

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 07.11.2012 • Poprawiono/Corrected: 26.03.2013 • Zaakceptowano/Accepted: 30.01.2014

© Akademia Medycyny

### **Co anestezyjolog powinien wiedzieć o krwawieniu podpajęczynówkowym Część 2. Spirale versus klipsy, nimodypina i jedno małe h**

***What anaesthesiologist should know about subarachnoid hemorrhage***

***Part 2. Coiling vs. clipping, nimodipine and one small h***



**Agata Gradys**

Oddział Kliniczny Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu, Szpital Kliniczny im. Heliodora Świącickiego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

## Streszczenie

Część druga pracy o krwawieniu podpajęczynówkowym poświęcona jest ryzyku ponownego krwawienia i sposobom jego ograniczenia z oceną zastosowania metody endowaskularnej i chirurgicznej w zaopatrywaniu pękniętych tętniaków tętnic mózgowych. Dalsza część jest skoncentrowana na problemie zapobiegania i leczenia opóźnionych zmian niedokrwiennych mózgu, z weryfikacją patomechanizmu ich powstawania, terapii potrójnego H, zastosowania nimodipiny, magnezu, statyn i technik wewnątrznaczyniowych, leczących skurcz naczyń. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 76-85.*

*Słowa kluczowe: krwawienie podpajęczynówkowe, opóźnione zmiany niedokrwienne mózgu, skurcz naczyń mózgowych*

## Abstract

Second part of review on subarachnoid hemorrhage is dedicated to the risk of rebleeding and to its prophylaxis, with evaluation of endovascular and neurosurgical methods used to secure ruptured intracranial aneurysms. Next this part concentrates around the problem of delayed cerebral ischemia. It verifies its pathomechanisms, efficacy of triple H therapy, nimodipine, magnesium, statins and endovascular techniques of treating vasospasm. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 76-85.*

*Keywords: subarachnoid hemorrhage, delayed cerebral ischemia, cerebral vasospasm*

## Ponowne krwawienie

Ryzyko ponownego krwawienia wynosi 8% w ciągu pierwszych 8 h, 12% w ciągu doby, zwiększa się o 2% w kolejnych dniach. Śmiertelność jest bardzo wysoka i wynosi 75%.

### ■ Ciśnienie tętnicze

Pierwszym sposobem zmniejszenia tego powikłania jest utrzymywanie ciśnienia tętniczego skurczowego poniżej 160 mmHg – założenie sugerowane przez tylko jedno badanie obserwacyjne, ale uwzględniane w wytycznych wielu towarzystw oraz opiniach ekspertów [1].

### ▪ **Leki antyfibrynolityczne**

W 2003 roku systematyczny przegląd bazy Cochrane uwzględniający 9 randomizowanych badań obejmujących 1400 pacjentów poddawanych leczeniu antyfibrynolitycznemu wykazał czterokrotny spadek częstości ponownych krwawień przy jednoczesnym zwiększonym ryzyku powikłań niedokrwiennych mózgu. Sumaryczny efekt - brak wpływu na rokowanie i śmiertelność - nie popiera rutynowego stosowania leków antyfibrynolitycznych [2].

W odpowiedzi pojawiły się prace badające wpływ krótkiego leczenia antyfibrynolitycznego od momentu diagnozy do zaopatrzenia krwawiących tętniaków, maksymalnie do 72 h od zdarzenia, udowadniając zmniejszone czterokrotnie ryzyko krwawienia przy niezwiększonej częstości opóźnionego niedokrwienia i zawału mózgu [3-5]. Zaleca się stosowanie antyfibrynolityków, zwłaszcza jeżeli nie ma możliwości szybkiego zaopatrzenia pękniętego tętniaka, z monitorowaniem pacjenta pod kątem wystąpienia zakrzepicy żył głębokich [6,7].

### ▪ **Zaopatrywanie pękniętych tętniaków**

Najważniejszym elementem jest jak najszybsze zaopatrzenie pękniętego tętniaka. Tętniaki tylnej części koła tętniczego mózgu, małe tętniaki przedniej jego części, starsi pacjenci korzystają z embolizacji endowaskularnej. Tętniaki o szerokiej szyi (> 5 mm), stosunku szyi do podstawy > 0,5, tętnicy środkowej mózgu, z towarzyszącym wodogłowiem lub krwakiem śród-mózgowym są chętniej zaopatrywane chirurgicznie [8].

Największym badaniem porównującym efekty leczenia endowaskularnego i neurochirurgicznego jest badanie ISAT [9-11], które wykazało korzystne efekty procedur wewnątrznaczyniowych, uwzględniając ocenę pacjentów w oparciu o skalę Rankina (tabela I). Korzyść leczenia endowaskularnego jest widoczna w pierwszych miesiącach po krwawieniu podpajęczynówkowym, w kolejnych efekty się unifikują w obu grupach i po 5. latach wynoszą 74 do 71%. Śmiertelność w pierwszym okresie jest związana z ciężkością krwawienia i powikłaniami leczenia stanów krytycznych, w późniejszym okresie dominują choroby nowotworowe i sercowo-naczyniowe. Śmierć z powodu ponownego krwawienia podpajęczynówkowego zaobserwowano tylko u 2 osób.

Ryzyko krwawienia w trakcie okresu obserwacji jest niewielkie, choć znamienne większe w grupie leczonej endowaskularnie (po roku 11 przypadków

w grupie leczonej endowaskularnie i 2 neurochirurgicznie). Całkowitą embolizację metodą wewnątrz-naczyniową osiągnięto w 66% przypadków, ponowne zaopatrywanie tętniaków było 4,6 razy częstsze po embolizacjach tętniaków niż w przypadku mikrochirurgicznego klipsowania (17,4% vs. 3,8%).

