвульсанти, побічні ефекти цієї терапії спостерігалися у 23% пацієнтів.²⁷⁶ Інше, також одноцентрове ретроспективне, дослідження показало, що профілактичне застосування фенотіюну має незалежний зв'язок із погіршенням когнітивної функції за її оцінкою через 3 місяці після аСАК.²⁹¹ Узагальнені дані досліджень інших терапевтичних засобів також показали погіршення наслідків лікування при застосуванні антиконвульсантів, більше того, антиконвульсанти також мали вплив на збільшення частоти вазоспазму, ВЦІ та гіпертермію, що може свідчити про суттєву системну похибку в оцінці лікування протиепілептичними препаратами.²⁹² Хоча в ретроспективних дослідженнях не виявлено переваг профілактичного застосування антиконвульсантів після аСАК,^{273,288} вони ґрунтувались на малочисленому фактичному матеріалі і мали певні обмеження (наприклад був відсутній лабораторний контроль за рівнем протисудомних препаратів у плазмі крові).^{2,273,288}

Рекомендації з лікування епілептичних нападів при аСАК.

1.Профілактичне застосування протисудомних препаратів доцільне лише у ранньому періоді після крововиливу (Клас Ів; рівень доказовості В).

2.Рутинне тривале застосування протисудомних препаратів не рекомендується (Клас ІІІ; рівень доказовості В), проте може бути доцільним для пацієнтів з визначеними факторами ризику щодо розвитку епілептичних нападів у віддалені терміни, наприклад, епілептичні напади в анамнезі, внутрішньо-мозкова гематома, резистентна артеріальна гіпертензія, вторинний ішемічний інсульт або розрив аневризми середньої мозкової артерії (Клас Ів; рівень доказовості В).

Коментар робочої групи:

В Україні практикується короткочасне призначення протисудомних препаратів (карбамазепін) хворим з епілептичними нападами після САК. В подальшому проводиться обстеження з консультацією епілептолога щодо доцільності тривалої терапії протисудомними препаратами.

Лікування медичних ускладнень, пов'язаних з аСАК

У гострому періоді аСАК часто спостерігається гіпер- або гіпонатріємія.^{293,294} В літературі повідомляється про частоту розвитку гіпонатріємії при аСАК від 10% до 30%. Гіпонатріємія має часовий зв'язок з виникненням доплерографічних та клінічних проявів вазоспазму.^{295,296} Гіпонатріємія після САКа може розвиватися за участі різних механізмів. Так, внаслідок гіперсекреції натрійуретичних пептидів розвивається синдром церебрального сольового вимивання, який в свою чергу спричиняє гіпонатріємію внаслідок посиленого виведення натрію із сечею, що також призводить до гіповолемії.²⁹⁷ Синдром церебрального сольового вимивання найчастіше діагностують у пацієнтів, які перебувають у важкому клінічному стані, при розривах аневризм передньої сполучної артерії, при гідроцефалії, а також цей синдром може бути незалежним фактором ризику поганого наслідку захворювання.²⁹⁸⁻³⁰⁰ Неконтрольовані дослідження по застосуванню кристалоїдних та колоїдних розчинів показують, що агресивне відновлення об'єму рідини може зменшити вплив фактору церебрального сольового вимивання на ризик розвитку ішемії мозку після аСАК.^{301,302} За даними одного ретроспективного дослідження 3% фізіологічний розчин за цих умов ефективно коригує гіпонатріємію.³⁰³ Крім того, гіпертонічний розчин хлориду натрію здатен посилити регіональний мозковий кровоплин, насичення мозку киснем та підвищити рівень рН у пацієнтів з тяжким клінічним перебігом аСАК.³⁰⁴

Коментар робочої групи:

Немає методик щодо корекції гіпернатріємії (160 ммоль/л та вище), яка нерідко трапляється при аСАК та має дуже погане прогностичне значення.

Два рандомізовані контрольовані дослідження були проведені для оцінки ефективності застосування флудрокортизонів з метою корекції гіпонатріємії та водного балансу. Одне дослідження показало, що флудрокортизон допомагає відновити негативний баланс натрію, а в іншій роботі стверджувалося про зменшення потреби організму у воді та нормалізацію концентрації натрію після застосування цього мінералокортикоїда.^{305,306} В іншому, подібному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні було виявлено зниження втрати натрію із сечею та зменшення ступеню гіпонатріємії у пацієнтів з аСАК, які отримували гідрокортизон.³⁰⁷ За даними неконтрольованих досліджень альбумін, можливо, є ефективним засобом наповнення судин рідинним об'ємом при розвитку вазоспазму після аСАК, однак наразі відсутні переконливі докази щодо його переваг над розчинами кристалоїдів в аналогічних клінічних обставинах.³⁰⁸

Найпоширенішим ускладненням аСАК є гіпертермія.³⁰⁹ Лихоманка неінфекційного (центрального) генезу може мати зв'язок з тяжкістю ушкодження мозкової тканини, об'ємом крововиливу та виникненням вазоспазму, а також може стати ознакою системного запального процесу, що запускається факторами в крові чи їх продуктами.³¹⁰⁻³¹² Аналіз даних проспективного реєстру показує, що лихоманка має незалежний зв'язок із розвитком когнітивних порушень після аСАК.^{313,314} Разом з тим, повідомлялося, що ефективний контроль лихоманки дозволяє покращити функціональний наслідок захворювання.³¹⁵

Коментар робочої групи:

При гіпертермії необхідно швидко знижувати температуру тіла за допомогою в/в введення парацетамолу та метамізолу натрію (анальгін).

У людей, як і в дослідженнях на тваринах, виявлено зв'язок між підвищеною концентрацією глюкози в крові та поганими наслідками ішемічного пошкодження мозкової тканини.³¹⁶⁻³²³ Механізми, що зумовлюють цей зв'язок, не установлені. Аналіз лікування пацієнтів з аСАК в теперішній час та історичного контролю для порівняння агресивного і стандартного лікування гіперглікемії показує те, що ефективний контроль глюкози після аСАК достовірно зменшує ризик несприятливих наслідків.³²⁴

Коментар робочої групи:

За умови агресивного зниження рівня глюкози за допомогою інсуліну, треба уникати гіпоглікемії (< 3 ммоль/л), яка є більш небезпечною для мозку. Більш безпечно підтримувати рівень глюкози в крові 6-8 ммоль/л.

Разом з тим, у пацієнтів з тяжким аСАК грубі енергетично-метаболичні розлади у мозку та зростання співвідношення лактату-пірувату можуть виникати навіть за нормальних рівнів глюкози в сироватці крові.³²⁵

Коментар робочої групи:

В теперішній час в Україні відсутні можливості моніторингу метаболізму мозкової тканини, який можна забезпечити лише за допомогою мікродіалітичних технологій.

Поширена після аСАК анемія може погіршувати оксигенацію мозку.³²⁶ Переливання еритроцитарних компонентів крові анемічним пацієнтам з аСАК дає змогу суттєво покращити оксигенацію мозку і зменшити коефіцієнт екстракції кисню.³²⁷ Дані проспективних реєстрів показують, що більш високі значення гемоглобіну пов'язані з кращими наслідками після аСАК.^{328,329} Разом з тим, порогові рівні для переливання крові не мають системного визначення, і тому коливаються у широких межах. Крім того, в деяких серіях переливання еритроцитарних компонентів крові за правилами загальної клінічної практики було пов'язано із погіршенням наслідків після аСАК.^{330,331} Нещодавно проведене проспективне рандомізоване дослідження продемонструвало безпечність та доцільність підтримання високого рівня гемоглобіну у пацієнтів з аСАК, які мають підвищений ризик вазоспазму.³³² Однак оптимальні цільові показники гемоглобіну при аСАК досі не встановлені.

Коментар робочої групи:

Тривалий термін зберігання консервованих еритроцитів підвищує ризик негативних наслідків гемо трансфузій.

Після аСАК можливий розвиток ще двох видів ускладнень: тромбоцитопенія внаслідок призначення гепарину³³³⁻³³⁵ та тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок. Стосовно венозного тромбозу, то в 3-х одноцентрових серіях ймовірність його виникнення становила приблизно 5% і не залежала від профілактичного застосування гепарину, але залежала від кількості проведених селективних ангіографій. Пацієнти з гепарин-індукованою тромбоцитопенією другого типу характеризуються більш високою частотою тромботичних ускладнень та симптомного вазоспазму або ВЦІ, більшим рівнем летальності та вірогідно менш сприятливими наслідками перебігу аСАК. Наразі невідомо наскільки практичні заходи профілактики гепарин-індукованої тромбоцитопенії, особливо враховуючи необхідність застосування гепарину під час ангіографічних досліджень, проте дуже важливо вчасно виявити це ускладнення, щоб попередити подальше введення гепарину та за участю гематолога перейти на альтернативні негепаринові лікарські препарати.³³⁶

Коментар робочої групи:

До негепаринових альтернативних лікарських засобів належать фондапарин, пероральні прямі інгібітори тромбіну та антиХа фактору. Необхідний систематичний контроль за рівнем тромбоцитів при застосуванні особливо нефракційнованого гепарину.

Тромбоз глибоких вен довго вважався відносно частим ускладненням аСАК, особливо серед іммобілізованих пацієнтів з психічними розладами.^{337,338} Разом з тим, останні дані досліджень пацієнтів яким проводилась рутинна профілактика тромбозу глибоких вен

нижніх кінцівок (підшкірне введення препаратів гепаринового ряду та зовнішня пневматична компресія нижніх кінцівок) показали, що при скринінговому обстеженні виявлялись додаткові випадки асимптомного тромбозу, проте між скринінговими та не скринінговими популяціями не було достовірної різниці у частоті розвитку легеневої емболії.

Рекомендації по лікуванню медичних ускладнень пов'язаних з аСАК

1. Після аСАК не рекомендується призначати великі об'єми гіпотонічних розчинів та зменшувати внутрішньо-судинний об'єм рідини (Клас III; рівень доказовості B).

2. У деяких пацієнтів з недавно перенесеним аСАК доцільно прискіпливо контролювати волемічний стан, разом із центральним венозним тиском, заклинювальним тиском легневих капілярів та водним балансом, а також, за необхідності, відновлювати об'єм рідин кристалоїдними чи колоїдними розчинами (Клас IIa; рівень доказовості B).

3. У гострому періоді аСАК доцільним є активний контроль гіпертермії, нормалізація температури тіла шляхом застосування стандартних чи нових сучасних температурних модуляторів (Клас IIa; рівень доказовості B). (Нова рекомендація)

4. Ретельний контроль за рівнем глюкози в крові і уникнення стану гіпоглікемії можна розглядати в якості складового компоненту інтенсивної терапії пацієнтів з аСАК (Клас IIb; рівень доказовості B).

5. Переливання еритроцитарних компонентів крові пацієнтам з анемією після аСАК, у яких підвищений ризик ішемії мозку, може бути корисним. Оптимальні показники гемоглобіну у цьому відношенні ще не встановлені. (Клас IIb; рівень доказовості B). (Нова рекомендація)

6. Гіпонатріємію можна попередити або скоригувати ацетатом флудрокортизону чи гіпертонічним розчином натрію хлориду (Клас IIa; рівень доказовості B).

7. Відносно частими ускладненнями аСАК є гепарин-індукована тромбоцитопенія та тромбоз глибоких вен. Рекомендується раннє виявлення та цілеспрямоване лікування цих ускладнень, але разом з тим необхідні додаткові дослідження для встановлення оптимальних скринінгових методик (Клас I; рівень доказовості B). (Нова рекомендація)

Висновки і загальні підсумки

Лікування аСАК є комплексною проблемою і зараз спостерігається швидкий розвиток знань в цьому науковому напрямку. В запропонованій читачу новій редакції Настанов враховані дані нових публікацій за останні 42 місяці, з'явилося 22 нові рекомендації (таблиця 4), 5 з яких відповідають I класу. Також внесено 9 змін у попередні рекомендації. Загалом, на теперішній час існує 22 рекомендації I класу (таблиця 3). Все це засвідчує нагальну необхідність своєчасного оновлення цих настанов, а представлені дані є лише останнім узагальненням поточного інформаційного масиву по цій проблемі, що швидко розвивається. Всім фахівцям, які лікують пацієнтів з аСАК, ці настанови варто сприймати як відправну точку, з якої починається подальша кропітка робота для покращання результатів лікування.

Таблиця 1. Класифікація рекомендацій та рівня доказовості.

СТУПІНЬ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ЕФЕКТУ						
	КЛАС I Переваги >>> Ризик ОБОВ'ЯЗКОВІСТЬ проведення (призначення) процедури лікування. чи	КЛАС IIa Переваги >> Ризик Необхідні додаткові дослідження відповідної теми ДОЦІЛЬНІСТЬ проведення (призначення) процедури лікування. чи	КЛАС IIb Переваги > Ризик Необхідні додаткові дослідження різних напрямків, можуть виявитися корисними додаткові дані з реєстрів пацієнтів ВАРТО РОЗГЛЯНУТИ МОЖЛИВІСТЬ проведення (призначення) процедури чи лікування	КЛАС III «Відсутність переваг» або КЛАС III «Небезпечно»		
				Клас III «Відсутність переваг»	Не корисно	Переваги не доведені
				КЛАС III «Небезпечно»	Надмірні витрати ресурсів при небезпечності чи відсутності користі	Небезпечність для пацієнта
РІВЕНЬ А Великий розмір досліджуваної популяції* Дані отримані шляхом проведення декількох рандомізованих клінічних досліджень або мета-аналізів	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендація з вказівкою про ефективність чи корисність процедури або лікування; Обґрунтована доказова база, отримана шляхом проведення декількох рандомізованих клінічних досліджень або мета-аналізів. 	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендація з вказівкою про високу ймовірність ефективності чи корисності процедури або лікування; Деяко суперечлива доказова база, отримана шляхом проведення декількох рандомізованих клінічних досліджень або мета-аналізів. 	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендація з вказівкою про недостатню доведеність ефективності чи корисності процедури або лікування; Дуже суперечлива доказова база, отримана шляхом проведення декількох рандомізованих клінічних досліджень або мета-аналізів. 	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендація з вказівкою про неефективність чи шкоду (або про можливу небезпечність) процедури або лікування; Обґрунтована доказова база, отримана шляхом проведення декількох рандомізованих клінічних досліджень або мета-аналізів. 		
РІВЕНЬ В Обмежений розмір досліджуваної	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендація з вказівкою про ефективність чи корисність процедури 	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендація з вказівкою про високу ймовірність ефективності чи 	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендація з вказівкою про недостатню доведеність ефективності чи 	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендація з вказівкою про неефективність чи шкоду (або про можливу небезпечність) процедури або лікування; 		

популяції* Дані отримані шляхом проведення одного рандомізованого клінічного дослідження або декількох нерандомізованих досліджень.	або лікування; • Обґрунтована доказова база, отримана шляхом проведення одного рандомізованого клінічного дослідження або декількох нерандомізованих досліджень.	корисності процедури або лікування; • Дещо суперечлива доказова база, отримана шляхом проведення одного рандомізованого клінічного дослідження або декількох нерандомізованих досліджень.	корисності процедури або лікування; • Дуже суперечлива доказова база, отримана шляхом проведення одного рандомізованого клінічного дослідження або декількох нерандомізованих досліджень.	• Обґрунтована доказова база, отримана шляхом проведення одного рандомізованого клінічного дослідження або декількох нерандомізованих досліджень.	
РІВЕНЬ С Дуже обмежений розмір досліджуваної популяції* Дані отримані на підставі узгодженої думки експертів, досліджень окремих випадків або стандартів лікування.	• Рекомендація з вказівкою про ефективність чи корисність процедури або лікування; • Обґрунтована доказова база, отримана на підставі узгодженої думки експертів, досліджень окремих випадків або стандартів лікування.	• Рекомендація з вказівкою про високу ймовірність ефективності чи корисності процедури або лікування; • Дещо суперечлива доказова база, отримана на підставі узгодженої думки експертів, досліджень окремих випадків або стандартів лікування.	• Рекомендація з вказівкою про недостатню доведеність ефективності чи корисності процедури або лікування; • Дуже суперечлива доказова база, отримана на підставі узгодженої думки експертів, досліджень окремих випадків або стандартів лікування.	• Рекомендація з вказівкою про неефективність чи шкоду (або про можливу небезпечність) процедури або лікування; • Обґрунтована доказова база, отримана на підставі узгодженої думки експертів, досліджень окремих випадків або стандартів лікування.	
Словоформи, які пропонуються для письмових рекомендацій	має бути; рекомендується; показано; є корисним/ фективним/ доцільним	доцільно; може бути корисним/ ефективним/ доцільним; можна рекомендувати або є показаним	можна розглянути доцільність; може виявитися прийнятним; є некорисним/ ефективність невідома /	Клас III «Відсутність переваг» не рекомендується;	Клас III «Небезпечно» потенційно небезпечно;

Порівняльні словоформи для визначення ефективності**	Рекомендується лікування або стратегія А, а не лікування Б. Перевага надається лікуванню А відносно лікування Б.	Доцільніше рекомендувати лікування або стратегію А, а не лікування Б. Краще перевагу надати лікуванню А відносно лікування Б.	не встановлено / невідомо / напевно не доведено	не є показаним; не повинне виконуватися чи призначатися, інше; не є корисним/ ефективним/ доцільним	пов'язане з ризиком; зумовлює підвищення смертності чи захворюваності; не повинне виконуватися чи призначатися, інше
---	--	---	---	---	--

Рекомендації рівнів доказовості В та С зовсім не означають слабкість цих рекомендацій. Просто клінічні дослідження не висвітлюють всієї низки важливих клінічних питань, які піднімаються в Настановах. Хоча абсолютно надійні докази можна отримати лише шляхом проведення рандомізованих досліджень, може існувати загальнопоширене і клінічно узгоджене переконання про корисність чи ефективність того чи іншого лікування або терапії.

