

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

**ГЕМОРАГІЧНИЙ ІНСУЛЬТ.
СПОНТАННИЙ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВИЙ 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

Зміст

Перелік скорочень	5
Вступ робочої групи	7
Синтез настанови.....	8
Вступ.....	9
Невідкладна діагностика, оцінка ВМК та визначення його причин.....	13
Догоспітальне ведення.....	13
Невідкладна допомога.....	14
Нейровізуалізація.....	17
Медикаментозне лікування ВМК.....	19
Гемостаз / антиагреганти / Профілактика тромбозу глибоких вен	19
Артеріальний тиск.....	24
Артеріальний тиск і результати лікування при ВМК	24
Результати лікування на основі зниження артеріального тиску.....	25
Стационарне лікування та профілактика вторинного ураження головного мозка	26
Загальний моніторинг	26
Сестринський догляд	26
Контроль рівня глюкози	27
Контроль температури	27
Судомні напади і протиепілептичні лікарські засоби	27
Препарати заліза	28
Хірургічні втручання	28
Моніторинг внутрішньочерепного тиску та лікування інтракраніальної гіпертензії.....	28
Внутрішньошлуночковий крововилив.....	31
Видалення інсульт-гематоми.....	32
Хірургічне лікування ВМК.....	32
Хірургічне видалення інсульт-гематом відповідно до їх локалізації	32
Мінімально інвазивні операції з видалення ВМК.....	33
Час початку хірургічного лікування.....	33
Прогнозування результатів та відмова від технологічної підтримки життєдіяльності	35
Попередження рецидивів ВМК	36
Реабілітація та одужання	38
Майбутні рішення	39
Літературні джерела, які були використані робочою групою у процесі адаптації	41
Літературні джерела ..	42

Перелік скорочень

ABM	Артеріо-венозні мальформації
АТ	Артеріальний тиск
ВМК	Внутрішньо-мозковий крововилив
ВЧТ	Внутрішньочерепний тиск
ГПМК	Гостре порушення мозкового кровообігу
ВШК	Внутрішньошлуночковий крововилив
ЕЕГ	Електроенцефалограма
ЕКГ	Електрокардіограма
ЗОЗ	Заклад охорони здоров'я
КПК	Концентрати протромбінового комплексу
КТ	Комп'ютерна томографія
МНВ	Міжнародне нормоване відношення
МРТ	Магнітно-резонансна томографія
НД	Невідкладна допомога
ПАК	Пероральні антикоагулянти
рТАП	Рекомбінантний тканинний активатор плазміногену
САК	Субарахноїдальний крововилив
СЗП	Свіжозаморожена плазма
ТГВ	Тромбоз глибоких вен
ШВЛ	Штучна вентиляція легень
ШКГ	Шкала ком Глазго
АТАСН	Дослідження Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage
INTERACT	Дослідження INTensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial
DNR	Відмовити в реанімаційних заходах /do not resuscitate/
STICH	International Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage
NIHSS	Шкала тяжкості інсульту інститутів здоров'я (США)
rFVIIa	Рекомбінантний фактор VIIa

Вступ робочої групи

Геморагічні інсульти - найбільш руйнівний тип ГПМК і є однією із основних причин смертності та інвалідизації населення. У світі та в Україні в структурі мозкових інсультів геморагічні інсульти складають 10-30%. Це захворювання визнано однією із основних причин смертності та інвалідизації людей молодого та середнього віку, після якого впродовж 30 днів помирає від 35 до 52% пацієнтів, причому половина всіх смертей настає у перші дві доби. Основними причинами розвитку геморагічного інсульту є артеріальна гіпертензія, амілоїдна ангіопатія, артеріальні аневризми та артеріо-венозні мальформації (АВМ) головного мозку, коагулопатії, ангіїти, частіше внаслідок зловживання наркотиками та алкоголем, тривала антикоагулянтна терапія та інші.

На відміну від досягнень у лікуванні ішемічного інсульту, методологічні підходи у визначенні найбільш ефективної тактики лікування геморагічного інсульту до теперішнього часу не набули бажаної однотайності. Не викликає сумнівів доцільність раннього хірургічного лікування хворих з внутрішньо-мозковими крововиливами (ВМК) аневризматичного генезу. Тактика ведення пацієнтів з гіпертензивними ВМК в основному носить підтримуючий характер, а втручання спрямовані на обмеження подальшого ушкодження головного мозку і запобігання супутнім ускладненням. Існують різні підходи до лікування хворих з ВМК, інколи вони базуються на теоретичних уявленнях та висновках окремих вчених та мають малу доказову базу. Тому виконання рекомендацій на засадах доказової медицини, має велике значення у зниженні смертності та інвалідизації внаслідок цієї патології.

В Україні за останні роки відмічається збільшення кількості геморагічних інсультів. Співвідношення ішемічного інсульту до геморагічного складає 4:1, а в деяких регіонах країни – 3:1, в той час як у розвинутих країнах світу - 7:1. Це означає, що щороку від 22 000 до 23 000 жителів країни переносять геморагічний інсульт.