W retrospektywnej ocenie częstości występowania DCI w populacji pacjentów badania ISAT stwierdzono, że znacząco mniej tego rodzaju powikłań zaobserwowano u pacjentów leczonych wewnątrznaczyniowo, jednak nie miało to wpływu na końcowy wynik leczenia i stopień niepełnosprawności po krwawieniu [12].

Mimo że ISAT to prospektywne, randomizowane, wielośrodkowe badanie w dużej grupie pacjentów, warto przyrzeć mu się krytycznie. Z początkowej grupy blisko 10 tysięcy osób wybrano do badania tylko 22% pacjentów, którzy kwalifikowali się do obu metod, 97% pacjentów miało tętniaki przedniej części koła naczyniowego mózgu, czyli już z założenia obie procedury mają swoje korzyści i ograniczenia w określonych sytuacjach klinicznych i nie mogą być stosowane zamiennie u wszystkich pacjentów.

Obie grupy pacjentów były podobne demograficznie, z podobnie zlokalizowanymi tętniakami, w podobnym stanie klinicznym. Zwraca uwagę również fakt, że około 63% badanych miało 1 punkt w skali WFNS, kolejne 27% - 2 punkty. Pacjenci w cięższym stanie stanowili tylko 10% populacji a 80% tętniaków miało poniżej 10 mm średnicy.

Kolejnym zarzutem może być fakt kwalifikacji pacjentów wg skali Rankina. Dobry wynik leczenia określano zbiorczo jako pacjentów, którzy mieli się w stopniu 0 do 2 (od braku objawów do lekkiej niepełnosprawności, kiedy pacjent nie może wrócić do wcześniej wykonywanych przez siebie czynności, ale może o siebie zadbać bez pomocy innych) zły - od 3-6 (od umiarkowanej niepełnosprawności do śmierci). Jeżeli wyłączy się pacjentów z oceną 6 w skali Rankina (czyli tych, którzy nie przeżyli), prawdopodobieństwo dobrego wyniku leczenia po 5. latach jest w obu grupach takie samo i wynosi 82%!

Wniosek z badania ISAT, że u pacjentów starszych, z małymi tętniakami przedniego koła tętniczego mózgu, embolizacja wewnątrznaczyniowa skutkuje mniejszą zachorowalnością i śmiertelnością jest aktualny. Zalecenia American Heart Association (AHA) i American Stroke Association (ASA) postulują, że sposób zaopatrzenia tętniaka powinien być rozważany wspólnie, przez neuroradiologa interwencyjnego oraz

neurochirurga, dla każdego pacjenta po ocenie morfologii tętniaka i towarzyszących czynników indywidualnie i że w przypadku możliwości zastosowania obu metod można rozważyć leczenie wewnątrznacyniowe.

Wytyczne faworyzują metodę chirurgiczną w przypadku tętniaków tętnicy środkowej mózgu z obecnością krwiaka śródmózgowego > 50 ml, natomiast polecają metodę wewnątrznacyniową u osób powyżej 70. roku życia, w złym stanie klinicznym (WFNS IV lub V) oraz w przypadku tętniaków tętnicy podstawnej, rezerwując zakładanie stentów wewnątrznacyniowych tylko do sytuacji, w której wyczerpano inne możliwości działania. Najważniejsze jest szybkie wdrożenie procedur oraz całkowite wyłączenie tętniaka z krążenia. Rekomendowane są również badania kontrolne celem oceny rekanalizacji [7].

## Opóźnione niedokrwienie i zawał mózgu

### ▪ Definicje

Opóźnione niedokrwienie mózgu (DCI - delayed cerebral ischemia) jest definiowane jako pogorszenie stanu neurologicznego - pojawienie się nowych objawów ubytkowych (niedowładu połowicznego, afazji, apraksji itd.) albo zaburzenia świadomości ze spadkiem w skali GCS o co najmniej 2 punkty, utrzymujące się przynajmniej godzinę, niezauważalne bezpośrednio po zaopatrzeniu tętniaka. Zawał mózgu musi być potwierdzony w badaniu KT lub MR w ciągu 6 tygodni od krwawienia podpajęczynówkowego lub dowiedziony w badaniu autopsyjnym, ale powyżej 24-48 h od zaopatrzenia tętniaka tętnic mózgowych [13].

### ▪ Patomechanizm

W latach 40. i 50. obserwowano pacjentów z krwawieniem podpajęczynówkowym, którzy po pierwotnej poprawie stanu ogólnego po kilku dniach manifestowali nowe ubytkowe objawy neurologiczne. W latach 60., wraz z rozwojem technik angiograficznych, wykryto skurcz proksymalnych tętnic mózgowych występujący między 3 a 14 dniem od zdarzenia.

Wysunięto hipotezę, że spazm nacyniowy jest odpowiedzialny za objawy niedokrwienne mózgu występujące w kilka dni po pierwotnym zdarzeniu. Patomechanizm skurczu nacyniowego nie jest do końca znany. Udowodniono, że do jego powstania konieczna jest oksyhemoglobina z wynaczynionych do przestrzeni podpajęczynówkowej erytrocytów, oksyhemoglobina *in vitro* stymuluje sekrecję endoteliny - 1

silnego wazokonstryktora - oraz hamuje tlenek azotu i stymuluje powstanie wolnych rodników [14].