* Дані клінічних досліджень чи реєстрів про корисність чи ефективність були отримані для різних підпопуляцій пацієнтів, які зокрема, відрізнялися за віком, статтю, історією діабету, інфарктом міокарду в анамнезі, серцевою недостатністю в анамнезі, прийомом аспірину в минулому.

** Рекомендації з порівнюваною ефективністю (лише класів I та IIa і рівня доказовості А та В) ґрунтуються на оцінці досліджень, які підтримують застосування порівнюваного засобу і які містили прямі порівняння цих лікувань чи стратегій.

Таблиця 2. Визначення класів та рівнів доказовості, за якими склалися рекомендації Ради з питань інсульту американської Асоціації серця

Клас I	Наявність відповідних доказів та (або) загальної згоди експертів про корисність чи ефективність процедури або лікування.
Клас II	Суперечливі докази та (або) не однакова думка експертів щодо користі чи ефективності процедури або лікування.
Клас IIa	Переважає більшість доказів або думка більшості авторитетних експертів про корисність чи ефективність процедури або лікування.
Клас IIb	За отриманими доказами чи на думку більшості авторитетних експертів корисність чи ефективність процедури або лікування в достатній мірі не доведені.
Клас III	Наявність відповідних доказів та (або) загальної згоди експертів про відсутність користі чи ефективності процедури або лікування, і що в деяких випадках вони навіть можуть бути небезпечними.
Терапевтичні рекомендації	
Рівень доказовості A	Дані отримані шляхом проведення декількох рандомізованих клінічних досліджень або мета-аналізів
Рівень доказовості B	Дані отримані шляхом проведення одного рандомізованого клінічного дослідження або декількох нерандомізованих досліджень.
Рівень доказовості C	Дані отримані на підставі узгодженої думки експертів, досліджень окремих випадків або стандартів лікування.
Діагностичні рекомендації	
Рівень доказовості A	Дані отримані шляхом проведення декількох проспективних когортних досліджень з застосуванням еталонного стандарту і сліпої схеми оцінки.
Рівень доказовості B	Дані отримані шляхом проведення одного дослідження рівня A або декількох досліджень «контроль-випадок» або декількох досліджень з застосуванням еталонного стандарту і сліпої схеми оцінки.
Рівень доказовості C	Загальноприйнята думка експертів.

Таблиця 3. Рекомендації I -го класу доказовості

Рівень доказовості		Рекомендація
A	1.	Лікування високого АТ антигіпертензивними лікарськими засобами рекомендується для запобігання ішемічного інсульту, ВМК хворим з ураженнями серця, нирок та інших органів-мішеней
A	2.	Всім пацієнтам з аСАК необхідно призначати німодипін перорально. (Варто зауважити, що цей препарат зменшує ризик неврологічних порушень, але не впливає на церебральний вазоспазм. Цінність інших антагоністів кальцію, як пероральних, так й внутрішньовенних, лишається невизначеною).
B	1.	Необхідно проводити лікування АГ, яке може знизити ризик аСАК.
B	2.	Для зниження ризику розвитку аСАК слід відмовитись від тютюнопаління зловживання алкоголем.
B*	3.	Після виключення аневризми з кровообігу рекомендується негайна цереброваскулярна візуалізація для визначення неповної облітерації або реканалізації аневризми, які можуть потребувати повторних оперативних втручань.
B	4.	Необхідно швидко визначити тяжкість клінічного стану безпосередньо після аСАК за допомогою простих надійних шкал (наприклад, Шкала Ханта та Гесса, Шкала Всесвітньої Федерації Нейрохірургів), тому що ці прогностичні індикатори наслідків аСАК мають найбільшу практичність.
B	5.	Ризик раннього повторного розриву аневризми є високим, і він пов'язується з дуже поганими наслідками. Тому, рекомендується термінове обстеження та лікування пацієнтів з підозрою на аСАК.
B	6.	аСАК є невідкладним медичним станом, який часто невірно діагностується. Високий рівень підозра на аСАК у хворих з раптовим початком сильного головного болю.
B	7.	Термінові діагностичні заходи повинні включати безконтрастну КТ головного мозку, у випадку недостатності результатів КТ для установки діагнозу необхідно проведення люмбальної пункції.
B*	8.	Цифрова субтракційна ангіографія з 3-вимірною ротаційною реконструкцією показана для виявлення аневризм у пацієнтів з аСАК (окрім випадків, коли аневризма була раніше діагностована за допомогою неінвазивної ангіографії – КТАг або МРАг) та для планування певного виду оперативного лікування (емболізація аневризми спіралями або мікрохірургічне кліпування).
B*	9.	У період між проявом симптомів аСАК та облітерацією аневризми необхідний контроль артеріального тиску за допомогою титрувальних препаратів, оскільки це збалансовує ризик розвитку вторинних ішемічних розладів мозкового кровообігу і пов'язаного з артеріальною гіпертензією повторного розриву аневризми, а також, підтримує на належному рівні церебральний перфузійний тиск.
B	10.	У переважній більшості випадків для зменшення частоти повторного крововиливу необхідно у найкоротші терміни після аСАК провести хірургічне кліпування або ендovasкулярну емболізацію аневризми.
B	11.	В усіх можливих випадках, рекомендується повна облітерація аневризми.
B †	12.	Пацієнтам з розривом аневризми, яким технічні можливості дозволяють виконати як ендovasкулярну емболізацію спіралями, так і

		нейрохірургічне кліпування, варто виконувати ендovasкулярну операцію.
B*	13.	За відсутності безумовних протипоказів, пацієнти, яким виконується емболізація аневризми спіралями або кліпування, потребують тривалого спостереження за віддаленими результатами лікування діагностичними засобами візуалізації мозкових судин (періодичність їх виконання та методики дослідження підбираються індивідуально). При наявності клінічно небезпечного неповного виключення аневризми (наприклад, коли розмір невиключеної ділянки аневризми збільшується) особлива увага має приділятися проведенню повторної операції ендovasкулярним або мікрохірургічним способом.
B †	14.	Невеликі медичні установи (госпіталізація до 10 випадків аСАК на рік) мають надавати перевагу переведенню своїх пацієнтів з аСАК до лікувальних центрів (понад 35 випадків аСАК на рік), в яких працюють досвідчені цереброваскулярні хірурги, ендovasкулярні нейрорадіологи і наявні мультидисциплінарні служби у нейрореанімаційних відділеннях.
B †	15.	Для попередження ВЦІ рекомендується підтримка нормального циркулюючого об'єму крові та ізоволемії.
B †	16.	Якщо дозволяє стан серцевої функції і артеріальний тиск відповідає нормальним величинам, пацієнтам з ВЦІ рекомендується контрольована артеріальна гіпертензія.
B †	17.	Симптомна гідроцефалія в гострому періоді аСАК корегується виведенням ліквору (зовнішнє дренивання шлуночкової системи або люмбальний дренаж залежно від характеру ліквородинамічних порушень).
B*	18.	Відносно частими ускладненнями аСАК є гепарин-індукована тромбоцитопенія та тромбоз глибоких вен. Рекомендується раннє виявлення та цілеспрямоване лікування цих ускладнень, але разом з тим необхідні додаткові дослідження для встановлення оптимальних скринінгових методик.
C †	1.	Вибір певного виду хірургічного лікування аневризми визначається досвідченим цереброваскулярним хірургом з досвідченим ендovasкулярним фахівцем в якості мультидисциплінарного рішення, що враховує стан пацієнта та особливості будови аневризми.
C †	2.	Симптомну арезорбтивну гідроцефалію після аСАК необхідно лікувати шляхом установки лікворного шунта.

* - нова рекомендація

† - зміна рівня доказовості або класу у порівнянні з попередньою редакцією настанов.

Таблиця 4. Нові або змінені рекомендації

Нові або змінені		Рекомендація	Клас рекомендації і рівень доказовості
Нова	1.	На додаток до розміру і місця розташування аневризми, віку і стану здоров'я пацієнта, доцільно розглядати морфологічні та гемодинамічні характеристики аневризми при визначенні ризику її розриву.	Клас IIb, Рівень B
Нова	2.	Споживання великої кількості овочів може знизити ризик аСАК.	Клас IIb, Рівень B
Нова	3.	Після виключення аневризми з кровообігу рекомендується негайна цереброваскулярна візуалізація для визначення неповної облітерації або реканалізації аневризми, які можуть потребувати повторних оперативних втручань.	Клас I, Рівень B
Нова	4.	Після виписки пацієнтам з аСАК доцільно проводити комплексне обстеження з оцінкою когнітивних, поведінкових функцій і психосоціального статусу.	Клас IIa, Рівень B
Нова	5.	Проведення КТ ангіографії може використовуватись для діагностики причини аСАК. Виявлення аневризми за допомогою КТ ангіографії може бути корисним для прийняття рішення щодо вибору методу оперативного лікування аневризми (мікрохірургічного або ендovasкулярного), проте, якщо за результатами КТ ангіографії не можна виявити аневризму, рекомендується проведення катетерної ангіографії (крім випадків проявів класичного перімезенцефального САК)	Клас IIa, Рівень C
Нова	6.	Магнітно-резонансна томографія (режими імпульсних послідовностей: інверсія відновлення з пригніченням сигналу від рідини, протонна щільність, дифузно-зв'язане зображення і послідовність градієнтного відлуння) може бути доцільною для діагностики САК у пацієнтів з негативними результатами КТ дослідження, хоча негативний результат МРТ не усуне необхідності в проведенні люмбальної пункції	Клас IIb, Рівень C
Нова	7.	Цифрова субтракційна ангіографія з 3-вимірною ротаційною реконструкцією показана для виявлення аневризми у пацієнтів з аСАК (окрім випадків, коли аневризми була раніше діагностована за допомогою неінвазивної ангіографії – КТАг або МРАг) та для планування певного виду оперативного лікування (емболізація аневризми спіралями або мікрохірургічне кліпування).	Клас I, Рівень B
Нова	8.	У період між проявом симптомів аСАК та облітерацією аневризми необхідний контроль артеріального тиску за допомогою титрувальних препаратів, оскільки це збалансовує ризик розвитку	Клас I, Рівень B

		вторинних ішемічних розладів мозкового кровообігу і пов'язаного з артеріальною гіпертензією повторного розриву аневризми, а також, підтримує на належному рівні церебральний перфузійний тиск.	
Нова	9.	Рівень артеріального тиску при якому зменшується ризик повторного розриву аневризми ще не встановлено, однак доцільним вважається систолічний кров'яний тиск <160 мм рт.ст.	Клас Іа, Рівень С
Нова	10.	За відсутності безумовних протипоказів, пацієнти, яким виконується емболізація аневризми спіралями або кліпування, потребують тривалого спостереження за віддаленими результатами лікування діагностичними засобами візуалізації мозкових судин (періодичність їх виконання та методики дослідження підбираються індивідуально). При наявності клінічно небезпечного неповного виключення аневризми (наприклад, коли розмір невиключеної ділянки аневризми збільшується) особлива увага має приділятися проведенню повторної операції ендovasкулярним або мікрохірургічним способом.	Клас І, Рівень В
Нова	11.	Мікрохірургічне кліпування може розглядатися в якості преферентного для лікування пацієнтів з великою (> 50 мл) внутрішньомозковою гематомою та при локалізації аневризми на середній мозковій артерії. У свою чергу, ендovasкулярній емболізації спіралями варто надавати перевагу при лікуванні пацієнтів похилого віку (>70 років), при тяжкому стані хворих після аСАК (IV або V ступінь тяжкості за класифікацією Світової Федерації Нейрохірургів), або при розташуванні аневризми на біфуркації основної артерії.	Клас ІІб, Рівень С
Нова	12.	Використання стентів у гострому періоді після розриву аневризми пов'язане з підвищеним ризиком летальних наслідків та розвитком інвалідизуючих ускладнень.	Клас ІІІ, Рівень С
Нова	13.	Доцільним є щорічний моніторинг частоти ускладнень після хірургічних та ендovasкулярних операцій.	Клас Іа, Рівень С
Нова	14.	В медичних установах доцільне впровадження акредитації щодо відповідності окремих фахівців, котрі займаються лікуванням аневризм головного мозку, необхідному рівню професійної кваліфікації.	Клас Іа, Рівень С
Нова	15.	Профілактична гіперволемія або балонна ангіопластика до розвитку ангіографічного спазму не рекомендується.	Клас ІІІ, Рівень В
Нова	16.	Для моніторингу розвитку артеріального вазоспазму доцільно використовувати транскраніальну доплерографію.	Клас Іа, Рівень В
Нова	17.	Візуалізація мозкової перфузії за допомогою КТ або МРТ дає змогу виявити ділянки із загрозою розвитку ішемії головного мозку.	Клас Іа, Рівень В
Нова	18.	Припинення зовнішнього дренажу шлуночкової	Клас ІІІ, Рівень В