Незважаючи на значну актуальність проблеми геморагічних інсультів в Україні відсутні єдині підходи до його лікування. Як свідчать дані офіційної статистики МОЗ України, від геморагічного інсульту щороку помирає від 14 000 до 15 000 жителів країни, що на 100 тис. населення становить 29,5 – 31,2 випадків. Це означає, що майже 65% хворих на геморагічний інсульт помирає впродовж гострого періоду захворювання. Найчастіше це люди молодого та середнього віку. Високою залишається інвалідизація внаслідок геморагічного інсульту, що потребує удосконалення системи реабілітації таких хворих.

З урахуванням існуючих епідеміологічних даних проведення нейрохірургічного лікування в Україні щороку потребують від 4 до 5 тисяч хворих з ВМК і біля 4 тисяч хворих внаслідок розривів артеріальних аневризм головного мозку.

Причинами недостатньої ефективності стаціонарної терапії в Україні є пізні строки госпіталізації хворих, відсутність необхідної нейровізуалізації і лабораторної діагностики, обмежена кількість спеціалізованих неврологічних відділень інтенсивної терапії, в яких була б сформована мультидисциплінарна медична бригада.

Згідно із звітами обласних нейрохірургів у 2011 році було виконано 1273 операції видалення інсульт-гематом (післяопераційна летальність – 26,4%) і 1518 операцій хворим з аневризмами внутрішньочерепних артерій (післяопераційна летальність – 8,0%). Ця статистика свідчить про наявність суттєвого резерву можливостей надання нейрохірургічної допомоги хворим з геморагічним інсультом, а також про необхідність заходів, спрямованих на зниження рівня летальності при хірургічному лікуванні інсульт-гематом /ВМК.

Для досягнення бажаних результатів необхідна продуктивна співпраця лікарів невідкладної медичної допомоги, неврологічної і нейрохірургічної служб, а також спеціалістів інтенсивної терапії, організація доступності цілодобового інструментального

обстеження і лікування хворих за загальноприйнятими стандартами.

Надання екстреної, кваліфікованої і ефективної допомоги при ВМК можливе лише за умов своєчасної діагностики, спеціалізованого лікування у ранні терміни захворювання і активного впровадження системи профілактичних заходів.

Принципи надання медичної допомоги мають включати сучасні технології діагностики та лікування, зокрема інтенсивну терапію, хірургічні втручання, а також раціональне фармакотерапевтичне забезпечення. В сучасній медичній практиці визначитись і обрати ефективні організаційні та медичні технології неможливо без урахування втручань, ефективність яких доведена клінічними дослідженнями та представлена у наукових літературних джерелах (систематичні огляди, мета-аналізи, клінічні настанови) тощо.

У зв'язку з цим робоча група, спираючись на відповідне методичне забезпечення розробки медико-технологічних документів, здійснила пошук за визначеними інформаційними базами даних наукової інформації (за даною темою було виявлено 6 клінічних настанов), провела оцінку знайдених клінічних настанов за шкалою AGREE, здійснила аналіз отриманих даних та визначилась з прототипами наукових джерел, що були покладені в основу створення цієї адаптованої клінічної настанови, а в подальшому - уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги при геморагічному інсульті.

Синтез настанови

В основу цієї адаптованої клінічної настанови в якості прототипу обрані:

1. Клінічна настанова «Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage» (Настанова з лікування спонтанного внутрішньомозкового крововиливу). American Heart Association. American Stroke Association, 22.07.2010

2. Клінічна настанова «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» (Настанова з лікування аневризматичного субарахноїдального крововиливу). American Heart Association. American Stroke Association, 2012

Крім того при розробці цього документу були використані інші джерела наукової інформації:

- Клінічна настанова «Hyperacute stroke management. Management of subarachnoid and intracerebral hemorrhage. In: Canadian best practice recommendations for stroke care»* (Лікування гострого інсульту. Лікування субарахноїдального і внутрішньомозкового крововиливу. В: Канадські кращі практичні рекомендації для лікування інсульту). Canadian Stroke Network. Heart and Stroke Foundation of Canada, 08.12.2010

*в частині опрацювання догоспітального етапу надання медичної допомоги

- Адапована клінічна настанова, заснована на доказах «Реабілітація, профілактика і лікування ускладнень та планування виписки при ішемічному інсульті», в основі якої покладена клінічна настанова SIGN «Management of patients with stroke: Rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning. A national clinical guideline (June 2010)»

Текст оригінальної клінічної настанови залишився незмінним. Робоча група з адаптації настанови додала свої коментарі стосовно окремих важливих організаційних та клінічних питань, що розглядались у цьому документі.

Вступ

Спонтанний, нетравматичний внутрішньомозковий крововилив є однією з основних причин інвалідності та смертності в усьому світі. Не дивлячись на досягнення певних успіхів у специфічній цільовій терапії ВМК, існує недостатньо інформації про ефективність та цілі активного медикаментозного та хірургічного лікування цієї патології. Нещодавні популяційні дослідження показали, що більшість пацієнтів з невеликими ВМК піддаються лікуванню.¹ Це свідчить про те, що адекватний рівень надання медичної допомоги, ймовірно, має значні потенційні можливості та безпосередньо впливає на результати лікування ВМК, навіть до надання специфічної медичної допомоги. Дійсно, як буде показано нижче, загальна активність медичної допомоги при ВМК має прямий вплив на рівень смертності та інвалідності від цього захворювання.² Однією з цілей цієї настанови є – необхідність наголошення спеціалістам щодо важливості медичної допомоги у визначенні результатів при ВМК і забезпечення науково обґрунтованих положень для такого лікування.