W ostatnich latach zaczęto zwracać uwagę, że skurcz nacyniowy nie jest jedynym sprawcą zmian niedokrwienych w mózgu. Skurcz nacyniowy występuje u 70% pacjentów, podczas gdy zmiany niedokrwienne są obserwowane u 30%, w tym 20% nie ma udowodnionego wazospazmu [15]. Zaobserwowano też brak zależności między nacyniem dotkniętym skurczem a obszarem niedokrwienia [16], strefy zawałowe często obejmują warstwy korowe, mogące odpowiadać zmianom w drobnych nacyniach. Kolejnym argumentem jest fakt, że jedynym skutecznym lekiem zmniejszającym ryzyko DCI jest nimodipina [17,18], a udowodniono, że nie ma to związku ze zmniejszeniem skurczu nacyniowego. Podobnie z drugiej strony, metody o potwierdzonej skuteczności odwracania wazospazmu, takie jak angioplastyka balonowa [19] oraz Clazosentan [20], nie zmniejszają jednocześnie ilości zmian niedokrwienych i zawałowych mózgu.

### ▪ Wczesne uszkodzenie mózgu

W związku z powyższymi obserwacjami zaczęto poszukiwać innych możliwych przyczyn wystąpienia DCI. Zwraca się uwagę na wczesne mechanizmy uszkodzenia mózgu bezpośrednio po krwawieniu podpajęczynówkowym [21].

### ▪ Ciśnienie wewnątrzczaszkowe

W ciągu pierwszych minut po krwawieniu dochodzi do nagłego wzrostu ICP - nawet do wartości 160 mmHg - odpowiadającego za silny ból głowy, nagłe zmniejszenie, ale nie zahamowanie, mózgowego przepływu krwi i ciśnienia perfuzyjnego i następnie zatrzymanie krwawienia. Istnieją dwa wzory wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego - pierwszy, powodujący wzrost ICP do wartości ciśnienia rozkurczowego a potem stopniowy spadek do wartości bazowych. Towarzyszy mu mała objętość wynaczynionej krwi i obrzęk mózgu. Drugi wzór, związany z gorszym rokowaniem, dużą ilością krwi przestrzeni podpajęczynówkowej, często krwiakiem śródmózgowym oraz wodo- lub krwiogłowiem, charakteryzuje się utrzymującym się wysokim ICP [22].

### ▪ Upośledzenie autoregulacji

Upośledzenie autoregulacji uzależnia mózgowy przepływ krwi od ciśnienia tętniczego. Dołączają się zaburzenia chemoregulacji zależnej od ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla, najbardziej nasilone przez

pierwsze 72 h, w badaniach na zwierzętach utrzymujące się nawet miesiąc [23].

#### ▪ Zapalenie i stres oksydacyjny

Udowodniono, że zwiększone uszkodzenie mózgu skutkuje odpowiedzią zapalną całego organizmu. Zaobserwowano podwyższone stężenie TNF- $\alpha$ , IL6 i IL1 zarówno w surowicy, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym a także korelację między ich poziomem a DCI, zwiększoną migrację makrofagów i neutrofilów, właściwości zapalne endoteliny-1, bradykininy, trombin [24]. Istnieje kilka źródeł generujących powstanie wolnych rodników, np. oksyhemoglobina, mitochondria. Zwiększona jest ekspresja syntazy tlenu azotu, oksydazy ksantynowej, lipo- i cyklooksygenazy, a zmniejszona systemu antyoksydacyjnego [25].

#### ▪ Rozprzestrzeniająca się depresja korowa

Rozprzestrzeniająca się depresja korowa to wywołana bodźcem mechanicznym lub elektrycznym wolno przesuwająca się fala depolaryzacyjna, powodująca zniesienie czynności elektrycznej mózgu spoczynkowej i wywołanej. Przy zastosowaniu jednocześnie zapisów elektrokortykograficznych z czujnika podtwardówkowego i porównaniu z miejscowym przepływem mózgowym krwi mierzonym techniką laser-Doppler zaobserwowano charakterystyczne zmiany naczyniowe z krótką wazokonstrykcją przed propagacją fali i wazodylatacją w trakcie jej przechodzenia. Wykazano, że w krwawieniu podpajęczynówkowym odpowiedź naczyniowa może być fizjologiczna, nieobecna lub odwrotna z rozprzestrzeniającym się niedokrwieniem [26].

#### ▪ Mikrozakrzepy i płytki krwi

Zaobserwowano zmniejszoną liczbę płytek w krwi żyłnej z opuszki żyły szyjnej wewnętrznej i ich zmienioną morfologię, świadczącą o sekwestracji i aktywacji płytek w krążeniu mózgowym. Płytki krwi agregują, tworząc mikrozakrzepy w drobnych naczyniach widoczne w badaniach TCD i autopsyjnych [27]. Nie wykazano jednak korzystnego efektu leków przeciwplatek, z jednej strony wykazano zmniejszenie liczby epizodów niedokrwienych mózgu, z drugiej zwiększenie powikłań krwotocznych [28].

#### ▪ Skurcz małych naczyń

Dzięki rozwojowi technik diagnostyki obrazowej wykazano u ludzi obecność skurczu nie tylko dużych, ale i małych naczyń [29].

## Zapobieganie i leczenie

### ▪ Terapia 3 h

#### ► Hiperwolemia

Chorzy z krwawieniem podpajęczynówkowym są często wyjściowo hipowolemiczni (z powodu krwawienia, zaburzeń świadomości ograniczających spożywanie, dysfunkcji podwzgórza z nieadekwatnym wydzielaniem ADH lub mózgowym zespołem utraty soli oraz wydzielaniem peptydów natriuretycznych).

Rosenwasser [30] 30 pacjentów randomizował do dwóch grup, w pierwszej dążono do uzyskania hiperwolemii, w drugiej stosowano restrykcje płynową oraz diuretyki i wywnioskował, że hipowolemia jest niebezpieczna i szkodliwa. Badanie nie pozwoliło na ocenę korzyści płynących z hiperwolemii, z tej prostej przyczyny, że nie udało się jej uzyskać, osiągając jedynie euwolemię. W tej normowolemicznej grupie zaobserwowano mniejszą częstość występowania późnych mózgowych powikłań niedokrwienych.