		системи пізніше за 24 години, очевидно, не впливає на необхідність проведення операції шлуночкового шунтування.	
Нова	19.	Рутинна фенестрація кінцевої пластинки не зменшує ризику розвитку арезорбтивної гідроцефалії, що потребує лікворошунтуючої операції, і тому не рекомендується для рутинного застосування/	Клас III, Рівень B
Нова	20.	У гострому періоді аСАК доцільним є активний контроль гіпертермії, нормалізація температури тіла шляхом застосування стандартних чи нових сучасних температурних модуляторів.	Клас IIa, Рівень B
Нова	21.	Переливання еритроцитарних компонентів крові пацієнтам з анемією після аСАК, у яких підвищений ризик ішемії мозку, може бути корисним. Оптимальні показники гемоглобіну у цьому відношенні ще не встановлені.	Клас IIb, Рівень B
Нова	22.	Відносно частими ускладненнями аСАК є гепарин-індукована тромбоцитопенія та тромбоз глибоких вен. Рекомендується раннє виявлення та цілеспрямоване лікування цих ускладнень, але разом з тим необхідні додаткові дослідження для встановлення оптимальних скринінгових методик.	Клас I, Рівень B
Змінена	1.	У пацієнтів з невідворотною затримкою нейрохірургічного лікування аневризми існує значний ризик повторної кровотечі, тому за цих обставин, при відсутності безумовних медичних протипоказів, припускається можливість проведення короткочасної (<72 годин) терапії транексамовою або амінокапроною кислотою для зниження ризику ранньої повторної кровотечі з аневризми.	Клас IIa, Рівень B
Змінена	2.	Вибір виду хірургічного лікування аневризми має визначатися досвідченим цереброваскулярним хірургом з досвідченим ендovasкулярним фахівцем в якості мультидисциплінарного рішення, що враховує стан пацієнта та особливості будови аневризми.	Клас I, Рівень C
Змінена	3.	Пацієнтам з розривом аневризми, яким технічні можливості дозволяють виконати як ендovasкулярну емболізацію спіралями, так і нейрохірургічне кліпування, варто виконувати ендovasкулярну операцію.	Клас I, Рівень B
Змінена	4.	Невеликі медичні установи (госпіталізація до 10 випадків аСАК на рік) мають надавати перевагу переведенню своїх пацієнтів з аСАК до лікувальних центрів (понад 35 випадків аСАК на рік), в яких працюють досвідчені цереброваскулярні хірурги, ендovasкулярні нейрорадіологи і наявні мультидисциплінарні служби у нейроанестезіологічних відділеннях.	Клас I, Рівень B
Змінена	5.	Для попередження ВЦІ рекомендується підтримка нормального циркулюючого об'єму крові та ізоволемії.	Клас I, Рівень B
Змінена	6.	Якщо дозволяє стан серцевої функції і артеріальний	Клас I, Рівень B

		тиск відповідає нормальним величинам, пацієнтам з ВЦІ рекомендується контрольована артеріальна гіпертензія.	
Змінена	7.	Для пацієнтів із симптомним церебральним вазоспазмом доцільно проведення ендovasкулярної балонної дилатації церебральних артерій та/або селективної внутрішньоартеріальної вазодилататорної терапії, особливо у тих випадках, коли відсутня швидка позитивна реакція на гіпертензивну терапію.	Клас Іа, Рівень В
Змінена	8.	Симптомна гідроцефалія в гострому періоді аСАК має корегуватись шляхом виведенням ліквору (зовнішнє дренування шлуночкової системи або люмбальний дренаж залежно від характеру ліквородинамічних порушень).	Клас І, Рівень В
Змінена	9.	Симптомну арезорбтивну гідроцефалію після аСАК необхідно лікувати шляхом установки лікворного шунта.	Клас І, Рівень С

Настанова Американської Асоціації Серця та Американської Асоціації Інсульту

Основні положення Настанови з лікування аневризмального субарахноїдального крововиливу.

Настанова для лікарів Американської Асоціації Серця та Американської Асоціації Інсульту

Ці настанови затверджені Американською Академією Неврології у якості навчального посібника для неврологів

Схвалено Американською Асоціацією Нейрохірургів, Конгресом Нейрохірургів та Товариством Нейроінтервенційних хірургів

Е. Sander Connolly, Jr, голова Асоціації; Alejandro A. Rabinstein, заступник голови Асоціації; J. Ricardo Carhuaroma, та інші від імені Ради з Інсультів при Американській Асоціації Серця, від Ради Серцево-судинних Радіологів та ендovasкулярних кардіохірургів, Ради Медсестринського догляду за пацієнтами із Серцево-судинними захворюваннями, Рада з Серцево-судинної хірургії та Анестезіології і Рада з Клінічної Кардіології.

Аневризмальний субарахноїдальний крововилив (аСАК) являє собою важливу причину смертності та інвалідності в усьому світі. Розроблені методи активного медикаментозного лікування і хірургічних втручань дозволили досягти суттєвих успіхів у лікуванні цього захворювання в умовах медичних закладів третинного рівня, які мають необхідний практичний досвід надання відповідної медичної допомоги. Не дивлячись на це, багато пацієнтів вмирають ще до госпіталізації в медичну установу, або лікуються у закладах охорони здоров'я, в яких, через невелику кількість пацієнтів з діагнозом аСАК, досвід медикаментозного і хірургічного лікування може бути певною мірою обмеженим. Тому, незважаючи на значні зусилля, спрямовані на удосконалення вже існуючих та створення нових методів лікування, основні напрямки діяльності повинні бути спрямовані на первинну та вторинну профілактику аСАК, а також, - на організаційні питання в системі охорони здоров'я у цілому.

У представлених Основних Положеннях включено рекомендації Настанов по лікуванню аневризмального субарахноїдального крововиливу за 2012 рік. Попередня редакція Настанов була опублікована у 2009 році. Редакція за 2012 рік є черговим оновленням цих Настанов. У поточній редакції окремо виділено зміни до тих рекомендацій, які були представлені у попередньому виданні. Авторським колективом у телефонному режимі для оцінки визначились основні категорії питань по окремим напрямкам. Вони включали наступні підрозділи настанов: захворюваність, фактори ризику, профілактика, клінічний перебіг і наслідки захворювання, діагностика, попередження повторних крововиливів аневризми, хірургічне та ендovasкулярне лікування аневризми після розриву, принципи організації надання медичної допомоги, анестезіологічне забезпечення під час хірургічного лікування, лікування вазоспазму, гідроцефалії та судомних нападів, а також лікування ускладнень захворювання. Для роботи по кожному із визначених напрямків обирався фахівець, який працював з одним або двома співавторами. В мережі MEDLINE було проведено розгорнутий пошук англomовних статей стосовно лікування цього захворювання. Попередньо запропоновані варіанти узагальнень літературних даних та власне рекомендацій передавалися на розгляд усім членам авторського колективу.

Спірні питання обговорювалися в режимі телефонних конференцій. Керівник з окремого напрямку здійснював перегляд та упорядкування матеріалу у відповідному підрозділі. Після цього заключний попередній варіант Настанови розсилався для перегляду всім членам авторського колективу. Після внесення зауважень головою колективу авторів та його заступником робочій групі пропонувалося затвердження остаточного попереднього варіанту

Настанови. Документ ще раз переглядався головою та його заступником після урахування зауважень в рецензіях незалежних експертів і він розсилався усім членам авторського колективу для заключного погодження і затвердження.

Розроблені рекомендації відповідають існуючим методам класифікації рівня достовірності лікувального ефекту та класу доказовості фактів, встановленими Радою з питань інсульту при ААС (таблиці 1 та 2). У представлених Основних Положеннях включено всі рекомендації Настанов, з яких 22 є новими, а 9 - оновлені з попередньої редакції. Загалом, 22 рекомендації мають категорію I-го класу. Дві рекомендації с категорією I-го класу мають рівень доказовості А і також дві ґрунтуються на доказах рівня С. Решта рекомендацій I-го класу ґрунтуються на доказах рівня В.

Рекомендації

Фактори ризику аСАК та профілактика аСАК

- Лікування високого АТ антигіпертензивними лікарськими засобами рекомендується для запобігання ішемічного інсульту, ВМК хворим з ураженнями серця, нирок та інших органів-мішеней (Клас I, рівень доказовості А).
- Необхідно проводити лікування АГ, яке може знизити ризик аСАК. (Клас I; рівень доказовості В).
- Для зниження ризику розвитку аСАК слід відмовитись від тютюнопаління та зловживання алкоголем. (Клас I, рівень доказовості В).
- На додаток до розміру і місця розташування аневризми, віку і стану здоров'я пацієнта, доцільно розглядати морфологічні та гемодинамічні характеристики аневризми при визначенні ризику її розриву. (Клас IIb, рівень доказовості В). (Нова рекомендація)
- Споживання великої кількості овочів може знизити ризик аСАК. (Клас IIb, рівень доказовості В). (Нова рекомендація)
- Може бути доцільним пропонувати неінвазивний скринінг для пацієнтів із сімейним (принаймні у родича 1-го ступеня) аСАК і/або хворим після перенесеного аСАК для виявлення аневризми de novo (утворених наново) або збільшення у розмірах попередньо лікованої аневризми, але ризику і переваги такого скринінгу вимагають подальшого вивчення. (Клас IIb, рівень доказовості В).
- Після виключення аневризми з кровообігу рекомендується негайна цереброваскулярна візуалізація для визначення неповної облітерації або реканалізації аневризми, які можуть потребувати повторних оперативних втручань. (Клас I; рівень доказовості В). (Нова рекомендація)

Клінічний перебіг та наслідки аСАК

- Необхідно швидко визначити тяжкість клінічного стану безпосередньо після аСАК за допомогою простих надійних шкал (наприклад, Шкала Ханта та Гесса, Шкала Всесвітньої Федерації Нейрохірургів), тому що ці прогностичні індикатори наслідків аСАК мають найбільшу практичність. (Клас I; рівень доказовості В).
- Ризик раннього повторного розриву аневризми є високим, і він пов'язується з дуже поганими наслідками. Тому, рекомендується термінове обстеження та лікування пацієнтів з підозрою на аСАК. (Клас I, рівень доказовості В).
- Після виписки пацієнтам з аСАК доцільно проводити комплексне обстеження з оцінкою когнітивних, поведінкових функцій і психосоціального статусу. (Клас IIa; рівень доказовості В). (Нова рекомендація)

Клінічних прояви та діагностика аСАК

- аСАК є невідкладним медичним станом, який часто невірно діагностується. Високий рівень підозра на аСАК у хворих з раптовим початком сильного головного болю (Клас I; рівень доказовості B).
- Термінові діагностичні заходи повинні включати безконтрасну КТ головного мозку, у випадку недостатності результатів КТ для установки діагнозу необхідно проведення люмбальної пункції (Клас I; рівень доказовості B).
- Проведення КТ ангіографії може використовуватись для діагностики причини аСАК. Виявлення аневризми за допомогою КТ ангіографії може бути корисним для прийняття рішення щодо вибору методу оперативного лікування аневризми (мікрохірургічного або ендоваскулярного), проте, якщо за результатами КТ ангіографії не можна виявити аневризму, рекомендується проведення катетерної ангіографії (крім випадків проявів класичного перимезенцефального САК) (Клас IIb; рівень доказовості C). (Нова рекомендація)
- Магнітно-резонансна томографія (режими імпульсних послідовностей: інверсія відновлення з пригніченням сигналу від рідини, протонна щільність, дифузно-зважене зображення і послідовність градієнтного відлуння) може бути доцільною для діагностики САК у пацієнтів з негативними результатами КТ дослідження, хоча негативний результат МРТ не усуне необхідності в проведенні люмбальної пункції (Клас IIb, рівень доказовості C). (Нова рекомендація)
- Цифрова субтракційна ангіографія з 3-вимірною ротаційною реконструкцією показана для виявлення аневризми у пацієнтів з аСАК (окрім випадків, коли аневризми була раніше діагностована за допомогою неінвазивної ангіографії – КТАг або МРАг) та для планування певного виду оперативного лікування (емболізація аневризми спіралями або мікрохірургічне кліпування). (Клас I, рівень доказовості B). (Нова рекомендація)

Медичні заходи для попередження повторної кровотечі з аневризми після аСАК.

- У період між проявом симптомів аСАК та облітерацією аневризми необхідний контроль артеріального тиску за допомогою титрувальних препаратів, оскільки це збалансовує ризик розвитку вторинних ішемічних розладів мозкового кровообігу і пов'язаного з артеріальною гіпертензією повторного розриву аневризми, а також, підтримує на належному рівні церебральний перфузійний тиск (Клас I; рівень доказовості B). (Нова рекомендація)
- Рівень артеріального тиску при якому зменшується ризик повторного розриву аневризми ще не встановлено, однак доцільним вважається систолічний кров'яний тиск <160 мм рт.ст. (Клас IIa; рівень доказовості C). (Нова рекомендація).
- У пацієнтів з невідвратною затримкою нейрохірургічного лікування аневризми існує значний ризик повторної кровотечі, тому за цих обставин, при відсутності безумовних медичних протипоказів, припускається можливість проведення короткочасної (<72 годин) терапії транексамовою або амінокапроною кислотою для зниження ризику ранньої повторної кровотечі з аневризми (Клас IIa; рівень доказовості B). (Оновлена рекомендація попередньої редакції настанови).

Хірургічне та ендоваскулярне лікуванню розривів аневризми судин головного мозку:

- У переважній більшості випадків для зменшення частоти повторного крововиливу необхідно у найкоротші терміни після аСАК провести хірургічне кліпування або ендоваскулярну емболізацію аневризми (Клас I; рівень доказовості B).
- В усіх можливих випадках, рекомендується повна облітерація аневризми (Клас I; рівень доказовості B).
- Вибір певного виду хірургічного лікування аневризми має визначатися досвідченим цереброваскулярним хірургом з досвідченим ендоваскулярним фахівцем в якості мультидисциплінарного рішення, що враховує стан пацієнта та

особливості будови аневризми (Клас I; рівень доказовості C). (Оновлена рекомендація попередньої редакції Настанови).

- Пацієнтам з розривом аневризми, яким технічні можливості дозволяють виконати як ендovasкулярну емболізацію спіралями, так і нейрохірургічне кліпування, варто виконувати ендovasкулярну операцію (Клас I; рівень доказовості B). (Оновлена рекомендація попередньої редакції Настанови).
- За відсутності безумовних протипоказів, пацієнти, яким виконується емболізація аневризми спіралями або кліпування, потребують тривалого спостереження за віддаленими результатами лікування діагностичними засобами візуалізації мозкових судин (періодичність їх виконання та методики дослідження підбираються індивідуально). При наявності клінічно небезпечного неповного виключення аневризми (наприклад, коли розмір невиключеної ділянки аневризми збільшується) особлива увага має приділятися проведенню повторної операції ендovasкулярним або мікрохірургічним способом (Клас I; рівень доказовості B). (Нова рекомендація)
- Мікрохірургічне кліпування може розглядатися в якості преферентного для лікування пацієнтів з великою (> 50 мл) внутрішньомозковою гематомою та при локалізації аневризми на середній мозковій артерії. У свою чергу, ендovasкулярній емболізації спіралями варто надавати перевагу при лікуванні пацієнтів похилого віку (>70 років), при тяжкому стані хворих після аСАК (IV або V ступінь тяжкості за класифікацією Світової Федерації Нейрохірургів), або при розташуванні аневризми на біфуркації основної артерії (Клас IIb; рівень доказовості C). (Нова рекомендація).
- Використання стентів у гострому періоді після розриву аневризми пов'язане з підвищеним ризиком летальних наслідків та розвитком інвалідизуючих ускладнень, тому ця ендovasкулярна методика повинна застосовуватися лише за відсутності можливості проведення іншого, менш ризикованого, способу лікування (Клас III; рівень доказовості C). (Нова рекомендація).