Для того, щоб цей огляд був стислим і легко використовувався практикуючими лікарями, інформація про епідеміологію ВМК не наведена у настанові та може бути знайдена в інших джерелах.^{1,3,4} Крім того, у всьому світі існує багато поточних клінічних досліджень, присвячених цим захворюванням. Лікарям пропонується рекомендувати пацієнтам ознайомитися з важливими дослідженнями, які можна знайти на сайті <http://www.strokecenter.org/trials/>. Ми не будемо обговорювати дослідження, які ще не завершилися, в центрі уваги цієї настанови - наявні в даний час методи лікування. І, нарешті, нещодавно була опублікована настанова з інсульту у дитячому віці⁵, що позбавляє від необхідності повторювати тут питання ВМК у дітей.

Остання настанова з ВМК була опублікована у 2007 році,⁶ тому цей документ служить для оновлення рекомендацій, містить відмінності від попередніх рекомендацій. Робочою групою з розробки настанови було визначено клінічні питання, які вимагають перегляду. Серед них діагностика, екстрена оцінка ВМК та його причин; гемостаз, артеріальний тиск (АТ); внутрішньочерепний тиск (ВЧТ) / лихоманка / глюкоза / епілептичні напади / гідроцефалія, залізо, ВЧТ моніторинг / оксигенація тканин, видалення гематоми; внутрішньошлуночковий крововилив (ВШК), відмова від технологічної підтримки; профілактики повторних ВМК; сестринська справа, реабілітація / відновлення; подальші рішення. Кожну підкатегорію очолював автор за участю ще 1 або 2 співавторів, які вносили пропозиції. Повний пошук в MEDLINE був здійснений серед усіх англійських статей, які стосувалися лікування відповідного захворювання. Проекти резюме і рекомендації були розіслані членам робочої групи для коментарів. Спірні питання обговорювалися на нарадах, після чого розділи настанови були переглянуті і об'єднані Головою робочої групи. Коментарі були включені Головою та Заступником голови робочої групи, і весь комітет повинен був затвердити запропонований остаточний проект. Після рецензування Головою та Заступником голови були внесені правки до документу, і він знову був направлений всім членам робочої групи для коментарів і затвердження. Рекомендації відповідають методам класифікації рівня доказовості ефекту лікування і класу доказів Ради з інсульту Американської асоціації серця (таблиці 1 і 2). Всі рекомендації Класу I наведені у таблиці 3.

Таблиця 1. Застосування класифікації рекомендацій та рівнів доказовості

		Величина ефекту лікування		—————>	
		КЛАС I	КЛАС IIa	КЛАС IIb	КЛАС III
		<i>Користь >>> Ризик</i>	<i>Користь > > Ризик Необхідні додаткові дослідження з конкретними цілями</i>	<i>Користь ≥ Ризик Необхідні додаткові дослідження з загальними цілями; будуть корисними додаткові статистичні дані</i>	<i>Ризик ≥ Користь</i>
		Процедуру/ Лікування НЕОБХІДНО проводити/ здійснювати	РЕЗОННО проводити/ здійснювати процедуру/ лікування	СЛІД РОЗГЛЯНУТИ МОЖЛИВІСТЬ проведення/ здійснення процедури/ лікування	Процедуру/ Лікування НЕ проводити/ здійснювати, У ЗВ'ЯЗКУ ІЗ ВІДСТІНІСТЮ КОРИСТІ ТА МОЖЛИВОЮ ШКОДОЮ ДЛЯ ПАЦІЄНТА
Оцінка достовірності (точності) ефекту лікування	Рівень А Оцінено різні популяції*. Дані отримані з РКД або мета-аналізів	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендація щодо користі/ ефективності процедури /лікування. Обґрунтовані докази з РКД або мета-аналізів 	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендація щодо певної користі/ ефективності процедури/ лікування. Певною мірою суперечливі докази з РКД або мета-аналізів 	<ul style="list-style-type: none"> Користь/ ефективність рекомендації встановлена у меншій мірі. Дуже суперечливі докази з РКД або мета-аналізів 	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендація, що процедура/ лікування не корисне/ неефективне та може бути шкідливою (им). Обґрунтовані докази з РКД або мета-аналізів
	Рівень В Оцінено обмежені популяції*. Дані отримані з одного РКД або з нерандомізованих досліджень	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендація щодо користі/ ефективності процедури/ лікування. Докази з одного РКД або з нерандомізованих досліджень 	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендація щодо певної користі/ ефективності процедури/ лікування. Певною мірою суперечливі докази з одного РКД або з нерандомізованих досліджень 	<ul style="list-style-type: none"> Користь/ ефективність рекомендації встановлена у меншій мірі. Дуже суперечливі докази з одного РКД або з нерандомізованих досліджень 	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендація, що процедура/ лікування не корисне/ неефективне та може бути шкідливою (им). Докази з одного РКД або з нерандомізованих досліджень
	Рівень С Оцінено дуже обмежені популяції*. Тільки консенсусний висновок експертів, дослідження випадку, стандарт лікування	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендація щодо користі/ ефективності процедури/ лікування. Тільки думки експертів, дослідження випадку, стандарт лікування 	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендація щодо певної користі/ ефективності процедури/ лікування. Тільки різні думки експертів, дослідження випадку, стандарт лікування 	<ul style="list-style-type: none"> Користь/ ефективність рекомендації встановлена у меншій мірі. Тільки різні думки експертів, дослідження випадку, стандарт лікування 	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендація, що процедура/ лікування не корисне/ неефективне та може бути шкідливою (им). Тільки думки експертів, дослідження випадку, стандарт лікування
	Запропоновані фрази для написання рекомендацій†	<i>Необхідно; Рекомендується; Показано; Корисно /ефективно /сприятливо</i>	<i>Резонно; Може бути корисно/ефективно/сприятливо; Можливо рекомендоване або показане;</i>	<i>Слід розглянути можливість; Може бути резонним; Корисність/ефективність невідома/незрозуміла/непевна або чітко не встановлена</i>	<i>Не рекомендується; Не показано; Не слід; Некорисно/неефективно/ несприятливо; Може бути шкідливим</i>