Lennihan [31] podzielił pacjentów na dwie grupy badawcze: hiperwolemiczną i normowolemiczną. W grupie otrzymującej więcej płynów (5% albuminy oraz sól izotoniczna), mimo osiągnięcia wyższych ciśnień napełniania serca, nie wykazano różnic w porównaniu z drugą grupą w bilansie płynów, objętości krwi krążącej, wielkości przepływu mózgowego i występowaniu wazospazmu (20% w obu grupach). Powikłanie w postaci zastoinowej niewydolności serca wystąpiło u jednego pacjenta grupy hiperwolemicznej. Uważna terapia płynowa, celem uniknięcia hipowolemii, jest konieczna. Nie ma dodatkowych korzyści z hiperwolemii w porównaniu do euwolemii, mało tego - jest ona niemożliwa do uzyskania.

Raabe [32] porównywał wpływ hiperwolemii i hipertensji na oksygenację mózgu u 45 pacjentów. U chorych, u których stosowano umiarkowaną hipertensję, zauważono lepszą oksygenację tkanki mózgowej w porównaniu do chorych poddawanych terapii hiperwolemicznej, która niosła za sobą ryzyko powikłań (u 50% pacjentów - hiponatremia, obrzęk płuc, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca, obrzęk mózgu).

Muench [33] nie stwierdził zmian w regionalnym przepływie mózgowym, oksygenacji mózgu czy wartościach ciśnienia wewnątrzczaszkowego u pacjentów, u których - celem uzyskania hiperwolemii - podawano koloidy. W grupie, w której w celu osiągnięcia

hipertensji stosowano Levonor, bez względu na to czy współwystępowała hiperwolemia, zaobserwowano polepszenie oksygenacji i zwiększenie mózgowego przepływu krwi. Przy implementacji terapii potrójnego H korzystny efekt poprawy oksygenacji przy hipertensji został zniwelowany - prawdopodobnie towarzyszący hemodylucji spadek stężenia hemoglobiny powodował zmniejszenie dostawy tlenu do tkanek.

#### ► Hemodylucja

Założeniem hemodylucji jest poprawa reologiczna przepływu krwi zgodnie z prawem Hagena-Poiseuille'a, według którego przepływ jest odwrotnie proporcjonalny do gęstości przepływającej cieczy.

W badaniu Ekelunda [34], porównującym hiperwolemiczną hemodylucję z utrzymaniem hematokrytu 28%, nie potwierdzono zmniejszenia częstości występowania skurczu naczyniowego - mimo wzrostu mózgowego przepływu krwi dostawa tlenu do tkanek była zmniejszona i zwiększał się obszar niedokrwienia mózgu.

Naidech [35] ocenił retrospektywnie 600 pacjentów pod kątem wartości hemoglobiny. Pacjenci, którzy po roku od zdarzenia powrócili całkowicie do aktywności sprzed krwawienia podpajęczynówkowego, lub pozostali lekko i umiarkowanie niepełnosprawni (w skali Rankina 0-3), mieli wyższe stężenia hemoglobiny (średnia 11,8 g/dl, najniższe 9,9 g/dl) w porównaniu do osób wymagających opieki osób trzecich w codziennym życiu (odpowiednio 10,9 i 8,6 g/dl). Udowodniono, że anemia jest niekorzystna i zwiększa ryzyko gorszego wyniku neurologicznego. Nie jest znane graniczne stężenie hemoglobiny jako wskazania do przetoczeń preparatów krwiopochodnych i, jak się okazuje, jest to broń obosieczna, ponieważ transfuzje są związane z powikłaniami.

Festic [36] ocenił retrospektywnie 318 pacjentów z krwawieniem podpajęczynówkowym. U tych, którym podawano koncentraty krwinek czerwonych, śmiertelność była trzy razy większa. Czynniki prognostycznymi dla przetoczeń preparatów krwiopochodnych były wysoka punktacja w skali Fishera i WFNS, klipowanie chirurgiczne i skurcz naczyniowy.

#### ► Hipertensja

Wydaje się, że jedynym skutecznym elementem terapii potrójnego H jest hipertensja. W przeglądzie systematycznym [37] porównano 11 badań oceniających wpływ hipertensji, hemodylucji i hiperwolemii stoso-

wanych profilaktycznie lub terapeutycznie na zwiększenie mózgowego przepływu krwi. Zaobserwowano znaczący jego wzrost tylko w przypadku niekontrolowanych badań przy zastosowaniu hipertensji.

Nie jest znana wartość ciśnienia tętniczego ani rodzaj leków, które zapewnią najlepsze rokowanie neurologiczne u pacjentów z krwawieniem podpajęczynówkowym. Hipertensja jest rekomendowana w chwili pojawienia się objawów późnego niedokrwienia mózgu [7,37].

#### ■ Nimodypina

Nimodypina jest jedynym skutecznym lekiem w zapobieganiu późnym zmianom niedokrwinnym i zawałowym mózgu. W przeglądzie Cochrane, obejmującym 16 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych i 3360 pacjentów, udowodniono, że doustna nimodypina redukuje ryzyko niedokrwienia mózgu po SAH i polepsza rokowanie, a jej dożylna podawanie nie może być zalecone w oparciu o uwzględnione dane [38].