Характеристика медичних закладів та системи охорони здоров'я

- Невеликі медичні установи (госпіталізація до 10 випадків аСАК на рік) мають надавати перевагу переведенню своїх пацієнтів з аСАК до великих лікувальних центрів (понад 35 випадків аСАК на рік), в яких працюють досвідчені цереброваскулярні хірурги, ендovasкулярні нейрорадіологи і наявні мультидисциплінарні служби у нейрореанімаційних відділеннях (Клас I; рівень доказовості B). (Оновлена рекомендація попередньої редакції Настанови).
- Доцільним є щорічний моніторинг частоти ускладнень після хірургічних та ендovasкулярних операцій (Клас IIa; рівень доказовості C). (Нова рекомендація).
- В медичних установах доцільне впровадження акредитації щодо відповідності окремих фахівців, котрі займаються лікуванням аневризм головного мозку, необхідному рівню професійної кваліфікації (Клас IIa; рівень доказовості C). (Нова рекомендація).

Анестезіологічне забезпечення хірургічного та ендovasкулярного лікування.

- Може бути показаною мінімізація величини та тривалості артеріальної гіпотензії під час операцій на церебральних аневризмах (Клас IIa; рівень доказовості B).
- Наразі недостатньо даних для вироблення конкретних рекомендацій щодо фармакологічного захисту мозкової тканини та контрольованої артеріальної гіпертензії при тимчасовій оклюзії судин, але у певних ситуаціях такі підходи можна вважати прийнятними і доцільними (Клас IIb; рівень доказовості C).

- Штучна контрольована гіпотермія при хірургії аневризми не рекомендована для рутинної практики, але в окремих випадках її застосування може бути прийнятним методом вибору (Клас III; рівень доказовості B).
- Загалом може бути показана профілактика гіперглікемії під час операцій на церебральних аневризмах (Клас IIa; рівень доказовості B).
- При ендovasкулярному лікуванні розриву аневризм судин головного мозку загальна анестезія для більшості пацієнтів може мати переваги (Клас IIa; рівень доказовості C).

Лікуванню церебрального вазоспазму та відстроченої церебральної ішемії після аСАК.

- Всім пацієнтам з аСАК необхідно призначити німодипін перорально (Клас I; рівень доказовості A). (Варто зауважити, що цей препарат зменшує ризик неврологічних порушень, але не впливає на церебральний вазоспазм. Цінність інших антагоністів кальцію, як пероральних, так й внутрішньовенних, лишається невизначеною).
- Для попередження ВЦІ рекомендується підтримка нормального циркулюючого об'єму крові та ізоволемії (Клас I; рівень доказовості B). (Оновлена рекомендація попередньої редакції Настанови).
- Профілактична гіперволемія або балонна ангіопластика до розвитку ангіографічного спазму не рекомендується (Клас III; рівень доказовості B). (Нова рекомендація)
- Для моніторингу розвитку артеріального вазоспазму доцільно використовувати транскраніальну доплерографію (Клас IIa; рівень доказовості B). (Нова рекомендація)
- Візуалізація мозкової перфузії за допомогою КТ або МРТ дає змогу виявити ділянки із загрозою розвитку ішемії головного мозку (Клас IIa; рівень доказовості B). (Нова рекомендація)
- Якщо дозволяє стан серцевої функції і артеріальний тиск відповідає нормальним величинам, пацієнтам з ВЦІ рекомендується контрольована артеріальна гіпертензія (Клас I; рівень доказовості B). (Оновлена рекомендація попередньої редакції Настанови).
- Для пацієнтів із симптомним церебральним вазоспазмом доцільно проведення ендovasкулярної балонної дилатації церебральних артерій та/або селективної внутрішньоартеріальної вазодилататорної терапії, особливо у тих випадках, коли відсутня швидка позитивна реакція на гіпертензивну терапію (Клас IIa; рівень доказовості B). (Оновлена рекомендація попередньої редакції Настанови).

Лікування гідроцефалії після аСАК

- Симптомна гідроцефалія в гострому періоді аСАК має корегуватись шляхом виведення ліквору (зовнішнє дронування шлуночкової системи або люмбальний дренаж залежно від характеру ліквородинамічних порушень) (Клас I; рівень доказовості B). (Оновлена рекомендація попередньої редакції Настанови)
- Симптомну арезорбтивну гідроцефалію після аСАК необхідно лікувати шляхом установки лікворного шунта (Клас I; рівень доказовості C). (Оновлена рекомендація попередньої редакції Настанови)
- Припинення зовнішнього дронування шлуночкової системи пізніше за 24 години, очевидно, не впливає на необхідність проведення операції шлуночкового шунтування (Клас III; рівень доказовості B). (Нова рекомендація)
- Рутинна фенестрація кінцевої пластинки не зменшує ризику розвитку арезорбтивної гідроцефалії, що потребує лікворощунтуючої операції, і тому не рекомендується для рутинного застосування (Клас III; рівень доказовості B). (Нова рекомендація). Лікування епілептичних нападів пов'язаних з аСАК.

- Профілактичне застосування протисудомних препаратів доцільне лише у ранньому періоді після крововиливу (Клас IIb; рівень доказовості B).
- Рутинне тривале застосування протисудомних препаратів не рекомендується (Клас III; рівень доказовості B), однак може бути доцільним для пацієнтів з визначеними факторами ризику щодо розвитку епілептичних нападів у віддалені терміни, наприклад, епілептичні напади в анамнезі, внутрішньомозкова гематома, резистентна артеріальна гіпертензія, вторинний ішемічний інсульт або розрив аневризми середньої мозкової артерії (Клас IIb; рівень доказовості B).

Лікуванню медичних ускладнень пов'язаних з аСАК

- Після аСАК не рекомендується призначати великі об'єми гіпотонічних розчинів та зменшувати внутрішньосудинний об'єм рідини (Клас III; рівень доказовості B).
- У деяких пацієнтів з недавно перенесеним аСАК доцільно прискіпливо контролювати волемічний статус, разом із центральним венозним тиском, заклинювальним тиском легеневих капілярів та водним балансом, а також, за необхідності, відновлювати об'єм рідин кристалоїдними чи колоїдними розчинами (Клас IIa; рівень доказовості B).
- У гострому періоді аСАК доцільним є активний контроль гіпертермії, нормалізація температури тіла шляхом застосування стандартних чи нових сучасних температурних модуляторів (Клас IIa; рівень доказовості B). (Нова рекомендація)
- Ретельний контроль за рівнем глюкози в крові і уникнення стану гіпоглікемії можна розглядати в якості складового компоненту інтенсивної терапії пацієнтів з аСАК (Клас IIb; рівень доказовості B).
- Переливання еритроцитарних компонентів крові пацієнтам з анемією після аСАК, у яких підвищений ризик ішемії мозку, може бути корисним. Оптимальні показники гемоглобіну у цьому відношенні ще не встановлені. (Клас IIb; рівень доказовості B). (Нова рекомендація).
- Гіпонатріємію можна попередити або скоригувати ацетатом флудрокортизону чи гіпертонічним розчином натрію хлориду (Клас IIa; рівень доказовості B).
- Відносно частими ускладненнями аСАК є гепарин-індукована тромбоцитопенія та тромбоз глибоких вен. Рекомендується раннє виявлення та цілеспрямоване лікування цих ускладнень, але разом з тим необхідні додаткові дослідження для встановлення оптимальних скринінгових методик (Клас I; рівень доказовості B). (Нова рекомендація)

ЗОЗ України, де виконується ангиографічне та нейрохірургічне лікування хворих з аневризмами артерій головного мозку

- Відділення судинної нейрохірургії в Інституті Нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, НАМНУ України (катетерна ангиографічна діагностика, мікрохірургічні і ендovasкулярні операції);
- Науково-практичний центр ендovasкулярної нейрохірургії НАМНУ України (катетерна ангиографічна діагностика, мікрохірургічні і ендovasкулярні операції), керівник к.м.н. Д.В. Щеглов
- Відділення судинної нейрохірургії обласної клінічної лікарні ім. І.Мечнікова в м.Дніпропетровськ (катетерна ангиографічна діагностика, мікрохірургічні і ендovasкулярні операції), керівник проф. О.М. Зорін.
- Відділення судинної нейрохірургії обласної клінічної лікарні в м. Донецьк (катетерна ангиографічна діагностика, мікрохірургічні і ендovasкулярні операції), завідувач к.м.н. О. Чорний
- Відділення судинної нейрохірургії клінічної лікарні швидкої медичної допомоги в м. Львів, керівник В.Дяків (мікрохірургічні і ендovasкулярні операції).
- Відділення судинної нейрохірургії обласної клінічної лікарні в м. Одеса (катетерна ангиографічна діагностика, мікрохірургічні і ендovasкулярні операції), керівник к.м.н. В. Аксьонов.
- Відділення нейрохірургії Закарпатського обласного нейрохірургічного і неврологічного центру в м. Ужгород (мікрохірургічні операції), керівник проф. В.І. Смоланка.
- Відділення судинної нейрохірургії Олександрівської клінічної лікарні в м. Київ, (катетерна ангиографічна діагностика, мікрохірургічні і ендovasкулярні операції), керівник к.м.н. О.О. Нечипорук.
- Відділення нейрохірургії обласної клінічної лікарні в м. Луцьк, (катетерна ангиографічна діагностика і ендovasкулярні операції), В. Кухарук.
- Відділення нейрохірургії обласної клінічної лікарні в м. Харків, (катетерна ангиографічна діагностика і ендovasкулярні операції), Ю.О. Котляревський.
- Відділення нейрохірургії відомчої лікарні «Турбоатом» в м. Харків, (мікрохірургічні операції), керівник Гаврюшин.
- Відділення нейрохірургії обласної клінічної лікарні в м. Полтава, (катетерна ангиографічна діагностика)

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ, ВИКОРИСТАНОЇ В ПРОЦЕСІ АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ

1. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage : A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. 2012
2. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association, 2010
3. Наказ МОЗ України від 13.06.2008 № 317 Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Нейрохірургія”
4. Наказ МОЗ України від 28 вересня 2012 р. № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України»

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP Jr, Feinberg W, Thies W. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation*. 1994;90:2592–2605.
2. Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, Duldner JE Jr, Harbaugh RE, Patel AB, Rosenwasser RH. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association [published correction appears in *Stroke*. 2009;40:e518]. *Stroke*. 2009;40:994–1025.
3. Ingall T, Asplund K, Mahonen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*. 2000;31:1054–1061.
4. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:1365–1372.
5. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8:355–369.
6. Labovitz DL, Halim AX, Brent B, Boden-Albala B, Hauser WA, Sacco RL. Subarachnoid hemorrhage incidence among Whites, Blacks and Caribbean Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Neuroepidemiology*. 2006;26:147–150.
7. Shea AM, Reed SD, Curtis LH, Alexander MJ, Villani JJ, Schulman KA. Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States in 2003. *Neurosurgery*. 2007;61:1131–1137.
8. Schievink WI, Wijdicks EF, Parisi JE, Piegras DG, Whisnant JP. Sudden death from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1995;45:871–874.
9. Truelsen T, Bonita R, Duncan J, Anderson NE, Mee E. Changes in subarachnoid hemorrhage mortality, incidence, and case fatality in New Zealand between 1981–1983 and 1991–1993. *Stroke*. 1998;29:2298–2303.
10. Harmsen P, Tsipogianni A, Wilhelmsen L. Stroke incidence rates were unchanged, while fatality rates declined, during 1971–1987 in Gothenburg, Sweden. *Stroke*. 1992;23:1410–1415.
11. Ingall TJ, Whisnant JP, Wiebers DO, O’Fallon WM. Has there been a decline in subarachnoid hemorrhage mortality? *Stroke*. 1989;20:718–724.
12. Kozak N, Hayashi M. Trends in the incidence of subarachnoid hemorrhage in Akita Prefecture, Japan. *J Neurosurg*. 2007;106:234–238.
13. Sacco S, Totaro R, Toni D, Marini C, Cerone D, Carolei A. Incidence, case-fatality and 10-year survival of subarachnoid hemorrhage in a population-based registry. *Eur Neurol*. 2009;62:155–160.
14. Kita Y, Turin TC, Ichikawa M, Sugihara H, Morita Y, Tomioka N, Rumana N, Okayama A, Nakamura Y, Abbott RD, Ueshima H. Trend of stroke incidence in a Japanese population: Takashima stroke registry, 1990–2001. *Int J Stroke*. 2009;4:241–249.
15. Vemmos KN, Bots ML, Tsiouris PK, Zis VP, Grobbee DE, Stranjalis GS, Stamatiopoulos S. Stroke incidence and case fatality in southern Greece: the Arcadia stroke registry. *Stroke*. 1999;30:363–370.
16. Lovelock CE, Rinkel GJ, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: population-based study and systematic review. *Neurology*. 2010;74:1494–1501.
17. Mahindu A, Koivisto T, Ronkainen A, Rinne J, Assaad N, Morgan MK. Similarities and differences in aneurysmal subarachnoid haemorrhage between eastern Finland and northern Sydney. *J Clin Neurosci*. 2008;15:617–621.
18. Vadikolias K, Tsigoulis G, Heliopoulos I, Papaioakim M, Aggelopoulou C, Serdari A, Birbilis T, Piperidou C. Incidence and case fatality of subarachnoid haemorrhage in Northern Greece: the Evros Registry of Subarachnoid Haemorrhage. *Int J Stroke*. 2009;4:322–327.
19. Jordan LC, Johnston SC, Wu YW, Sidney S, Fullerton HJ. The importance of cerebral aneurysms in childhood hemorrhagic stroke: a population-based study. *Stroke*. 2009;40:400–405.