*Доступні дані з клінічних випробувань або реєстрів про корисність/ ефективності в різних підгрупах, таких як стать, вік, діабет, перенесений інфаркт міокарда, серцева недостатність в анамнезі, попередній прийом аспірину. Рекомендація з рівнем доказовості В або С не означає, що рекомендація слабка. Багато важливих клінічних питань, які розглядаються в клінічних настановах не підпадають під клінічні випробування. Навіть при відсутності можливості проведення рандомізованих досліджень, може існувати чіткий клінічний консенсус, що певні тести або терапія є корисними і ефективними.

У 2003 році Координаційною Радою ACCF/АНА з Практичних настанов був розроблений перелік запропонованих фраз, які необхідно використовувати при написанні рекомендацій. Всі рекомендації настанови написані повними реченнями, які висловлюють закінчену думку, тому навіть якщо вони будуть вилучені та представлені окремо від усього документу (включаючи заголовки над рекомендаціями), рекомендації будуть повністю передавати всі наміри настанови. Передбачається, що це призведе до кращого розуміння читачами клінічної настанови і дозволить перенесення рекомендацій на індивідуальний рівень.

Таблиця 2. Визначення класів та рівнів доказовості, які використовуються в рекомендаціях Ради з Інсульту Американської асоціації серця.

Клас I	Стани, для яких існують докази та/або загальна згода (консенсус), що процедури/лікування корисні та ефективні
Клас II	Стани, для яких існують суперечливі докази та/або різні думки щодо корисності та ефективності процедури/лікування
Клас IIa	Більшість доказів або думок на користь процедури/лікування
Клас IIb	Корисність/ефективність менше підтверджена доказами або думками експертів
Клас III	Стани, для яких існують докази та/або загальна згода (консенсус), що процедури/лікування не корисні та неефективні, та в деяких випадках можуть бути шкідливими
Терапевтичні рекомендації	
Рівень доказовості A	Дані отримані з РКД або мета-аналізів
Рівень доказовості B	Дані отримані з одного РКД або нерандомізованих досліджень
Рівень доказовості C	Консенсусний висновок експертів, дослідження випадку, стандарт лікування
Діагностичні рекомендації	
Рівень доказовості A	Дані отримані з багатьох проспективних когортних досліджень з використанням визначеного стандарту і застосуванням сліпого методу оцінки.
Рівень доказовості B	Дані отримані з одного дослідження рівня A або одного чи більше досліджень «випадок-контроль», або досліджень з використанням визначеного стандарту без застосування сліпого методу оцінки.
Рівень доказовості C	Консенсусний висновок експертів