W 2012 r. Soppi [39] u 171 pacjentów w prospektywnym randomizowanym badaniu klinicznym, w oparciu o skalę GOS, Rankina i Karnofsky'ego, nie znalazł różnic w częstości występowania opóźnionych neurologicznych objawów ubytkowych, zmian niedokrwiniennych mózgu i wynikach leczenia po roku między pacjentami otrzymującymi nimodypinę doustną i dożylną. Aby potwierdzić skuteczność dożylną nimodypiny potrzebne jest jednak większe badanie kliniczne III fazy.

Nimodypinę należy profilaktycznie włączyć wszystkim pacjentom z krwawieniem podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka i podawać do 21. dnia po zdarzeniu [7,37].

#### ■ Magnez

Magnez blokuje kanały wapniowe typu L i N, hamuje napływ wapnia zależnego od pobudzenia receptorów NMDA, wywiera efekt wazodylatacyjny, zwiększa plastyczność erytrocytów, ułatwiając przepływ przez zwężone naczynia, zmniejsza odpowiedź zapalną [40].

Hipomagnezemia występuje u 38% pacjentów a jej stopień koreluje z gorszym rokowaniem neurologicznym.

Pomimo obiecujących doniesień wstępnych, w ostatniej metaanalizie [41], uzupełnionej o badanie MASH-2 [42], nie można potwierdzić zmniejszenia ryzyka opóźnionych zmian niedokrwiniennych i polep-

szenia wyników leczenia krwawienia podpajęczynówkowego po zastosowaniu siarczanu magnezu.

Protokoły postępowania bardzo często sprowadzały się do utrzymywania magnezemii powyżej normy przy zastosowaniu wlewu stałego. Najczęstszymi powikłaniami były: hipokalcemia, hipotensja i bradykardia.

Zaleca się monitorowanie i korekcję hipomagnezemii [37].

#### ▪ Statyny

Statyny, oprócz efektu zmniejszającego syntezę cholesterolu, mają też efekt pleiotropowy, przeciwzapalny - przez zmianę ekspresji cytokin, stabilizujący płytkę miażdżycową. Zmniejszają ekscytotoksyczność regulowaną glutaminianem oraz produkcję wolnych rodników, zwiększają syntezę tlenu azotu w śródbłonku.

W metaanalizie oceniającej 6 randomizowanych badań i łącznie 309 pacjentów wykazano mniejszą ilość opóźnionych zmian niedokrwiennych mózgu u chorych otrzymujących statyny, z małą liczbą powikłań obejmującą tylko przejściowy wzrost aminotransferaz. Nie można wykluczyć, że statyny są korzystne [43]. W chwili obecnej prowadzone jest badanie STASH - duże randomizowane badanie kliniczne III fazy, które odpowie na więcej pytań dotyczących stosowania statyn w krwawieniu podpajęczynówkowym.

Wszystkie osoby, które otrzymywały statyny przed chorobą, powinny mieć kontynuowaną terapię, u pozostałych można ich włączenie rozważyć [7,37].

#### ▪ Dotętnnicze leki rozszerzające naczynia

Papaweryna była pierwszym lekiem wykorzystywanym do odwrócenia skurczu naczyniowego. Działa poprzez cAMP i cGMP w mięśniach gładkich, okres półtrwania wynosi 2h, w związku z tym powoduje tylko przejściowe zwiększenie przepływu mózgowego. Z drugiej strony jest neurotoksyczna, może powodować drgawki, zwiększać ciśnienie wewnątrzczaszkowe i powodować przejściowe ogniskowe neurologiczne objawy ubytkowe [44].

Werapamil blokuje bramkowane napięciem kanały wapniowe typu L w mięśniach gładkich tętnic, okres półtrwania wynosi 7 h. Przeprowadzone badania retrospektywne wykazują poprawę kliniczną u około jednej trzeciej chorych [44].

Stosuje się też nikardypinę - dihydropirydynowego antagonistę wapnia, selektywnie rozszerzającego naczynia tętnicze, w trakcie badań znajduje się też Milrinon i Fasudil.

#### ▪ Angioplastyka balonowa

Mechanizm działania polega na rozerwaniu i dysfunkcji mięśni gładkich, połączeń między komórkami śródbłonka i błoną podstawną [45]. Technika, po raz pierwszy zastosowana w 1984 r. przez Zubkova i wsp., cechuje się skutecznością w zwiększaniu przepływu mózgowego i poprawie klinicznej u 60-100% pacjentów [46]. Średnica zaopatrywanego naczynia musi wynosić przynajmniej 2 mm. Najczęstszym powikłaniem są zmiany zakrzepowo-zatorowe, nawrót wazospazmu, istnieją doniesienia o opóźnionej stenozie i o rozerwaniu naczynia.

Przeprowadzono badania kiedy najkorzystniej jest zastosować angioplastykę. Postępowanie profilaktyczne nie wykazało lepszych wyników leczenia w oparciu o skalę GOS (Glasgow Outcome Scale), jedynie trend w stronę zmniejszenia częstości skurczu naczyniowego a 4% pacjentów zmarło z powodu rozerwania naczynia i nie jest ono zalecane. [46].

Miejsce angioplastyki balonowej w terapii opóźnionych niedokrwień mózgowych, podobnie jak dotętnnicze podawanie leków rozszerzających naczynia, plasuje się jako terapia ratunkowa, kiedy postępowanie medyczne (nimodipina, hipertensja) nie przynosi rezultatów [47].

#### ▪ Inne

##### Inhibitory receptora endoteliny-1

Clazosentan, oceniany w badaniach CONSCIOUS 1 i 2, wykazał 66% skuteczność w odwracaniu wazospazmu, nie miał jednak żadnego wpływu na śmiertelność, opóźnione zmiany niedokrwienne i wyniki leczenia, wykazując komplikacje pod postacią anemii, hipotensji i powikłań płucnych [19,48,49].