20. Koffijberg H, Buskens E, Granath F, Adami J, Ekblom A, Rinkel GJ, Blomqvist P. Subarachnoid haemorrhage in Sweden 1987–2002: regional incidence and case fatality rates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:294–299.
21. van Munster CE, von und zu Fraunberg M, Rinkel GJ, Rinne J, Koivisto T, Ronkainen A. Differences in aneurysm and patient characteristics between cohorts of Finnish and Dutch patients with subarachnoid hemorrhage: time trends between 1986 and 2005. *Stroke*. 2008;39: 3166–3171.
22. Ostbye T, Levy AR, Mayo NE. Hospitalization and case-fatality rates for subarachnoid hemorrhage in Canada from 1982 through 1991: the Canadian Collaborative Study Group of Stroke Hospitalizations. *Stroke*. 1997;28:793–798.
23. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke*. 1996;27:625–629.
24. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med*. 1992;326:733–736.
25. Eden SV, Meurer WJ, Sanchez BN, Lisabeth LD, Smith MA, Brown DL, Morgenstern LB. Gender and ethnic differences in subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2008;71:731–735.
26. Bor AS, Koffijberg H, Wermer MJ, Rinkel GJ. Optimal screening strategy for familial intracranial aneurysms: a cost-effectiveness analysis. *Neurology*. 2010;74:1671–1679.
27. Broderick JP, Brown RD Jr, Sauerbeck L, Hornung R, Huston J 3rd, Woo D, Anderson C, Rouleau G, Kleindorfer D, Flaherty ML, Meissner I, Foroud T, Moomaw EC, Connolly ES; FIA Study Investigators. Greater rupture risk for familial as compared to sporadic unruptured intracranial aneurysms. *Stroke*. 2009;40:1952–1957.
28. Adams HP Jr, Putman SF, Kassell NF, Torner JC. Prevalence of diabetes mellitus among patients with subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol*. 1984;41:1033–1035.
29. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC; International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003;362: 103–110.
30. Lindner SH, Bor AS, Rinkel GJ. Differences in risk factors according to the site of intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:116–118.
31. Etminan N, Beseoglu K, Steiger HJ, Ha'nggi D. The impact of hypertension and nicotine on the size of ruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:4–7.
32. Shiue I, Arima H, Anderson CS; ACROSS Group. Life events and risk of subarachnoid hemorrhage: the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). *Stroke*. 2010;41: 1304–1306.
33. Lall RR, Eddleman CS, Bendok BR, Batjer HH. Unruptured intracranial aneurysms and the assessment of rupture risk based on anatomical and morphological factors: sifting through the sands of data. *Neurosurg Focus*. 2009;26:E2.
34. Hirsch KG, Froehler MT, Huang J, Ziai WC. Occurrence of perimesencephalic subarachnoid hemorrhage during pregnancy. *Neurocrit Care*. 2009;10:339–343.
35. Tiel Groenestege AT, Rinkel GJ, van der Bom JG, Algra A, Klijn CJ. The risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage during pregnancy, delivery, and the puerperium in the Utrecht population: case-crossover study and standardized incidence ratio estimation. *Stroke*. 2009;40: 1148–1151.
36. Aoki T, Nishimura M. Targeting chronic inflammation in cerebral aneurysms: focusing on NF-kappaB as a putative target of medical therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 2010;14:265–273.
37. Aoki T, Kataoka H, Shimamura M, Nakagami H, Wakayama K, Moriwaki T, Ishibashi R, Nozaki K, Morishita R, Hashimoto N. NF-kappaB is a key mediator of cerebral aneurysm formation. *Circulation*. 2007;116: 2830–2840.
38. Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, Nozaki K, Hashimoto N. Simvastatin suppresses the progression of experimentally induced cerebral aneurysms in rats. *Stroke*. 2008;39:1276–1285.
39. Clarke M. Systematic review of reviews of risk factors for intracranial aneurysms. *Neuroradiology*. 2008;50:653–664.
40. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, Anderson CS. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*. 2005;36: 2773–2780.
41. Larsson SC, Mannisto S, Virtanen MJ, Kontto J, Albanes D, Virtamo J. Dairy foods and risk of stroke. *Epidemiology*. 2009;20:355–360.
42. Larsson SC, Mannisto S, Virtanen MJ, Kontto J, Albanes D, Virtamo J. Dietary fiber and fiber-rich food intake in relation to risk of stroke in male smokers. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63:1016–1024.
43. Larsson SC, Mannisto S, Virtanen MJ, Kontto J, Albanes D, Virtamo J. Coffee and tea consumption and risk of stroke subtypes in male smokers. *Stroke*. 2008;39:1681–1687.
44. Larsson SC, Virtanen MJ, Mars M, Mannisto S, Pietinen P, Albanes D, Virtamo J. Magnesium, calcium, potassium, and sodium intakes and risk of stroke in male smokers. *Arch Intern Med*. 2008;168:459–465.
45. Burns JD, Huston J 3rd, Layton KF, Piepgras DG, Brown RD Jr. Intracranial aneurysm enlargement on serial magnetic resonance angiography: frequency and risk factors. *Stroke*. 2009;40:406–411.
46. Hoh BL, Siström CL, Firment CS, Fautheree GL, Velat GJ, Whiting JH, Reavey-Cantwell JF, Lewis SB. Bottleneck factor and height-width ratio: association with ruptured aneurysms in patients with multiple cerebral aneurysms. *Neurosurgery*. 2007;61:716–722.
47. Dhar SBE, Tremmel M, Mocco J, Kim M, Yamamoto J, Siddiqui AH, Hopkins LNM, Meng H. Morphology parameters for intracranial aneurysm rupture risk assessment. *Neurosurgery*. 2008;63:185–197.
48. Rahman M, Smietana J, Hauck E, Hoh B, Hopkins N, Siddiqui A, Levy EI, Meng H, Mocco J. Size ratio correlates with intracranial aneurysm rupture status: a prospective study. *Stroke*. 2010;41:916–920.

49. Koffijberg H, Rinkel G, Buskens E. Do intraindividual variation in disease progression and the ensuing tight window of opportunity affect estimation of screening benefits? *Med Decis Making*. 2009;29:82–90.
50. Greving JP, Rinkel GJ, Buskens E, Algra A. Cost-effectiveness of preventive treatment of intracranial aneurysms: new data and uncertainties. *Neurology*. 2009;73:258–265.
51. Miller TD, White PM, Davenport RJ, Al-Shahi Salman R. Screening patients with a family history of subarachnoid haemorrhage for intracranial aneurysms: screening uptake, patient characteristics and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;83:86–88.
52. Brown RD Jr, Huston J, Hornung R, Foroud T, Kallmes DF, Kleindorfer D, Meissner I, Woo D, Sauerbeck L, Broderick J. Screening for brain aneurysm in the Familial Intracranial Aneurysm study: frequency and predictors of lesion detection. *J Neurosurg*. 2008;108:1132–1138.
53. Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, Lawton MT, Duckwiler GR, Gress DR; CARAT Investigators. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke*. 2008;39:120–125.
54. Wermer MJH, Koffijberg H, van der Schaaf IC; ASTRA Study Group. Effectiveness and costs of screening for aneurysms every 5 years after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2008;70:2053–2062.
55. Schaafsma JD, Sprengers ME, van Rooij WJ, Sluzewski M, Majoie CB, Wermer MJ, Rinkel GJ. Long-term recurrent subarachnoid hemorrhage after adequate coiling versus clipping of ruptured intracranial aneurysms. *Stroke*. 2009;40:1758–1763.
56. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, Rischmiller J; ISAT Collaborators. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol*. 2009;8:427–433.
57. Willinsky RA, Peltz J, da Costa L, Agid R, Farb RI, terBrugge KG. Clinical and angiographic follow-up of ruptured intracranial aneurysms treated with endovascular embolization. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009; 30:1035–1040.
58. Stegmayr B, Eriksson M, Asplund K. Declining mortality from subarachnoid hemorrhage: changes in incidence and case fatality from 1985 through 2000. *Stroke*. 2004;35:2059–2063.
59. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8:635–642.
60. Johnston SC, Selvin S, Gress DR. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1998;50: 1413–1418.
61. The ACROSS Group. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand: incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). *Stroke*. 2000;31:1843–1850. 1730 *Stroke* June 2012 by guest on November 28, 2012 <http://stroke.ahajournals.org/> D
62. Inagawa T. Trends in incidence and case fatality rates of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan, between 1980–1989 and 1990–1998. *Stroke*. 2001;32:1499–1507.
63. Ayala C, Greenlund KJ, Croft JB, Keenan NL, Donehoo RS, Giles WH, Kittner SJ, Marks JS. Racial/ethnic disparities in mortality by stroke subtype in the United States, 1995–1998. *Am J Epidemiol*. 2001;154: 1057–1063.
64. Samra SK, Giordani B, Caveney AF, Clarke WR, Scott PA, Anderson S, Thompson BG, Todd MM. Recovery of cognitive function after surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38:1864–1872.
65. Springer MV, Schmidt JM, Wartenberg KE, Frontera JA, Badjatia N, Mayer SA. Predictors of global cognitive impairment 1 year after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009;65:1043–1050.
66. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2010;41: e519–e536.
67. Scharbrodt W, Stein M, Schreiber V, Boeker DK, Oertel MF. The prediction of long-term outcome after subarachnoid hemorrhage as measured by the Short Form-36 Health Survey. *J Clin Neurosci*. 2009; 16:1409–1413.
68. Wermer MJ, Kool H, Albrecht KW, Rinkel GJ; Aneurysm Screening after Treatment for Ruptured Aneurysms Study Group. Subarachnoid hemorrhage treated with clipping: long-term effects on employment, relationships, personality, and mood. *Neurosurgery*. 2007;60:91–97.
69. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1968;28:14–20.
70. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a universal subarachnoid hemorrhage grading scale. *J Neurosurg*. 1988; 68:985–986.
71. Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm. Surgery, part 1: overall management results. *J Neurosurg*. 1990;73: 18–36.
72. Lanzino G, Kassell NF, Germanson TP, Kongable GL, Truskowski LL, Torner JC, Jane JA. Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: why do older patients fare worse? *J Neurosurg*. 1996;85: 410–418.
73. Claassen J, Carhuapoma JR, Kreiter KT, Du EY, Connolly ES, Mayer SA. Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome. *Stroke*. 2002;33:1225–1232.
74. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38:2315–2321.
75. Rabinstein AA, Weigand S, Atkinson JL, Wijdicks EF. Patterns of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2005;36:992–997.

76. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapkovich N, Parra A, Connolly ES, Mayer SA. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* 2006;34:617–623.
77. Solenski NJ, Haley EC Jr, Kassell NF, Kongable G, Germanson T, Truskowski L, Torner JC. Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the Multicenter, Cooperative Aneurysm Study: participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study. *Crit Care Med.* 1995;23:1007–1017.
78. Pierot L, Cognard C, Anxionnat R, Ricolfi F; CLARITY Investigators. Ruptured intracranial aneurysms: factors affecting the rate and outcome of endovascular treatment complications in a series of 782 patients (CLARITY study). *Radiology.* 2010;256:916–923.
79. Berman MF, Solomon RA, Mayer SA, Johnston SC, Yung PP. Impact of hospital-related factors on outcome after treatment of cerebral aneurysms. *Stroke.* 2003;34:2200–2207.
80. Cross DT 3rd, Tirschwell DL, Clark MA, Tuden D, Derdeyn CP, Moran CJ, Dacey RG Jr. Mortality rates after subarachnoid hemorrhage: variations according to hospital case volume in 18 states. *J Neurosurg.* 2003;99:810–817.
81. Johnston SC. Effect of endovascular services and hospital volume on cerebral aneurysm treatment outcomes. *Stroke.* 2000;31:111–117.
82. Bassi P, Bandera R, Loiero M, Tognoni G, Mangoni A. Warning signs in subarachnoid hemorrhage: a cooperative study. *Acta Neurol Scand.* 1991;84:277–281.
83. de Falco FA. Sentinel headache. *Neurol Sci.* 2004;25 (suppl 3):S215–S217.
84. Polmear A. Sentinel headaches in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: what is the true incidence? A systematic review. *Cephalgia.* 2003;23:935–941.
85. Beck J, Raabe A, Szelenyi A, Berkefeld J, Gerlach R, Setzer M, Seifert V. Sentinel headache and the risk of rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2006;37:2733–2737.
86. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med.* 2006;355:928–939.
87. Matsuda M, Watanabe K, Saito A, Matsumura K, Ichikawa M. Circumstances, activities, and events precipitating aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2007;16:25–29.
88. Fontanarosa PB. Recognition of subarachnoid hemorrhage. *Ann Emerg Med.* 1989;18:1199–1205.
89. Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, Bates JE, Ostapkovich ND, Connolly ES, Mayer SA. Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. *JAMA.* 2004;291:866–869.
90. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 2007;369:306–318.
91. Edlow JA. Diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2005;2:99–109.
92. Edlow JA. Diagnosing headache in the emergency department: what is more important? Being right, or not being wrong? *Eur J Neurol.* 2008; 15:1257–1258.
93. Jakobsson KE, Saaveland H, Hillman J, Edner G, Zygmunt S, Brandt L, Pellettieri L. Warning leak and management outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1996;85:995–999.
94. Eggers C, Liu W, Brinker G, Fink GR, Burghaus L. Do negative CCT and CSF findings exclude a subarachnoid haemorrhage? A retrospective analysis of 220 patients with subarachnoid haemorrhage. *Eur J Neurol.* 2011;18:300–305.
95. Juvela S. Minor leak before rupture of an intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage of unknown etiology. *Neurosurgery.* 1992; 30:7–11.
96. Leblanc R. The minor leak preceding subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1987;66:35–39.
97. Hauerberg J, Andersen BB, Eskesen V, Rosenørn J, Schmidt K. Importance of the recognition of a warning leak as a sign of a ruptured intracranial aneurysm. *Acta Neurol Scand.* 1991;83:61–64.
98. Ohman J. Hypertens as a risk factor for epilepsy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. *Neurosurgery.* 1990;27: 578–581.
99. Sundaram MB, Chow F. Seizures associated with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Can J Neurol Sci.* 1986;13:229–231.
100. Cortnum S, Sørensen P, Jørgensen J. Determining the sensitivity of computed tomography scanning in early detection of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2010;66:900–902.
101. Fiebach JB, Schellinger PD, Geletneky K, Wilde P, Meyer M, Hacke W, Sartor K. MRI in acute subarachnoid haemorrhage: findings with a standardised stroke protocol. *Neuroradiology.* 2004;46:44–48.
102. Kidwell C, Wintermark M. Imaging of intracranial haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2008;7:256–267.
103. Shimoda M, Hoshikawa K, Shiramizu H, Oda S, Matsumae M. Problems with diagnosis by fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2010;50:530–537.
104. Maslehaty H, Petridis AK, Barth H, Mehdorn HM. Diagnostic value of magnetic resonance imaging in perimesencephalic and nonperimesencephalic subarachnoid hemorrhage of unknown origin. *J Neurosurg.* 2011;114:1003–1007.
105. Donmez H, Serifov E, Kahrman G, Mavili E, Durak AC, Menku A. Comparison of 16-row multislice CT angiography with conventional angiography for detection and evaluation of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol.* 2011;80:455–461.
106. McKinney AM, Palmer CS, Truwit CL, Karagulle A, Teksam M. Detection of aneurysms by 64-section multidetector CT angiography in patients acutely suspected of having an intracranial aneurysm and comparison with digital subtraction and 3D rotational angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:594–602.