Таблиця 3. Рекомендації Класу I

	Рекомендації	Клас/рівень доказовості
--	--------------	-------------------------

Невідкладна діагностика, оцінка ВМК та визначення його причин	Негайна нейровізуалізація за допомогою КТ або МРТ рекомендується для диференціації ішемічного інсульту від ВМК. (Без змін в порівнянні з попередньою настановою)	Клас I, Рівень А
Медикаментозне лікування	Пацієнти з тяжким дефіцитом фактору згортання крові або тяжкою тромбоцитопенією повинні отримувати відповідну терапію фактором згортання крові або тромбоцитами, відповідно. (Нова рекомендація)	Клас I, Рівень С
Гемостаз/антитромбоцитарні лікарські засоби /профілактика ТГВ	Пацієнтам з ВМК, у яких МНВ підвищується в зв'язку з прийомом пероральних антикоагулянтів слід відмінити прийом варфарину, призначити внутрішньовенне введення вітаміну К для заміни вітамін К-залежних факторів та корекції МНВ. (Переглянуто з попередньої настанови)	Клас I, Рівень С
	Для профілактики венозної тромбоемболії у пацієнтів з ВМК слід застосовувати переривчасту пневматичну компресію у доповнення до еластичних панчо. (Без змін)	Клас I, Рівень В
Стаціонарне лікування та профілактика вторинного ураження головного мозку		
Загальний моніторинг	Початковий моніторинг і ведення пацієнтів з ВМК повинні проходити у відділенні інтенсивної терапії, бажано з оцінкою лікарем-неврологом та медсестрою відділення інтенсивної терапії. (Без змін в порівнянні з попереднім керівництвом)	Клас I, Рівень В
Контроль рівня глюкози	Необхідно проводити контроль рівня глюкози та рекомендовано дотримуватися нормоглікемії	Клас I, Рівень С

Напади та протиепілептичні лікарські засоби	Пацієнтам з клінічними нападами призначають протиепілептичні лікарські засоби. (Переглянуто з попередньої настанови)	Клас I, Рівень А
	Пацієнтам зі зміною психічного статусу, у яких при ЕЕГ були виявлені ознаки епілептичної активності, слід призначити протиепілептичні лікарські засоби	Клас I, Рівень С
Процедури/операції – видалення інсульт-гематоми	Пацієнтам з крововиливами у мозочок і відповідними неврологічними порушеннями або з компресією стовбура головного мозку та/або гідроцефалією внаслідок обструкції шлуночкової системи необхідно якомога швидше провести хірургічне видалення крововиливу. (Переглянуто з попередньої	Клас I, Рівень В

	настанови)	
Запобігання повторення (рецидиву) ВМК	Після гострого періоду ВМК, за відсутності медичних протипоказів, АТ повинен бути добре контрольованим, особливо для пацієнтів з типовим розташуванням ВМК для гіпертонічної васкулопатії. (Нова рекомендація)	Клас I, Рівень А

Невідкладна діагностика, оцінка ВМК та визначення його причин

ВМК є невідкладним медичним станом. Швидка діагностика та ретельне ведення пацієнтів з ВМК має вирішальне значення, тому що в перші кілька годин після початку ВМК часто спостерігається погіршення стану пацієнта. У більше ніж 20% випадках визначається зниження балу за шкалою ком Глазго (ШКГ) на ≥ 2 в порівнянні між догоспітальним етапом і початковою оцінкою у відділенні невідкладної допомоги (НД).⁷ Серед пацієнтів, у яких оцінка ШКГ знижується в середньому на 6 балів у порівнянні з догоспітальною, рівень смертності становить $> 75\%$. Крім того, протягом першої години після обстеження у лікарні, у 15% пацієнтів визначається зниження оцінки за ШКГ на > 2 .⁸ Ризик розвитку неврологічних ускладнень і висока частота негативних віддалених наслідків захворювання підкреслюють необхідність активного раннього лікування.

Догоспітальне ведення

Основним завданням на догоспітальному етапі є забезпечення підтримки дихання та серцевої функції і транспортування хворого в найближчий заклад охорони здоров'я, придатний для лікування хворих з гострим інсультом (див. розділ з Невідкладної допомоги нижче). Наступним завданням надання невідкладної медичної допомоги є отримання інформації про час появи симптомів (або час, коли пацієнт був в останнє у своєму звичайному стані); швидкий ретельний збір анамнезу, інформації щодо медикаментозної терапії, яку отримував пацієнт. Важливо, щоб служби швидкої медичної допомоги завчасно повідомляли відділення НД про прибуття пацієнта з ймовірним інсультом для забезпечення надання медичної допомоги відповідно до локальних протоколів медичної допомоги та консультування пацієнта відповідними спеціалістами. Було продемонстровано, що завчасне повідомлення від служби екстреної медичної допомоги, значно скорочує час, необхідний для організації проведення комп'ютерно-томографічного (КТ) дослідження у відділенні НД.

Коментар робочої групи.

Надання першої медичної або екстреної медичної допомоги пацієнтам з гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) на догоспітальному етапі в Україні здійснюється:

1. Бригадами екстреної (швидкої) медичної допомоги Центрів екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, станцій екстреної (швидкої) медичної допомоги, лікарями відділень екстреної (невідкладної) медичної допомоги багатoproфільних лікарень, які входять у систему екстреної медичної допомоги. (відповідно до статей 7, 8, 9, 10 Закону України «Про екстрену медичну допомогу» від 5 липня 2012 року № 5081-VI).

2. Бригадами пунктів невідкладної медичної допомоги для дорослого та дитячого населення (відповідно до наказу МОЗ від 29 серпня 2008 р. № 500 «Заходи щодо удосконалення надання екстреної медичної допомоги населенню в Україні»).

3. Лікарями загальної практики - сімейними лікарями (у випадках виявлення такого пацієнта на дому або на прийомі) та лікарями інших спеціальностей.