Trwają badania nad Fasudilem, drenażem lędźwiowym (badania LUMAS i EARLYDRAIN), albuminami (badanie ALISAH), drenażem zbiorników podstawy z podawaniem trombolityków, korową depresją (grupa COSBID, badanie DISCHARGE), dantrolenem, erytropoetyną, sildenafilem.

#### Ośrodki leczące i system opieki

Wytyczne amerykańskich towarzystw [7] zalecają szybkie przekazanie chorych do ośrodków, które leczą > 35 pacjentów/rok, gdzie współpracują ze sobą doświadczeni neurochirurdzy, radiolodzy interwencyjni oraz intensywiści. Udowodniono, że skuteczność leczenia jest lepsza w tak zorganizowanych ośrodkach niż w szpitalach leczących < 10 chorych z SAH/rok [50].

## Podsumowanie części drugiej

W zapobieganiu najgroźniejszemu wczesnemu powikłaniu w postaci ponownego krwawienia najważniejsze jest wczesne zaopatrzenie tętniaka, z utrzymaniem skurczowego ciśnienia tętniczego < 160 mmHg i rozważeniem leków antyfibrynolitycznych od momentu diagnozy do 2 h przed klipsowaniem lub embolizacją tętniaka, zwłaszcza jeżeli transfer pacjenta do ośrodka wykonującego wyżej wymienione procedury jest długi. Wybór metody zależy od morfologii, wielkości i lokalizacji tętniaka, stanu pacjenta oraz współpracy specjalistów.

Zaleca się rutynowe stosowanie nimodipiny celem zapobiegania opóźnionym objawom niedokrwiennym, przy czym nadrzędne jest utrzymanie ciśnienia perfuzji mózgowej. W przypadku pojawienia się nowych objawów neurologicznych lub zaburzeń świadomości należy indukować hipertensję. Przydatne do oceny skurczu naczyniowego jest badanie TCD (Doppler transkranialny). Przy braku efektu można rozważyć angioplastykę balonową lub dotętnicze podawanie

leków rozszerzających naczynia. Należy leczyć hipomagnezemię, u pacjentów, którzy zażywali statyny przed zdarzeniem trzeba je kontynuować, u pozostałych można rozważyć ich włączenie.

Poniższa tabela (tabela I) ilustruje schematycznie najważniejsze kroki postępowania z chorym z pękniętym tętniakiem tętnic mózgowych, w oparciu o aktualne wytyczne i badania.

### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Agata Gradys

Oddział Kliniczny Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu

Szpital Kliniczny im. Heliodora Świącickiego

Uniwersytet Medyczny

im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Przybyszewskiego 49; 60-355Poznań

☎ (+48 61) 86913 57

✉ agatagradys@interia.pl

Tabela I. Postępowanie w krwawieniu podpajęczynówkowym

Table I. Management of subarachnoid hemorrhage

Problem	Wskazówki kliniczne	Szczegóły postępowania
Ocena drożności dróg oddechowych	Czy wskazana jest intubacja?	
Ocena oddychania	Czy chory wymaga tlenoterapii biernej, wentylacji mechanicznej?	Zalecane jest prowadzenie <b>wentylacji protekcyjnej</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• objętość oddechowca 6 ml/kg masy ciała, częstości oddychania &lt; 30/minutę</li> <li>• ciśnienie w drogach oddechowych &lt; 30 cm H<sub>2</sub>O</li> <li>• dostosowaniem FiO<sub>2</sub> względem PEEP zgodnie z wytycznymi ARDSNetwork</li> </ul> Sugeruje się utrzymanie <b>normokapni</b> , w dolnych granicach przy obrzęku mózgu.
Ocena krążenia	Monitorowanie <b>ciśnienia tętniczego</b> najlepiej ciągłą metodą inwazyjną.	Utrzymanie ciśnienia <b>skurczowego &lt; 160 mmHg, ale średniego &gt; 90 mmHg</b> przed zaopatrzeniem tętniaka.
	Wykonanie wyjściowego <b>EKG</b> Oznaczyć <b>troponiny</b> i wykonać <b>ECHO</b> serca, gdy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipotensja,</li> <li>• obrzęk płuc,</li> <li>• zmiany niedokrwienne w EKG,</li> <li>• WFNS &gt; 3.</li> </ul>	W przypadku potwierdzenia się kardiomiopatii stresowej zaleca się monitorowanie hemodynamiczne z oceną rzutu serca celem uzyskania: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>normowolemii</b> (adekwatna płynoterapia),</li> <li>• <b>poprawy rzutu serca</b> (do wyboru: Dobutamina, Milrinon, Levonor),</li> <li>• rozważyć kontrapulsację wewnątrzortną.</li> </ul>
Ocena neurologiczna	Oceń przy przyjęciu pacjenta w skali Huntta Hessa, WFNS i Fishera.	Ocena rokownicza