107. McCormack RF, Hutson A. Can computed tomography angiography of the brain replace lumbar puncture in the evaluation of acute-onset headache after a negative noncontrast cranial computed tomography scan? *Acad Emerg Med.* 2010;17:444–451.
108. Brinjikji W, Kallmes DF, White JB, Lanzino G, Morris JM, Cloft HJ. Inter- and intraobserver agreement in CT characterization of non aneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31:1103–1105.
109. Agid R, Andersson T, Almqvist H, Willinsky RA, Lee SK, terBrugge KG, Farb RI, Soñderman M. Negative CT angiography findings in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage: when is digital subtraction angiography still needed? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010; 31:696–705.
110. Dupont SA, Lanzino G, Wijidicks EF, Rabinstein AA. The use of clinical and routine imaging data to differentiate between aneurysmal and non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage prior to angiography: clinical article. *J Neurosurg.* 2010;113:790–794.
111. Pechlivanis I, Harders A, Tutenberg J, Barth M, Schulte-Altendorneburg G, Schmieder K. Computed tomographic angiography: diagnostic procedure of choice in the management of subarachnoid hemorrhage in the elderly patient? *Cerebrovasc Dis.* 2009;28:481–489.
112. Romijn M, Gratama van Andel HA, van Walderveen MA, Sprengers ME, van Rijn JC, van Rooij WJ, Venema HW, Grimbergen CA, den Heeten GJ, Majoie CB. Diagnostic accuracy of CT angiography with matched mask bone elimination for detection of intracranial aneurysms: comparison with digital subtraction angiography and 3D rotational angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:134–139.
113. Zhang LJ, Wu SY, Niu JB, Zhang ZL, Wang HZ, Zhao YE, Chai X, Zhou CS, Lu GM. Dual-energy CT angiography in the evaluation of intracranial aneurysms: image quality, radiation dose, and comparison with 3D rotational digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194:23–30.
114. Nagai M, Watanabe E. Benefits of clipping surgery based on three dimensional computed tomography angiography. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2010;50:630–637.
115. Agid R, Lee SK, Willinsky RA, Farb RI, terBrugge KG. Acute subarachnoid hemorrhage: using 64-slice multidetector CT angiography to “triage” patients’ treatment. *Neuroradiology.* 2006;48:787–794.
116. Lubicz B, Levivier M, Francois O, Thoma P, Sadeghi N, Collignon L, Bale´riaux D. Sixty-four-row multisection CT angiography for detection and evaluation of ruptured intracranial aneurysms: interobserver and intertechnique reproducibility. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28: 1949–1955.
117. Miley JT, Taylor RA, Janardhan V, Tummala R, Lanzino G, Qureshi AI. The value of computed tomography angiography in determining treatment allocation for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2008;9:300–306.
118. Nijjar S, Patel B, McGinn G, West M. Computed tomographic angiography as the primary diagnostic study in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neuroimaging.* 2007;17:295–299.
119. Westerlaan HE, Gravendeel J, Fiore D, Metzemaekers JD, Groen RJ, Mooij JJ, Oudkerk M. Multislice CT angiography in the selection of patients with ruptured intracranial aneurysms suitable for clipping or coiling. *Neuroradiology.* 2007;49:997–1007.
120. Westerlaan HE, van Dijk JM, Jansen-van der Weide MC, de Groot JC, Groen RJ, Mooij JJ, Oudkerk M. Intracranial aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage: CT angiography as a primary examination tool for diagnosis: systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2011;258:134–145.
121. Ishihara H, Kato S, Akimura T, Suehiro E, Oku T, Suzuki M. Angiogram-negative subarachnoid hemorrhage in the era of three dimensional rotational angiography. *J Clin Neurosci.* 2007;14:252–255.
122. van Rooij WJ, Peluso JP, Sluzewski M, Beute GN. Additional value of 3D rotational angiography in angiographically negative aneurysmal subarachnoid hemorrhage: how negative is negative? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:962–966.
123. Struffert T, Eyupoglu IY, Huttner HB, Engelhorn T, Doelken M, Saake M, Ganslandt O, Doerfler A. Clinical evaluation of flat-panel detector compared with multislice computed tomography in 65 patients with acute intracranial hemorrhage: initial results: clinical article. *J Neurosurg.* 2010;113:901–907.
124. Doelken M, Struffert T, Richter G, Engelhorn T, Nimsky C, Ganslandt O, Hammen T, Doerfler A. Flat-panel detector volumetric CT for visualization of subarachnoid hemorrhage and ventricles: preliminary results compared to conventional CT. *Neuroradiology.* 2008;50:517–523.
125. Gelfand AA, Josephson SA. Substantial radiation exposure for patients with subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011;20: 131–133.
126. Mamourian AC, Young H, Stiefel MF. Cumulative radiation dose in patients admitted with subarachnoid hemorrhage: a prospective study using a self-developing film badge. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31: 1787–1790.
127. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Saveland H, Jakobsson KE. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg.* 2002;97:771–778.
128. Kassell NF, Torner JC. Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery.* 1983;13: 479–481.
129. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, Ostapkovich ND, Fitzsimmons BF, Parra A, Commichau C, Connolly ES, Mayer SA. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol.* 2005;62:410–416.
130. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke.* 2001;32:1176–1180.

131. Tanno Y, Homma M, Oinuma M, Kodama N, Yamamoto T. Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms in North Eastern Province of Japan: a cooperative study. *J Neurol Sci.* 2007;258:11–16.
132. Cha KC, Kim JH, Kang HI, Moon BG, Lee SJ, Kim JS. Aneurysmal rebleeding: factors associated with clinical outcome in the rebleeding patients. *J Korean Neurosurg Soc.* 2010;47:119–123.
133. Ruigrok YM, Slooter AJ, Rinkel GJ, Wijmenga C, Rosendaal FR. Genes influencing coagulation and the risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage, and subsequent complications of secondary cerebral ischemia and rebleeding. *Acta Neurochir (Wien).* 2010;152:257–262.
134. Tong Y, Gu J, Fan WJ, Yu JB, Pan JW, Wan S, Zhou YQ, Zheng XJ, Zhan RY. Patients with supratentorial aneurysmal subarachnoid hemorrhage during the intermediate period: waiting or actively treating. *Int J Neurosci.* 2009;119:1494–1506.
135. Liu-Deryke X, Janisse J, Coplin WM, Parker DJ, Norris G, Rhoney DH. A comparison of nicardipine and labetalol for acute hypertension management following stroke. *Neurocrit Care.* 2008;9:167–176.
136. Roitberg BZ, Hardman J, Urbaniak K, Merchant A, Mangubat EZ, Alaraj A, Mlinarevich N, Watson KS, Ruland SMD. Prospective randomized comparison of safety and efficacy of nicardipine and nitroprusside drip for control of hypertension in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery.* 2008;63:115–121.
137. Narotam PK, Puri V, Roberts JM, Taylon C, Vora Y, Nathoo N. Management of hypertensive emergencies in acute brain disease: evaluation of the treatment effects of intravenous nicardipine on cerebral oxygenation. *J Neurosurg.* 2008;109:1065–1074.
138. Starke RM, Kim GH, Fernandez A, Komotar RJ, Hickman ZL, Otten ML, Ducruet AF, Kellner CP, Hahn DK, Chwajol M, Mayer SA, Connolly ES Jr. Impact of a protocol for acute antifibrinolytic therapy on aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2008;39: 2617–2621 .
139. Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Frazee J, Martin N, Vin˘uela F. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg.* 2003;98:959–966.
140. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Col-laborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet.* 2005;366:809–817.
141. Karamanakos PN, Koivisto T, Vanninen R, Khallaf M, Ronkainen A, Parviainen I, Manninen H, von und zu Fraunberg M, Morgan MK, Jaaskelainen JE, Hernesniemi J, Rinne J. The impact of endovascular management on the outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the elderly in Eastern Finland. *Acta Neurochir (Wien).* 2010;152: 1493–1502.
142. Bakker NA, Metzemaekers JD, Groen RJ, Mooij JJ, Van Dijk JM. International Subarachnoid Aneurysm Trial 2009: endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms has no significant advantage over neurosurgical clipping. *Neurosurgery.* 2010;66:961–962.
143. Risselada R, Lingsma HF, Bauer-Mehren A, Friedrich CM, Molyneux AJ, Kerr RS, Yarnold J, Sneade M, Steyerberg EW, Sturkenboom MC. Prediction of 60 day case-fatality after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: results from the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Eur J Epidemiol.* 2010;25:261–266.
144. Ioannidis I, Lalloo S, Corkill R, Kuker W, Byrne JV. Endovascular treatment of very small intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 2010;112: 551–556.
145. Piotin M, Blanc R, Spelle L, Mounayer C, Piantino R, Schmidt PJ, Moret J. Stent-assisted coiling of intracranial aneurysms: clinical and angiographic results in 216 consecutive aneurysms. *Stroke.* 2010;41: 110–115.
146. Deng J, Zhao Z, Gao G. Periprocedural complications associated with endovascular embolisation of intracranial ruptured aneurysms with matrix coils. *Singapore Med J.* 2007;48:429–433.
147. Brisman JL, Niimi Y, Song JK, Berenstein A. Aneurysmal rupture during coiling: low incidence and good outcomes at a single large volume center. *Neurosurgery.* 2005;57:1103–1109.
148. Ishii A, Murayama Y, Nien YL, Yuki I, Adapon PH, Kim R, Jahan R, Duckwiler G, Vin˘uela F. Immediate and midterm outcomes of patients with cerebral aneurysms treated with Matrix1 and Matrix2 coils: a comparative analysis based on a single-center experience in 250 consecutive cases. *Neurosurgery.* 2008;63:1071–1077.
149. Hoh BL, Topcuoglu MA, Singhal AB, Pryor JC, Rabinov JD, Rordorf GA, Carter BS, Ogilvy CS. Effect of clipping, craniotomy, or intravascular coiling on cerebral vasospasm and patient outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2004;55:779–786.
150. Bracard S, Lebedinsky A, Anxionnat R, Neto JM, Audibert G, Long Y, Picard L. Endovascular treatment of Hunt and Hess grade IV and V aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23:953–957.
151. Regli L, Dehdashti AR, Uske A, de Tribolet N. Endovascular coiling compared with surgical clipping for the treatment of unruptured middle cerebral artery aneurysms: an update. *Acta Neurochir Suppl.* 2002;82: 41–46.
152. Suzuki J, Yoshimoto T, Kayama T. Surgical treatment of middle cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg.* 1984;61:17–23.
153. Cai Y, Spelle L, Wang H, Piotin M, Mounayer C, Vanzin JR, Moret J. Endovascular treatment of intracranial aneurysms in the elderly: singlecenter experience in 63 consecutive patients. *Neurosurgery.* 2005;57: 1096–1102.
154. Khanna RK, Malik GM, Qureshi N. Predicting outcome following surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: a proposed grading system. *J Neurosurg.* 1996;84:49–54.
155. Rinne J, Hernesniemi J, Niskanen M, Vapalahti M. Analysis of 561 patients with 690 middle cerebral artery aneurysms: anatomic and clinical features as correlated to management outcome. *Neurosurgery.* 1996;38:2–11.

156. Proust F, Ge'ardin E, Derrey S, Lesve'que S, Ramos S, Langlois O, Tollard E, Be'nichou J, Chassagne P, Clavier E, Fre'ger P. Interdisciplinary treatment of ruptured cerebral aneurysms in elderly patients. *J Neurosurg.* 2010;112:1200–1207.
157. Taylor CJ, Robertson F, Brealey D, O'shea F, Stephen T, Brew S, Grieve JP, Smith M, Appleby I. Outcome in poor grade subarachnoid hemorrhage patients treated with acute endovascular coiling of aneurysms and aggressive intensive care. *Neurocrit Care.* 2011;14:341–347.
158. Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, van Rooij WJ, Algra A. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke.* 1999;30:470–476.
159. Lusseveld E, Brilstra EH, Nijssen PC, van Rooij WJ, Sluzewski M, Tulleken CA, Wijnalda D, Schellens RL, van der Graaf Y, Rinkel GJ. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping in patients with a ruptured basilar tip aneurysm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73: 591–593.
160. Uda K, Murayama Y, Gobin YP, Duckwiler GR, Vin'uela F. Endovascular treatment of basilar artery trunk aneurysms with Guglielmi detachable coils: clinical experience with 41 aneurysms in 39 patients. *J Neurosurg.* 2001;95:624–632.
161. Andaluz N, Zuccarello M. Recent trends in the treatment of cerebral aneurysms: analysis of a nationwide inpatient database. *J Neurosurg.* 2008;108:1163–1169.
162. Bardach NS, Zhao S, Gress DR, Lawton MT, Johnston SC. Association between subarachnoid hemorrhage outcomes and number of cases treated at California hospitals. *Stroke.* 2002;33:1851–1856.
163. Varelas PN, Schultz L, Conti M, Spanaki M, Genarrelli T, Hacein-Bey L. The impact of a neuro-intensivist on patients with stroke admitted to a neurosciences intensive care unit. *Neurocrit Care.* 2008;9:293–299.
164. Crowley RW, Yeoh HK, Stukenborg GJ, Ionescu AA, Kassell NF, Dumont AS. Influence of weekend versus weekday hospital admission on mortality following subarachnoid hemorrhage: clinical article. *J Neurosurg.* 2009;111:60–66.
165. Stevens RD, Naval NS, Mirski MA, Citerio G, Andrews PJ. Intensive care of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an international survey. *Intensive Care Med.* 2009;35:1556–1566.
166. Accreditation Council on Graduate Medical Education. ACGME program requirements for fellowship education in endovascular surgicalneuro radiology. http://www.acgme.org/acWebsite/RRC_160/160_prIndex.asp. Accessed October 26, 2010.
167. Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR, Shephard T, Hadley MN, Brass LM, Koroshetz W, Marler JR, Booss J, Zorowitz RD, Croft JB, Magnis E, Mulligan D, Jagoda A, O'Connor R, Cawley CM, Connors JJ, Rose-DeRenzy JA, Emr M, Warren M, Walker MD; Brain Attack Coalition. Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke.* 2005;36: 1597–1616.
168. Farrar JK, Gamache FW Jr, Ferguson GG, Barker J, Varkey GP, Drake CG. Effects of profound hypotension on cerebral blood flow during surgery for intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1981;55:857–864.
169. Hitchcock ER, Tsementzis SA, Dow AA. Short- and long-term prognosis of patients with a subarachnoid haemorrhage in relation to intra-operative period of hypotension. *Acta Neurochir (Wien).* 1984;70: 235–242.
170. Hoff RG, Van Dijk GW, Mettes S, Verweij BH, Algra A, Rinkel GJ, Kalkman CJ. Hypotension in anaesthetized patients during aneurysm clipping: not as bad as expected? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52: 1006–1011.
171. Pasternak JJ, McGregor DG, Schroeder DR, Lanier WL, Shi Q, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC, Weeks JB, Todd MM; IHASt Investigators. Hyperglycemia in patients undergoing cerebral aneurysm surgery: its association with long-term gross neurologic and neuropsychological function. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:406–417.
172. Batjer HH, Frankfurt AI, Purdy PD, Smith SS, Samson DS. Use of etomidate, temporary arterial occlusion, and intraoperative angiography in surgical treatment of large and giant cerebral aneurysms. *J Neurosurg.* 1988;68:234–240.
173. Bendtsen AO, Cold GE, Astrup J, Rosenørn J. Thiopental loading during controlled hypotension for intracranial aneurysm surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1984;28:473–477.
174. Chen L, Gong Q, Xiao C. Effects of propofol, midazolam and thiopental sodium on outcome and amino acids accumulation in focal cerebral ischemia-reperfusion in rats. *Chin Med J (Engl).* 2003;116:292–296.
175. Cheng MA, Theard MA, Tempelhoff R. Intravenous agents and intraoperative neuroprotection: beyond barbiturates. *Crit Care Clin.* 1997; 13:185–199.
176. Lei B, Popp S, Cottrell JE, Kass IS. Effects of midazolam on brain injury after transient focal cerebral ischemia in rats*. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2009;21:131–139.
177. McDermott MW, Durity FA, Borozny M, Mountain MA. Temporary vessel occlusion and barbiturate protection in cerebral aneurysm surgery. *Neurosurgery.* 1989;25:54–61.
178. McGregor DG, Lanier WL, Pasternak JJ, Rusy DA, Hogan K, Samra S, Hindman B, Todd MM, Schroeder DR, Bayman EO, Clarke W, Torner J, Weeks J; Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial Investigators. Effect of nitrous oxide on neurologic and neuropsychological function after intracranial aneurysm surgery. *Anesthesiology.* 2008;108:568–579.
179. Obradovic' DI, Savic' MM, Andjelkovic' DS, Ugresic' ND, Bokonjic' DR. The influence of midazolam and flumazenil on rat brain slices oxygen consumption. *Pharmacol Res.* 2003;47:127–131.
180. Ogilvy CS, Carter BS, Kaplan S, Rich C, Crowell RM. Temporary vessel occlusion for aneurysm surgery: risk factors for stroke in patients protected by induced hypothermia and hypertension and intravenous mannitol administration. *J Neurosurg.* 1996;84:785–791.
181. Ravussin P, de Tribolet N. Total intravenous anesthesia with propofol for burst suppression in cerebral aneurysm surgery: preliminary report of 42 patients. *Neurosurgery.* 1993;32:236–240.