Виклик бригади екстреної (швидкої) медичної допомоги здійснюється за єдиним

телефонним номером виклику екстреної медичної допомоги 103 або за єдиним телефонним номером виклику екстреної допомоги 112 (статті 4, 8 Закону України «Про екстрену медичну допомогу»). Відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 21 листопада 2012 р. № 1119 «Про норматив прибуття бригад екстреної (швидкої) медичної допомоги на місце події» відповідно до статті 6 Закону України «Про екстрену медичну допомогу»:

прибуття бригади екстреної (швидкої) медичної допомоги на місце події становить у містах - 10 хвилин, у населених пунктах поза межами міста - 20 хвилин з моменту надходження звернення до диспетчера оперативно-диспетчерської служби центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф. Зазначені нормативи з урахуванням метеорологічних умов, сезонних особливостей, епідеміологічної ситуації та стану доріг можуть бути перевищені, але не більше ніж на 10 хвилин.

Відповідно до тверджень КН, на догоспітальному етапі допомога пацієнтам з ГПМК передбачає екстрену госпіталізацію. Як найшвидша госпіталізація від початку захворювання та екстрене проведення нейровізуалізації – основні завдання перед початком диференційованого лікування ГПМК.

Невідкладна допомога

Вкрай важливо, аби кожне відділення НД було підготовлене до лікування пацієнтів з ВМК або мало план для швидкого транспортування до центру третинної медичної допомоги.

Коментар робочої групи:

В Україні всі хворі з ГПМК підлягають терміновій госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, відділення екстреної (невідкладної) медичної допомоги (відповідно до статті 10 Закону України «Про екстрену медичну допомогу», від 5 липня 2012 року № 5081-VI, які функціонують у складі:

- багатопрофільних лікарень (згідно з наказом МОЗ України від 28 жовтня 2002 р. № 385 «Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських, провізорських посад та посад молодших спеціалістів з фармацевтичною освітою»;

- закладів охорони здоров'я інтенсивного лікування (згідно з наказом МОЗ від 5 жовтня 2011 р. № 646 «Про затвердження нормативно-правових актів Міністерства охорони здоров'я України щодо реалізації Закону України "Про порядок проведення реформування системи охорони здоров'я у Вінницькій, Дніпропетровській, Донецькій областях та місті Києві").

Такі відділення повинні бути укомплектовані персоналом з відповідною кваліфікацією та забезпечені необхідним обладнанням для надання медичної допомоги пацієнтам з ГПМК.

Вирішальними ресурсами, необхідними для лікування пацієнтів з ВМК, є неврологічне, нейрорадіологічне, нейрохірургічне обладнання, устаткування для інтенсивної терапії, а також наявність кваліфікованих лікарів і медсестер. У відділенні НД слід звертатися якомога швидше до відповідних консультативних служб і клінічна оцінка повинна бути виконана ефективно, при цьому лікарі і медсестри повинні працювати узгоджено. В Таблиці 4 представлено обов'язкові положення для збору анамнестичних даних, фізикального обстеження та діагностичних досліджень, які повинні проводитись у відділенні НД.

Таблиця 4. Інтегральні компоненти анамнезу захворювання, фізикального обстеження та та лабораторного пацієнта з ВМК у відділенні НД

	Коментарі
Анамнез захворювання	
Час появи симптомів (або час, коли пацієнт був востаннє у нормальному	

стані) Початкові симптоми і їх прогресування	
Судинні фактори ризику	Артеріальна гіпертензія, діабет, гіперхолестеринемія та тютюнопаління
Лікарські засоби	Антикоагулянти, антитромбоцитарні, протинабрякові, гіпотензивні лікарські засоби, стимулятори (у тому числі таблетки для схуднення), симпатоміметики
Нещодавно перенесена травма чи хірургічна операція	Зокрема, каротидна ендартеректомія або стентування сонних артерій, так як ВМК може бути пов'язаний з гіперперфузією після таких процедур
Деменція	Пов'язана з амілоїдним ангіопатіями
Прийом алкоголю або наркотичних речовин	Кокаїн і інші симпатоміметичні препарати, пов'язані з ВМК, стимулятори
Епілептичні напади	
Захворювання печінки	Може бути пов'язано з коагулопатією
Рак та гематологічні порушення	Може бути пов'язано з коагулопатією
Фізикальне обстеження	
Життєво важливі ознаки	Лихоманка пов'язана з раннім неврологічним погіршенням ¹⁰
	Високий початковий кров'яний тиск пов'язаний з раннім неврологічним погіршенням та збільшенням смертності ¹¹
Загальне фізичне обстеження сфокусоване на голові, серці, легенях, черевній порожнині і кінцівках	
Ретельне, але термінове (дуже швидке) неврологічне обстеження	Структурований огляд з використанням Шкали інсультів Національних інститутів здоров'я (NIHSS) необхідно проводити протягом декількох хвилин, що забезпечує визначення тяжкості стану та дозволяє донести серйозність події до тих, хто надає медичну допомогу. ШКГ також добре відома і легко обчислюється. Початкова оцінка за ШКГ є суттєвим фактором для отримання довготривалих результатів. ^{12,13} Ці шкали при необхідності можуть бути доповнені іншими.
Аналіз крові та сечі	
Загальний аналіз крові, електроліти, сечовина, азот та креатинін, та визначення рівня глюкози	Високий рівень креатиніну пов'язаний з розповсюдженням гематоми. Високий рівень глюкози у сироватці пов'язаний з розповсюдженням гематоми і гіршим результатом лікування (хоча відсутні дані, щоб