ZAOPATRZENIE PEKNIĘTEGO TĘTNIAKA	<b>W ciągu 24 h</b> , sposób zaopatrzenia uzgodniony między neurochirurgiem i radiologiem inwazyjnym.	Jeżeli nie jest możliwe zaopatrzenie tętniaka, w tym czasie leki <b>antyfibrynolityczne</b> (max do 72 h). <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie neurochirurgiczne - raczej polecane przy tętniakach przedniej części koła tętniczego, tętnicy środkowej mózgu przy obecnym krwiaku śródmózgowym.</li> <li>Leczenie wewnątrznaczyniowe - w tętniakach tętnicy podstawnej, u osób, starszych i w gorszym stanie klinicznym (WFNS IV i V).</li> </ul>	
Hiponatremia	Czy jest to SIADH, zespół nieadekwatnego wydzielania ADH charakteryzujący się małą ilością hipertonicznego moczu z hiponatremią euwolemiczną?	Sposobem postępowania jest <b>restrykcja płynowa</b> sterowana oceną diurezy i parametrów hemodynamicznych. Płynem z wyboru jest izotoniczna <b>sól</b> .	
	CSWS, mózgowy zespół utraty soli z nasiloną diurezą i natriurezą?	Płynoterapia za pomocą <b>soli izotonicznej</b> , gdy Na < 125 mmol/l - <b>soli hipertonicznej</b> . Można zastosować <b>fludrokortyzon</b> .	
	Hiponatremia może też być spowodowana wlewem glukozy, mannitolu i furosemidu.		
Hipomagnezemia	Regularne pomiary magnezemii.	Uzupełnianie niedoborów <b>magnezu</b> .	
Glikemia	Regularne pomiary.	Intensywna insulinoterapia, utrzymanie poziomu glukozy < 180 mg/dl, unikanie hipoglikemii.	
Profilaktyka zakrzepicy żył głębokich	Przy istnieniu czynników ryzyka. Po zaopatrzeniu tętniaka.	Metody mechaniczne (pończochy uciskowe, urządzenia pneumatyczne). Heparyny drobnocząsteczkowe, nie zaleca się enoksaparyny.	
Profilaktyka wrzodów stresowych żołądka	Gdy istnieją czynniki ryzyka, takie jak: wentylacja mechaniczna, zaburzenia krzepnięcia, oparzenie, uraz czaszkowo-mózgowy, sepsa, niewydolność nerek, towarzyszący uraz lub oparzenie.	Jednakowo skuteczne są zarówno leki blokujące receptor histaminowy H <sub>2</sub> , jak i inhibitory pompy protonowej.	
Temperatura ciała	Utrzymanie <b>normotermii</b> .	Poszukiwanie i leczenie zakażeń. Leczenie objawowe obejmuje leki przeciwgorączkowe, ochładzanie zewnętrzne, zimne płyny dożyłne.	
Skurcz naczyniowy Opóźnione niedokrwienie mózgu	Codzienna ocena neurologiczna. Jeżeli pacjent sedowany, wentylowany mechanicznie - wskazane jest regularne wykonywanie Dopplera transkranialnego.	Zapobieganie – włączenie <b>nimodipiny</b> , jeżeli to możliwe doustnie, do 21. doby, u każdego pacjenta, chyba że występuje hipotensja. U pacjentów zażywających wcześniej <b>statynę</b> - kontynuować, u pozostałych można rozważyć jej włączenie. Przy objawach wazospazmu: <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Hipertensja</b> - ciśnienie skurczowe &gt; 160 mmHg przy zaopatrzonym tętniaku/tętniakach.</li> </ul> Jeżeli nieskuteczna: <ul style="list-style-type: none"> <li>angioplastyka balonowa;</li> <li>werapamil lub nikardypina dotętniczo.</li> </ul>	
Podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe (ICP)	Jeżeli występuje wodogłowie należy wykonać drenaż komorowy z pomiarem ICP. W przypadku dużego obrzęku mózgu, krwiogłowia zaleca się monitorowanie ICP czujnikiem nadtwardówkowym, podtwardówkowym lub śródmiąższowym.	Leczenie I rzutu: <ul style="list-style-type: none"> <li>uniesienie głowy</li> <li>propofol</li> <li>normotermia</li> <li>prężność CO<sub>2</sub> około 35 mmHg</li> <li>mannitol, sól hipertoniczna</li> <li>drenaż płynu mózgowo-rdzeniowego</li> </ul>	Leczenie II rzutu <ul style="list-style-type: none"> <li>barbiturany</li> <li>hipotermia</li> <li>kraniektomia dekompresyjna</li> </ul>



## Piśmiennictwo

1. Okhuma H. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke* 2001;32(5):1176-80.
2. Roos YB, Rinkel GJ, Vermeulen M, Algra A, van Gijn J. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD001245.
3. Hui FK, Schuette AJ, Lieber M, Spiotta AM, Moskowitz SI, Barrow DL, et al.  $\epsilon$ -Aminocaproic acid in angiographically negative subarachnoid hemorrhage patients is safe: a retrospective review of 83 consecutive patients. *Neurosurgery* 2012;70(3):702-5; discussion 705-6.
4. Starke RM, Kim GH, Fernandez A, Komotar RJ, Hickman ZL, Otten ML, et al. Impact of a protocol for acute antifibrinolytic therapy on aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2008;39(9):2617-21.
5. 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(4):771-8.
6. Starke RM, Connolly ES Jr. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2011;15(2):241-6.
7. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2012;43(6):1711-37.
8. Raja PV, Huang J, Germanwala AV, Gailloud P, Murphy KP, Tamargo RJ. Microsurgical clipping and endovascular coiling of intracranial aneurysms: a critical review of the literature. *Neurosurgery* 2008;62(6):1187-203.
9. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002;360(9342):1267-74.
10. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al. 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(9488):809-17.
11. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, et al. 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(5):427-33.
12. Dorhout Mees SM, Kerr RS, Rinkel GJ, Algra A, Molyneux AJ. Occurrence and impact of delayed cerebral ischemia after coiling and after clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *J Neurol* 2012;259(4):679-83.
13. Vergouwen MDI, Ilodigwe D, Macdonald RL. Cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage contributes to poor outcome by vasospasm-dependent and -independent effects. *Stroke* 2011;42:924-9.
14. Macdonald RL, Weir BKA. A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke* 1991;22:971-82.
15. Alaraj A, Charbel FT, Amin-Hanjani S. Perioperative measures for treatment and prevention of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2009;31(6):651-9.
16. Minhas PS, Menon DK, Smielewski P, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, Clark JC, et al. Positron emission tomographic cerebral perfusion disturbances and transcranial Doppler findings among patients with neurological deterioration after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2003;52:1017-24.
17. Petruk KC, West M, Mohr G, Weir BK, Benoit BG, Gentili F, et al. Nimodipine treatment in poor grade aneurysm patients. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial. *J Neurosurg* 1988;68:505-17.
18. Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurology* 1998;50:876-83.
19. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, et al. 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;39:3015-21.
20. Polin RS, Coenen VA, Hansen CA, Shin P, Baskaya MK, Nanda A, et al. Efficacy of transluminal angioplasty for the management of symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2000;92:284-90.
21. Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, Westbrook J, Pattinson KT. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *Br J Anaesth* 2012;109(3):315-29.
22. Norne H, Magnaes B. Intracranial pressure in patients with ruptured saccular aneurysm. *J Neurosurg* 1972;36(5):537-8.
23. Schmieder K, Möller F, Engelhardt M, Scholz M, Schregel W, Christmann A, et al. Dynamic cerebral autoregulation in patients with ruptured and unruptured aneurysms after induction of general anesthesia. *Zentralbl Neurochir* 2006;67(2):81-7.
24. Sercombe R. Cerebrovascular Inflammation Following Subarachnoid Hemorrhage. *Jpn J Pharmacol* 2002;88:227-49.
25. Ayer RE, Zhang JH. Oxidative stress in subarachnoid haemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm. *Acta Neurochir Suppl* 2008;104:33-41.
26. Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf R, Strong AJ, et al. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011;31(1):17.