182. Clifton GL, Drever P, Valadka A, Zygun D, Okonkwo D. Multicenter trial of early hypothermia in severe brain injury. *J Neurotrauma*. 2009; 26:393–397.
183. Cronberg T, Lilja G, Rundgren M, Friberg H, Widner H. Long-term neurological outcome after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2009;80:1119–1123.
184. Friberg H, Nielsen N. Hypothermia after cardiac arrest: lessons learned from national registries. *J Neurotrauma*. 2009;26:365–369.
185. Hemmen TM, Lyden PD. Hypothermia after acute ischemic stroke. *J Neurotrauma*. 2009;26:387–391.
186. Hemmen TM, Lyden PD. Multimodal neuroprotective therapy with induced hypothermia after ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40(suppl): S126–S128. Connolly et al Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage 1733 by guest on November 28, 2012 <http://stroke.ahajournals.org/> Downloaded from
187. MacLellan CL, Clark DL, Silasi G, Colbourne F. Use of prolonged hypothermia to treat ischemic and hemorrhagic stroke. *J Neurotrauma*. 2009;26:313–323.
188. Tang XN, Liu L, Yenari MA. Combination therapy with hypothermia for treatment of cerebral ischemia. *J Neurotrauma*. 2009;26:325–331.
189. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC; Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial (IHAST) Investigators. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N Engl J Med*. 2005;352:135–145.
190. Anderson SW, Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC, Tranel D, Yoo B, Weeks J, Manzel KW, Samra S; IHAST Investigators. Effects of intraoperative hypothermia on neuropsychological outcomes after intracranial aneurysm surgery. *Ann Neurol*. 2006;60:518–527.
191. Jabre A, Symon L. Temporary vascular occlusion during aneurysm surgery. *Surg Neurol*. 1987;27:47–63.
192. Levati A, Tommasino C, Moretti MP, Paino R, D'Aliberti G, Santoro F, Meregalli S, Vesconi S, Collice M. Giant intracranial aneurysms treated with deep hypothermia and circulatory arrest. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2007;19:25–30.
193. Mack WJ, Ducruet AF, Angevine PD, Komotar RJ, Shrebnick DB, Edwards NM, Smith CR, Heyer EJ, Monyero L, Connolly ES Jr, Solomon RA. Deep hypothermic circulatory arrest for complex cerebral aneurysms: lessons learned. *Neurosurgery*. 2008;62:1311–1323.
194. Schebesch KM, Proescholdt M, Ullrich OW, Camboni D, Moritz S, Wiesenack C, Brawanski A. Circulatory arrest and deep hypothermia for the treatment of complex intracranial aneurysms—results from a single European center. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152:783–792.
195. Solomon RA, Smith CR, Raps EC, Young WL, Stone JG, Fink ME. Deep hypothermic circulatory arrest for the management of complex anterior and posterior circulation aneurysms. *Neurosurgery*. 1991;29: 732–737.
196. Spetzler RF, Hadley MN, Rigamonti D, Carter LP, Raudzens PA, Shedd SA, Wilkinson E. Aneurysms of the basilar artery treated with circulatory arrest, hypothermia, and barbiturate cerebral protection. *J Neurosurg*. 1988;68:868–879.
197. Bebawy JF, Gupta DK, Bendok BR, Hemmer LB, Zeeni C, Avram MJ, Batjer HH, Koht A. Adenosine-induced flow arrest to facilitate intracranial aneurysm clip ligation: dose-response data and safety profile. *Anesth Analg*. 2010;110:1406–1411.
198. Guinn NR, McDonagh DL, Borel CO, Wright DR, Zomorodi AR, Powers CJ, Warner DS, Lam AM, Britz GW. Adenosine-induced transient asystole for intracranial aneurysm surgery: a retrospective review. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2011;23:35–40.
199. Jones M, Leslie K, Mitchell P. Anaesthesia for endovascular treatment of cerebral aneurysms. *J Clin Neurosci*. 2004;11:468–470.
200. Lakhani S, Guha A, Nahser HC. Anaesthesia for endovascular management of cerebral aneurysms. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;23:902–913.
201. Varma MK, Price K, Jayakrishnan V, Manickam B, Kessell G. Anaesthetic considerations for interventional neuroradiology. *Br J Anaesth*. 2007;99:75–85.
202. Manninen PH, Chan AS, Papworth D. Conscious sedation for interventional neuroradiology: a comparison of midazolam and propofol infusion. *Can J Anaesth*. 1997;44:26–30.
203. Qureshi AI, Suri MF, Khan J, Kim SH, Fessler RD, Ringer AJ, Guterman LR, Hopkins LN. Endovascular treatment of intracranial aneurysms by using Guglielmi detachable coils in awake patients: safety and feasibility. *J Neurosurg*. 2001;94:880–885.
204. Young WL, Pile-Spellman J. Anesthetic considerations for interventional neuroradiology. *Anesthesiology*. 1994;80:427–456.
205. Weir B. *Subarachnoid Hemorrhage: Causes and Cures*. New York, NY: Oxford University Press; 1998.
206. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijdicks EF, Muizelaar JP, Mendelow AD, Juvela S, Yonas H, Terbrugge KG, Macdonald RL, Diringner MN, Broderick JP, Dreier JP, Roos YB. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke*. 2010;41:2391–2395.
207. Yundt KD, Grubb RL Jr, Diringner MN, Powers WJ. Autoregulatory vasodilation of parenchymal vessels is impaired during cerebral vasospasm. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998;18:419–424.
208. Takeuchi H, Handa Y, Kobayashi H, Kawano H, Hayashi M. Impairment of cerebral autoregulation during the development of chronic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in primates. *Neurosurgery*. 1991;28:41–48.
209. Dorhout Mees SM, Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3): CD000277.

210. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, Battye R, Boone SC, Boone SC, ChouSN, Kelly DL, Weir BK, Crabbe RA, Lavik PJ, Rosenbloom SB, Dorsey FC, Ingram CR, Mellits DE, Bertsch LA, Boisvert DP, Hundley MB, Johnson RK, Strom JA, Transou CR. Cerebral arterial spasm: a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med.* 1983;308:619–624.
211. Lennihan L, Mayer SA, Fink ME, Beckford A, Paik MC, Zhang H, WuYC, Klebanoff LM, Raps EC, Solomon RA. Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke.* 2000;31:383–391.
212. Zwienenberg-Lee M, Hartman J, Rudisill N, Madden LK, Smith K, Eskridge J, Newell D, Verweij B, Bullock MR, Baker A, Coplin W, Mericle R, Dai J, Rocke D, Muizelaar JP; Balloon Prophylaxis for Aneurysmal Vasospasm (BPAV) Study Group. Effect of prophylactic transluminal balloon angioplasty on cerebral vasospasm and outcome in patients with Fisher grade III subarachnoid hemorrhage: results of a phase II multicenter, randomized, clinical trial. *Stroke.* 2008;39:1759–1765.
213. Dorhout Mees SM, van den Bergh WM, Algra A, Rinkel GJ. Antiplatelet therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD006184.
214. Klimo P Jr, Kestle JR, MacDonald JD, Schmidt RH. Marked reduction of cerebral vasospasm with lumbar drainage of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2004;100:215–224.
215. Kramer AH, Fletcher JJ. Locally-administered intrathecal thrombolytics following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurocrit Care.* 2011;14:489–499.
216. Kawamoto S, Tsutsumi K, Yoshikawa G, Shinozaki MH, Yako K, Nagata K, Ueki K. Effectiveness of the head-shaking method combined with cisternal irrigation with urokinase in preventing cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2004;100:236–243.
217. Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the emerging revolution. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3:256–263.
218. Rabinstein AA, Lanzino G, Wijndicks EF. Multidisciplinary management and emerging therapeutic strategies in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2010;9:504–519.
219. Vergouwen MD, Meijers JC, Geskus RB, Coert BA, Horn J, Stroes ES, van der Poll T, Vermeulen M, Roos YB. Biologic effects of simvastatin in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009; 29:1444–1453.
220. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, Frey A, Roux S, Pasqualin A; CONSCIOUS-1 Investigators. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke.* 2008;39:3015–3021.
221. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, Vajkoczy P, Wanke I, Bach D, Frey A, Marr A, Roux S, Kassell N. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol.* 2011;10:618–625.
222. Zhao XD, Zhou YT, Zhang X, Zhuang Z, Shi JX. A meta analysis of treating subarachnoid hemorrhage with magnesium sulfate. *J Clin Neurosci.* 2009;16:1394–1397.
223. Wong GK, Poon WS, Chan MT, Boet R, Gin T, Ng SC, Zee BC; IMASH Investigators. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (IMASH): a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter phase III trial. *Stroke.* 2010;41:921–926.
224. Jost SC, Diringner MN, Zazulia AR, Videen TO, Aiyagari V, Grubb RL, Powers WJ. Effect of normal saline bolus on cerebral blood flow in regions with low baseline flow in patients with vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2005;103:25–30.
225. Dankbaar JW, de Rooij NK, Velthuis BK, Frijns CJ, Rinkel GJ, van der Schaaf IC. Diagnosing delayed cerebral ischemia with different CT modalities in patients with subarachnoid hemorrhage with clinical deterioration. *Stroke.* 2009;40:3493–3498
226. van der Schaaf I, Wermer MJ, van der Graaf Y, Hoff RG, Rinkel GJ, Velthuis BK. CT after subarachnoid hemorrhage: relation of cerebral perfusion to delayed cerebral ischemia. *Neurology.* 2006;66:1533–1538.
227. RayWZ, Moran CJ, Derdeyn CP, Diringner MN, Dacey RG Jr, Zipfel GJ. Near-complete resolution of angiographic cerebral vasospasm after extreme elevation of mean arterial pressure: case report. *Surg Neurol.* 2009;72:347–353.
228. Dankbaar JW, Slooter AJ, Rinkel GJ, Schaaf IC. Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Crit Care.* 2010;14:R23.
229. Appelboom G, Strozyk D, Hwang BY, Prowda J, Badjatia N, Helbok R, Meyers PM. Bedside use of a dual aortic balloon occlusion for the treatment of cerebral vasospasm. *Neurocrit Care.* 2010;13:385–388.
230. Jun P, Ko NU, English JD, Dowd CF, Halbach VV, Higashida RT, Lawton MT, Hetts SW. Endovascular treatment of medically refractory cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31:1911–1916.
231. Shankar JJ, dos Santos MP, Deus-Silva L, Lum C. Angiographic evaluation of the effect of intra-arterial milrinone therapy in patients with vasospasm from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology.* 2011;53:123–128.
232. Smith WS, Dowd CF, Johnston SC, Ko NU, DeArmond SJ, Dillon WP, Setty D, Lawton MT, Young WL, Higashida RT, Halbach VV. Neurotoxicity of intra-arterial papaverine preserved with chlorobutanol used for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2004;35:2518–2522.

233. Terry A, Zipfel G, Milner E, Cross DT 3rd, Moran CJ, Diringer MN, Dacey RG Jr, Derdeyn CP. Safety and technical efficacy of over the-wire balloons for the treatment of subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm. *Neurosurg Focus*. 2006;21:E14.
234. Komotar RJ, Hahn DK, Kim GH, Khandji J, Mocco J, Mayer SA, Connolly ES Jr. The impact of microsurgical fenestration of the lamina terminalis on shunt-dependent hydrocephalus and vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2008;62:123–132.
235. Little AS, Zabramski JM, Peterson M, Goslar PW, Wait SD, Albuquerque FC, McDougall CG, Spetzler RF. Ventriculoperitoneal shunting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: analysis of the indications, complications, and outcome with a focus on patients with borderline ventriculomegaly. *Neurosurgery*. 2008;62:618–627.
236. de Oliveira JG, Beck J, Setzer M, Gerlach R, Vatter H, Seifert V, Raabe A. Risk of shunt-dependent hydrocephalus after occlusion of ruptured intracranial aneurysms by surgical clipping or endovascular coiling: a single-institution series and meta-analysis. *Neurosurgery*. 2007;61:924–933.
237. Mura J, Rojas-Zalazar D, Ruíz A, Vintimilla LC, Marengo JJ. Improved outcome in high-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage by enhancement of endogenous clearance of cisternal blood clots: a prospective study that demonstrates the role of lamina terminalis fenestration combined with modern microsurgical cisternal blood evacuation. *Minim Invasive Neurosurg*. 2007;50:355–362.
238. Kwon JH, Sung SK, Song YJ, Choi HJ, Huh JT, Kim HD. Predisposing factors related to shunt-dependent chronic hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc*. 2008;43: 177–181.
239. Hellingman CA, van den Bergh WM, Beijer IS, van Dijk GW, Algra A, van Gijn J, Rinkel GJ. Risk of rebleeding after treatment of acute hydrocephalus in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38:96–99.
240. Rincon F, Gordon E, Starke RM, Buitrago MM, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Frontera J, Seder DB, Palestrant D, Connolly ES, Lee K, Mayer SA, Badjatia N. Predictors of long-term shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: clinical article. *J Neurosurg*. 2010;113:774–780.
241. Chan M, Alaraj A, Calderon M, Herrera SR, Gao W, Ruland S, Roitberg BZ. Prediction of ventriculoperitoneal shunt dependency in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2009;110:44–49.
242. O’Kelly CJ, Kulkarni AV, Austin PC, Urbach D, Wallace MC. Shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: incidence, predictors, and revision rates: clinical article. *J Neurosurg*. 2009;111:1029–1035.
243. Komotar RJ, Hahn DK, Kim GH, Starke RM, Garrett MC, Merkow MB, Otten ML, Sciacca RR, Connolly ES Jr. Efficacy of lamina terminalis fenestration in reducing shunt-dependent hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review: clinical article. *J Neurosurg*. 2009;111:147–154.
244. Jartti P, Karttunen A, Isokangas JM, Jartti A, Koskelainen T, Tervonen O. Chronic hydrocephalus after neurosurgical and endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Acta Radiol*. 2008;49: 680–686.
245. Klopfenstein JD, Kim LJ, Feiz-Erfan I, Hott JS, Goslar P, Zabramski JM, Spetzler RF. Comparison of rapid and gradual weaning from external ventricular drainage in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized trial. *J Neurosurg*. 2004;100: 225–229.
246. Rajshekhar V, Harbaugh RE. Results of routine ventriculostomy with external ventricular drainage for acute hydrocephalus following subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1992;115:8–14.
247. Ransom ER, Mocco J, Komotar RJ, Sahni D, Chang J, Hahn DK, Kim GH, Schmidt JM, Sciacca RR, Mayer SA, Connolly ES. External ventricular drainage response in poor grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: effect on preoperative grading and prognosis. *Neurocrit Care*. 2007;6:174–180.
248. Milhorat TH. Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1987;20:15–20.
249. Hasan D, Vermeulen M, Wijdicks EF, Hijdra A, van Gijn J. Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1989;20:747–753.
250. Pare L, Delfino R, Leblanc R. The relationship of ventricular drainage to aneurysmal rebleeding. *J Neurosurg*. 1992;76:422–427.
251. McIver JI, Friedman JA, Wijdicks EF, Piepgras DG, Pichelmann MA, Toussaint LG 3rd, McClelland RL, Nichols DA, Atkinson JL. Preoperative ventriculostomy and rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2002;97:1042–1044.
252. Hoekema D, Schmidt RH, Ross I. Lumbar drainage for subarachnoid hemorrhage: technical considerations and safety analysis. *Neurocrit Care*. 2007;7:3–9.
253. Ochiai H, Yamakawa Y. Continuous lumbar drainage for the preoperative management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2001;41:576–580.
254. Ruijs AC, Dirven CM, Algra A, Beijer I, Vandertop WP, Rinkel G. The risk of rebleeding after external lumbar drainage in patients with untreated ruptured cerebral aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005; 147:1157–1161.