27. Suzuki S. Cerebral microthrombosis in symptomatic cerebral vasospasm--a quantitative histological study in autopsy cases. *Neurol Med Chir* 1990;30(5):309-16.
28. Dorhout Mees SM, van den Bergh WM, Algra A, Rinkel GJ. Antiplatelet therapy for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD006184.
29. Uhl E, Lehmeberg J, Steiger HJ, Messmer K. Intraoperative detection of early microvasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage by using orthogonal polarization spectral imaging. *Neurosurgery* 2003;52:1307-14.
30. Rosenwasser RH, Delgado TE, Buchheit WA, Freed MH. Control of hypertension and prophylaxis against vasospasm in cases of subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *Neurosurgery* 1983;12:658-61.
31. Lennihan L, Mayer SA, Fink ME, Beckford A, Paik MC, Zhang H, et al. Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke* 2000;31:383-91.
32. Raabe A, Beck J, Keller M, Vatter H, Zimmermann M, Seifert V. Relative importance of hypertension compared with hypervolemia for increasing cerebral oxygenation in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2005;103:974-81.
33. Muench E, Horn P, Bauhuf C, Roth H, Philipps M, Hermann P, et al. Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2007;35:1844-51.
34. Ekelund A, Reinstrup P, Ryding E, Andersson AM, Molund T, Kristiansson KA, et al. Effects of iso- and hypervolemic hemodilution on regional cerebral blood flow and oxygen delivery for patients with vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2002;144:703-12.
35. Naidech AM, Jovanovic B, Wartenberg KE, Parra A, Ostapkovich N, Connolly ES, et al. Higher hemoglobin is associated with improved outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2007;35:2383-9.
36. Festic E, Rabinstein AA, Freeman WD, Mauricio EA, Robinson MT, Mandrekar J, et al. Blood transfusion is an important predictor of hospital mortality among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2013;18(2):209-15.
37. Diringer MN, Bleck TP, Hemphill JC III, Menon D, Shutter L, Vespa P, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care* 2011;15(2):211-40.
38. Dorhout Mees SM, Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD000277.
39. Soppi V, Karamanakos PN, Koivisto T, Kurki MI, Vanninen R, Jaaskelainen JE, et al. A randomized outcome study of enteral versus intravenous nimodipine in 171 patients after acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 2012;78(1-2):101-9.
40. Muroi C, Burkhardt JK, Hugelshofer M, Seule M, Mishima K, Keller E. Magnesium and the inflammatory response: potential pathophysiological implications in the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Magnes Res* 2012;25(2):64-71.
41. Wong GK, Boet R, Poon WS, Chan MT, Gin T, Ng SC, Zee BC. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011;15(1):R52.
42. Dorhout Mees SM, Algra A, Vandertop WP, van Kooten F, Kuijsten HA, Boiten J. Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:44-49.
43. Tseng MY. Summary of evidence on immediate statins therapy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2011;15:298-301.
44. Pierot L, Aggour M, Moret J. Vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recent advances in endovascular management. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:110-6.
45. Yamamoto Y, Smith RR, Bernanke DH. Mechanism of action of balloon angioplasty in cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 1992;30:1-5.
46. Oskouian RJ, Martin NA, Lee JH, Glenn TC, Guthrie D, Gonzalez NR, et al. Multimodal quantitation of the effects of endovascular therapy for vasospasm on cerebral blood flow, transcranial Doppler ultrasonographic velocities and cerebral artery diameters. *Neurosurgery* 2002;51:30-43.
47. Kimball MN, Velat GJ, Hoh BL. Critical care guidelines on the endovascular management of cerebral vasospasm. *Neurocrit Care* 2011;15(2):336-41.
48. Vergouwen MD, Algra A, Rinkel GJ. Endothelin receptor antagonists for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis update. *Stroke* 2012;43(10):2671-6.
49. McDonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. 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(7):618-25.
50. Cross DT 3rd, Tirschwell DL, Clark MA, Tuden D, Derdeyn CP, Moran CJ, et al. Mortality rates after subarachnoid hemorrhage: variations according to hospital case volume in 18 states. *J Neurosurg* 2003;99:810-7.