255. Kwon OY, Kim YJ, Cho CS, Lee SK, Cho MK. The utility and benefits of external lumbar CSF drainage after endovascular coiling on aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc.* 2008;43: 281–287.
256. Connolly ES Jr, Kader AA, Frazzini VI, Winfree CJ, Solomon RA. The safety of intraoperative lumbar subarachnoid drainage for acutely ruptured intracranial aneurysm: technical note. *Surg Neurol.* 1997;48: 338–342.
257. Hasan D, Lindsay KW, Vermeulen M. Treatment of acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage with serial lumbar puncture. *Stroke.* 1991;22:190–194.
258. Dorai Z, Hynan LS, Kopitnik TA, Samson D. Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2003;52:763–769.
259. Varelas P, Helms A, Sinson G, Spanaki M, Hacein-Bey L. Clipping or coiling of ruptured cerebral aneurysms and shunt-dependent hydrocephalus. *Neurocrit Care.* 2006;4:223–228.
260. Dehdashti AR, Rilliet B, Rufenacht DA, de Tribolet N. Shunt-dependent hydrocephalus after rupture of intracranial aneurysms: a prospective study of the influence of treatment modality. *J Neurosurg.* 2004;101: 402–407.
261. Gruber A, Reinprecht A, Bavinzski G, Czech T, Richling B. Chronic shunt-dependent hydrocephalus after early surgical and early endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery.* 1999;44:503–509.
262. Sethi H, Moore A, Dervin J, Clifton A, MacSweeney JE. Hydrocephalus: comparison of clipping and embolization in aneurysm treatment. *J Neurosurg.* 2000;92:991–994.
263. Sindou M. Favourable influence of opening the lamina terminalis and Lilliequist's membrane on the outcome of ruptured intracranial aneurysms: a study of 197 consecutive cases. *Acta Neurochir (Wien).* 1994; 127:15–16.
264. Tomasello F, d'Avella D, de Divitiis O. Does lamina terminalis fenestration reduce the incidence of chronic hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage? *Neurosurgery.* 1999;45:827–831. Connolly et al Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage 1735 by guest on November 28, 2012 <http://stroke.ahajournals.org/> Downloaded from 265. Yonekawa Y, Imhof HG, Ogata N, Bernays R, Kaku Y, Fandino J, Taub E. Aneurysm surgery in the acute stage: results of structured treatment. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1998;38(suppl):45–49.
266. Andaluz N, Van Loveren HR, Keller JT, Zuccarello M. Anatomic and clinical study of the orbitopterional approach to anterior communicating artery aneurysms. *Neurosurgery.* 2003;52:1140–1148.
267. Andaluz N, Zuccarello M. Fenestration of the lamina terminalis as a valuable adjunct in aneurysm surgery. *Neurosurgery.* 2004;55: 1050–1059.
268. Schmieder K, Koch R, Lucke S, Harders A. Factors influencing shunt dependency after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Zentralbl Neurochir.* 1999;60:133–140.
269. Akyuz M, Tuncer R. The effects of fenestration of the interpeduncular cistern membrane aroused to the opening of lamina terminalis in patients with ruptured ACoA aneurysms: a prospective, comparative study. *Acta Neurochir (Wien).* 2006;148:725–723.
270. Kim JM, Jeon JY, Kim JH, Cheong JH, Bak KH, Kim CH, Yi HJ, Kim KM. Influence of lamina terminalis fenestration on the occurrence of the shunt-dependent hydrocephalus in anterior communicating artery aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Med Sci.* 2006;21:113–118.
271. Komotar RJ, Olivi A, Rigamonti D, Tamargo RJ. Microsurgical fenestration of the lamina terminalis reduces the incidence of shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2002;51:1403–1412.
272. Gilmore E, Choi HA, Hirsch LJ, Claassen J. Seizures and CNS hemorrhage: spontaneous intracerebral and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurologist.* 2010;16:165–175.
273. Hart RG, Byer JA, Slaughter JR, Hewett JE, Easton JD. Occurrence and implications of seizures in subarachnoid hemorrhage due to ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery.* 1981;8:417–421.
274. Deutschman CS, Haines SJ. Anticonvulsant prophylaxis in neurological surgery. *Neurosurgery.* 1985;17:510–517.
275. Butzkueven H, Evans AH, Pitman A, Leopold C, Jolley DJ, Kaye AH, Kilpatrick CJ, Davis SM. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2000;55: 1315–1320.
276. Choi KS, Chun HJ, Yi HJ, Ko Y, Kim YS, Kim JM. Seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: incidence and risk factors. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009;46:93–98.
277. Lin CL, Dumont AS, Lieu AS, Yen CP, Hwang SL, Kwan AL, Kassell NF, Hwang SL. Characterization of perioperative seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2003;99: 978–985.
278. Rhoney DH, Tipps LB, Murry KR, Basham MC, Michael DB, Coplin WM. Anticonvulsant prophylaxis and timing of seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2000;55:258–265.
279. Ukkola V, Heikkinen ER. Epilepsy after operative treatment of ruptured cerebral aneurysms. *Acta Neurochir (Wien).* 1990;106:115–118.
280. Cabral NL, Goncalves AR, Longo AL, Moro CH, Costa G, Amaral CH, Fonseca LA, Eluf-Neto J. Incidence of stroke subtypes, prognosis and prevalence of risk factors in Joinville, Brazil: a 2 year community based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:755–761.

281. Kvam DA, Loftus CM, Copeland B, Quest DO. Seizures during the immediate postoperative period. *Neurosurgery*. 1983;12:14–17.
282. Matthew E, Sherwin AL, Welner SA, Odusote K, Stratford JG. Seizures following intracranial surgery: incidence in the first post-operative week. *Can J Neurol Sci*. 1980;7:285–290.
283. Kotila M, Waltimo O. Epilepsy after stroke. *Epilepsia*. 1992;33: 495–498.
284. Byrne JV, Boardman P, Ioannidis I, Adcock J, Traill Z. Seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated with coil embolization. *Neurosurgery*. 2003;52:545–552.
285. Dennis LJ, Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Connolly ES, Mayer SA. Nonconvulsive status epilepticus after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2002;51:1136–1143.
286. Little AS, Kerrigan JF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Nakaji P, Spetzler RF. Nonconvulsive status epilepticus in patients suffering spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2007; 106:805–811.
287. North JB, Penhall RK, Hanieh A, Frewin DB, Taylor WB. Phenytoin and postoperative epilepsy: a double-blind study. *J Neurosurg*. 1983; 58:672–677.
288. O’Laoire SA. Epilepsy following neurosurgical intervention. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1990;50:52–54.
289. Sbeih I, Tamas LB, O’Laoire SA. Epilepsy after operation for aneurysms. *Neurosurgery*. 1986;19:784–788.
290. Shaw MD. Post-operative epilepsy and the efficacy of anticonvulsant therapy. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1990;50:55–57.
291. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich N, Parra A, Commichau C, Connolly ES, Mayer SA, Fitzsimmons BF. Phenytoin exposure is associated with functional and cognitive disability after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2005;36:583–587.
292. Rosengart AJ, Huo JD, Tolentino J, Novakovic RL, Frank JI, Goldenberg FD, Macdonald RL. Outcome in patients with subarachnoid hemorrhage treated with antiepileptic drugs. *J Neurosurg*. 2007;107: 253–260.
293. Disney L, Weir B, Grace M, Roberts P. Trends in blood pressure, osmolality and electrolytes after subarachnoid hemorrhage from aneurysms. *Can J Neurol Sci*. 1989;16:299–304.
294. James IM. Electrolyte changes in patients with subarachnoid haemorrhage. *Clin Sci*. 1972;42:179–187.
295. Chandy D, Sy R, Aronow WS, Lee WN, Maguire G, Murali R. Hyponatremia and cerebrovascular spasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol India*. 2006;54:273–275.
296. Nakagawa I, Kurokawa S, Takayama K, Wada T, Nakase H. Increased urinary sodium excretion in the early phase of aneurysmal subarachnoid hemorrhage as a predictor of cerebral salt wasting syndrome [in Japanese]. *Brain Nerve*. 2009;61:1419–1423.
297. Rahman M, Friedman WA. Hyponatremia in neurosurgical patients: clinical guidelines development. *Neurosurgery*. 2009;65:925–935.
298. Brouwers PJ, Dippel DW, Vermeulen M, Lindsay KW, Hasan D, van Gijn J. Amount of blood on computed tomography as an independent predictor after aneurysm rupture. *Stroke*. 1993;24:809–814.
299. Qureshi AI, Suri MF, Sung GY, Straw RN, Yahia AM, Saad M, Guterman LR, Hopkins LN. Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2002;50:749–755.
300. Sayama T, Inamura T, Matsushima T, Inoha S, Inoue T, Fukui M. High incidence of hyponatremia in patients with ruptured anterior communicating artery aneurysms. *Neurol Res*. 2000;22:151–155.
301. Harrigan MR. Cerebral salt wasting syndrome. *Crit Care Clin*. 2001; 17:125–138.
302. Naval NS, Stevens RD, Mirski MA, Bhardwaj A. Controversies in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2006;34:511–524.
303. Suarez JI, Qureshi AI, Parekh PD, Razumovsky A, Tamargo RJ, Bhardwaj A, Ulatowski JA. Administration of hypertonic (3%) sodium chloride/acetate in hyponatremic patients with symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1999;11: 178–184.
304. Al-Rawi PG, Tseng MY, Richards HK, Nortje J, Timofeev I, Matta BF, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Hypertonic saline in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage improves cerebral blood flow, brain tissue oxygen, and pH. *Stroke*. 2010;41:122–128.
305. Hasan D, Lindsay KW, Wijdicks EF, Murray GD, Brouwers PJ, Bakker WH, van Gijn J, Vermeulen M. Effect of fludrocortisone acetate in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1989;20:1156–1161.
306. Mori T, Katayama Y, Kawamata T, Hirayama T. Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1999; 91:947–952.
307. Katayama Y, Haraoka J, Hirabayashi H, Kawamata T, Kawamoto K, Kitahara T, Kojima J, Kuroiwa T, Mori T, Moro N, Nagata I, Ogawa A, Ohno K, Seiki Y, Shiokawa Y, Teramoto A, Tominaga T, Yoshimine T. A randomized controlled trial of hydrocortisone against hyponatremia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38: 2373–2375.
308. Mayer SA, Solomon RA, Fink ME, Lennihan L, Stern L, Beckford A, Thomas CE, Klebanoff LM. Effect of 5% albumin solution on sodium balance and blood volume after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1998;42:759–767.

309. Kilpatrick MM, Lowry DW, Firlik AD, Yonas H, Marion DW. Hyperthermia in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery*. 2000; 47:850–855.
310. Dorhout Mees SM, Luitse MJ, van den Bergh WM, Rinkel GJ. Fever after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation with extent of hydrocephalus and amount of extravasated blood. *Stroke*. 2008;39: 2141–2143. 1736 *Stroke* June 2012 by guest on November 28, 2012 <http://stroke.ahajournals.org/> Downloaded from
311. Stevens RD, Nyquist PA. The systemic implications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2007;261:143–156.
312. Rabinstein AA, Sandhu K. Non-infectious fever in the neurological intensive care unit: incidence, causes and predictors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:1278–1280.
313. Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Pavlicova M, Huddleston D, Kreiter KT, Ostapkovich ND, Kowalski RG, Parra A, Connolly ES, Mayer SA. Fever after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. *Neurology*. 2007;68:1013–1019.
314. Zhang G, Zhang JH, Qin X. Fever increased in-hospital mortality after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;110:239–243.
315. Badjatia N, Fernandez L, Schmidt JM, Lee K, Claassen J, Connolly ES, Mayer SA. Impact of induced normothermia on outcome after subarachnoid hemorrhage: a case-control study. *Neurosurgery*. 2010;66: 696–700.
316. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, Lyden PD, Broderick JP, Kwiatkowski TG, Fineberg SE; NINDS rt-PA Stroke Study Group. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology*. 2002;59:669–674.
317. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients [published correction appears in *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1101]. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:992–1000.
318. Lanier WL, Stangland KJ, Scheithauer BW, Milde JH, Michenfelder JD. The effects of dextrose infusion and head position on neurologic outcome after complete cerebral ischemia in primates: examination of a model. *Anesthesiology*. 1987;66:39–48.
319. Longstreth WT Jr, Diehr P, Inui TS. Prediction of awakening after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 1983;308:1378–1382.
320. Longstreth WT Jr, Inui TS. High blood glucose level on hospital admission and poor neurological recovery after cardiac arrest. *Ann Neurol*. 1984;15:59–63.
321. Wass CT, Lanier WL. Glucose modulation of ischemic brain injury: review and clinical recommendations. *Mayo Clin Proc*. 1996;71: 801–812.
322. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ*. 1997;314:1303–1306.
323. Young B, Ott L, Dempsey R, Haack D, Tibbs P. Relationship between admission hyperglycemia and neurologic outcome of severely braininjured patients. *Ann Surg*. 1989;210:466–472.
324. Schlenk F, Vajkoczy P, Sarrafzadeh A. Inpatient hyperglycemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation to cerebral metabolism and outcome. *Neurocrit Care*. 2009;11:56–63.
325. Helbok R, Schmidt JM, Kurtz P, Hanafy KA, Fernandez L, Stuart RM, Presciutti M, Ostapkovich ND, Connolly ES, Lee K, Badjatia N, Mayer SA, Claassen J. Systemic glucose and brain energy metabolism after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010;12:317–323.
326. Giller CA, Wills MJ, Giller AM, Samson D. Distribution of hematocrit values after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neuroimaging*. 1998;8:169–170.
327. Dhar R, Zazulia AR, Videen TO, Zipfel GJ, Derdeyn CP, Diringner MN. Red blood cell transfusion increases cerebral oxygen delivery in anemic patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2009;40:3039–3044.
328. Naidech AM, Drescher J, Ault ML, Shaibani A, Batjer HH, Alberts MJ. Higher hemoglobin is associated with less cerebral infarction, poor outcome, and death after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2006;59:775–779.
329. Naidech AM, Jovanovic B, Wartenberg KE, Parra A, Ostapkovich N, Connolly ES, Mayer SA, Commichau C. Higher hemoglobin is associated with improved outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2007;35:2383–2389.
330. Kramer AH, Gurka MJ, Nathan B, Dumont AS, Kassell NF, Bleck TP. Complications associated with anemia and blood transfusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2008;36: 2070–2075.
331. Smith MJ, Le Roux PD, Elliott JP, Winn HR. Blood transfusion and increased risk for vasospasm and poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004;101:1–7.
332. Naidech AM, Shaibani A, Garg RK, Duran IM, Liebling SM, Bassin SL, Bendok BR, Bernstein RA, Batjer HH, Alberts MJ. Prospective, randomized trial of higher goal hemoglobin after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010;13:313–320.
333. Alaraj A, Wallace A, Mander N, Aletich V, Charbel FT, Amin-Hanjani S. Risk factors for heparin-induced thrombocytopenia type II in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2011;69:1030–1036.

334. Kim GH, Hahn DK, Kellner CP, Komotar RJ, Starke R, Garrett MC, Yao J, Cleveland J, Mayer SA, Connolly ES. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia type II in patients with subarachnoid hemorrhage treated with heparin versus enoxaparin. *J Neurosurg.* 2009;110: 50–57.
335. Hoh BL, Aghi M, Pryor JC, Ogilvy CS. Heparin-induced thrombocytopenia type II in subarachnoid hemorrhage patients: incidence and complications. *Neurosurgery.* 2005;57:243–248.
336. Lassila R, Antovic JP, Armstrong E, Baghaei F, Dalsgaard-Nielsen J, Hillarp A, Holme PA, Holmstrom M, Johnsson H, Joutsu-Korhonen L, Sandset PM. Practical viewpoints on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37: 328–336.
337. Ray WZ, Strom RG, Blackburn SL, Ashley WW, Sicard GA, Rich KM. Incidence of deep venous thrombosis after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2009;110:1010–1014.
338. Mack WJ, Ducruet AF, Hickman ZL, Kalyvas JT, Cleveland JR, Mocco J, Schmidt M, Mayer SA, Connolly ES Jr. Doppler ultrasonography screening of poor-grade subarachnoid hemorrhage patients increases the diagnosis of deep venous thrombosis. *Neurol Res.* 2008;30:889–892.