	припустити, що нормалізація рівня покращує результат) ^{11,14}
Протромбіновий час (ПТТ) або МНВ і активований частковий тромбопластиновий час	Варфарин-асоційовані крововиливи пов'язані із збільшенням обсягу гематоми, більшим ризиком її розповсюдження і підвищеної захворюваності та смертності ¹⁵⁻¹⁷
Токсикоогічний скринінг молодих та середнього віку пацієнтів для виявлення кокаїну і інших симпатоміметичних засобів, які викликають звикання (<i>Див. коментар робочої групи</i>)	Кокаїн та інші симпатоміметичні засоби пов'язані з виникненням ВМК
Аналіз сечі і тест на вагітність у жінок дітородного віку	
Інші рутинні тести	
ЕКГ	Проводиться для оцінки активної коронарної ішемії або серцевої травми, яка була отримана раніше, які можуть вказувати на погану серцеву функцію, та для отримання початкових даних у разі серцево-легеневих проблем під час госпіталізації
Рентген грудної клітки	
Нейровізуалізація	Як описано у тексті

Коментар робочої групи:

Диференційна діагностика ВМК повинна проводитися з патологічними станами, при яких можливі порушення свідомості, в тому числі і з гострими інтоксикаціями. Проведення обстеження пацієнтів з підозрою на токсичне ураження нервової системи визначається наказом МОЗ України від 03.07.2006 р. №435 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Токсикологія”».

Для пацієнтів з ВМК невідкладна медична допомога може включати нейрохірургічні втручання для евакуації гематоми, зовнішнє дренивання шлуночків головного мозку або інвазивну діагностику та лікування підвищеного ВЧТ, корекцію АТ, інтубацію трахеї і корекцію коагулопатії. Хоча багато медичних закладів мають локальні протоколи медичної допомоги (critical pathways), розроблені для лікування гострого ішемічного інсульту, лише деякі з них мають протоколи для лікування ВМК.¹⁸ Такі протоколи можуть забезпечити більш ефективно, стандартизоване та комплексне лікування пацієнтів з ВМК у критичному стані.

Нейровізуалізація

Вважається, що раптовий розвиток вогнищевих неврологічних симптомів спричиняється порушеннями мозкового кровообігу, поки не доведений інший генез їх виникнення. На основі виключно клінічної симптоматики неможливо з абсолютною точністю встановити ішемічну або геморагічну природу інсульту. Блювота, систолічний АТ > 220 мм рт.ст., сильний головний біль, кома або зниження рівня свідомості і прогресування цих симптомів протягом кількох хвилин або годин, можуть свідчити про ВМК, хоча жоден із цих симптомів не є специфічним, і тому проведення нейровізуалізаційного дослідження є обов'язковим.¹⁹ Як КТ, так магнітно-резонансна томографія (МРТ) мають достатню інформативність для

первинної оцінки інсульту. КТ вважається дуже чутливою методикою для виявлення гострого крововиливу і визнана в якості «золотого стандарту» його діагностики; МРТ режими градієнтного відлуння і T2 зважених зображень мають подібну до КТ чутливість для виявлення гострого крововиливу, а також демонструє більшу чутливість при ідентифікації раніше перенесених крововиливів.^{20,21} Проте, на практиці досить часто негайне проведення МРТ є неможливим через його тривалість, вартість, доступність виконання у відділенні НД, неможливість проведення пацієнту МРТ (наявність кардіостимулятора, збудження, клаустрофобія тощо), а також через тяжкий клінічний стан пацієнта.²²

Висока частота наростання неврологічних порушень у ранні строки після ВМК частково пов'язана з продовженням кровотечі, яка може тривати протягом декількох годин після появи симптомів захворювання. Чим менший часовий проміжок між початком ВМК і першим нейровізуалізаційним дослідженням, тим більша ймовірність того, що при наступних обстеженнях буде визначатись збільшення розмірів гематоми.^{15,23,24} У 28-38% пацієнтів, яким проводилася КТ головного мозку протягом 3 годин після початку ВМК, гематома збільшується більше ніж на одну третину при наступних дослідженнях.^{8,25} Збільшення розмірів гематоми є прогностичним фактором погіршення клінічного перебігу захворювання, підвищує ризик розвитку інвалідизуючих неврологічних порушень і рівень летальності.^{8,10,15,25} Виходячи з цього, проблема визначення пацієнтів з ризиком збільшення гематоми належить до актуальних напрямків наукових досліджень. КТ-ангіографія і КТ дослідження з контрастним підсиленням можуть виявляти пацієнтів з високим ризиком збільшення розмірів ВМК на основі наявності екстравазації контрасту в самій гематомі.²⁶⁻³⁰ МР ангіографія з венографією і КТ ангіографія з венографією мають достатню чутливість для виявлення можливих безпосередніх причин крововиливів, а саме - артеріовенозних мальформацій, пухлин, хвороби мойя-мойя і тромбозу церебральних вен.³¹⁻³³ Проведення селективної церебральної ангіографії показано при визначенні ознак патологічного ураження мозкових судин за результатами неінвазивної нейровізуалізації або при відповідних переконливих клінічних проявах захворювання. Клінічна підозра щодо вторинної причини ВМК може виникати у тих випадках, коли визначається продромальний /попереджувальний головний біль і характерна неврологічна симптоматика. При нейровізуалізації підозра на вторинний генез ВМК може виникати у наступних випадках:

- наявність субарахноїдального крововиливу,
- незвичайна форми гематоми (не округла),
- наявність набряку, який не характерний/непропорційний для гострого періоду ВМК,
- незвична локалізація крововиливу,
- наявність інших нетипових структурних змін в мозку.

Необхідно провести МРТ або КТ венографію, якщо розташування крововиливу, особливості набряку в мозковій речовині або аномальний сигнал с просвіту мозкового синусу при звичайному нейровізуалізаційному дослідженні свідчать про церебральний венозний тромбоз.

Таким чином, ВМК є невідкладним станом, який характеризується значним ризиком розвитку інвалідності і високим рівнем летальності і який вимагає негайної діагностики та активного лікування. Досить часто упродовж перших декількох годин після початку захворювання спостерігається збільшення розмірів гематоми, яке супроводжується погіршенням стану пацієнта.

Рекомендації

1. Негайна нейровізуалізація за допомогою КТ або МРТ рекомендується для диференціації ішемічного інсульту від ВМК. (Клас I; Рівень доказовості: A). (Без змін в порівнянні з попередньою настановою)

2. КТ-ангіографія і КТ з контрастним підсиленням можуть розглядатися в якості допоміжних діагностичних заходів для виявлення пацієнтів з ризиком збільшення розмірів гематоми (Клас Ів; Рівень доказовості: В), КТ-ангіографія, КТ-флебографія, КТ з контрастним підсиленням, МРТ з контрастним підсиленням, магнітно-резонансна ангіографія та магнітно резонансна флебографія можуть бути використані для визначення причини ВМК шляхом оцінки структурних змін, які включають судинні ураження та пухлини при наявності відповідної підозри за даними клінічного або радіологічної обстеження (Клас Іа; Рівень доказовості: В). (Нова рекомендація)

Коментар робочої групи

1. При підозрі на інсульт від терміновості нейровізуалізаційної діагностики залежить своєчасність визначення лікувальної тактики (медикаментозна терапія або хірургічне втручання) і призначення диференційованого лікування.

Проведення нейровізуалізації головного мозку дозволяє провести диференційну діагностику не тільки між ішемічним інсультом та ВМК, але й з іншими патологічними станами включаючи інтракраніальні геморагії, неопластичні процеси, запальні захворювання головного мозку.

При можливості виконання у ЗОЗ КТ і МРТ обстежень при підозрі на геморагічний інсульт перевагу слід надавати перевагу КТ головного мозку, як більш чутливій і специфічній методиці у виявленні крові в ранні терміни геморагії. Нейровізуалізація дозволяє точно встановити локалізацію і розміри ВМК. Для чіткої візуалізації структур задньої черепної ямки слід віддавати перевагу МРТ.

2. Застосування судинних режимів і контрастного підсилення КТ і МРТ дозволяє встановити етіологію ВМК і, при необхідності, своєчасно провести нейрохірургічне втручання, спрямоване на усунення причини повторного крововиливу (артеріальні церебральні аневризми, АВМ), усунення інтракраніальної гіпертензії та дислокації мозкових структур (внутрішньомозкова гематома, оклюзійна гідроцефалія, крововилив з каверноми, крововилив у пухлину).

Якщо при судинних ураженнях головного мозку результати нейровізуалізаційних досліджень не мають достатньої інформативності для планування і проведення нейрохірургічної операції (прямої або ендоваскулярної), **показане виконання діагностичної селективної церебральної ангіографії**. Ця діагностична маніпуляція при наявності відповідних показів може бути переведена в ендоваскулярну операцію, спрямовану на усунення причини внутрішньочерепного крововиливу.

Медикаментозне лікування ВМК

Гемостаз / антиагреганти / Профілактика тромбозу глибоких вен

Базові порушення системи згортання крові можуть бути причиною ВМК. До групи ризику входять пацієнти, які приймають пероральні антикоагулянти (ПАК), мають набутий або вроджений дефект фактору згортання і які мають якісні або кількісні порушення з боку тромбоцитів. Пацієнти, які проходять лікування ПАК, становлять 12-14% пацієнтів з ВМК,^{34,35} і зі збільшенням використання варфарину ця частка зростає.³⁶ Виявлення коагулопатії, таким чином, дає можливість цільової корекції стратегії лікування. Пацієнтам з дефіцитом певного фактору згортання крові і тромбоцитопенією призначається замісна терапія відповідним фактором або тромбоцитами.

Для пацієнтів, у яких розвинулись небезпечні для життя кровотечі, такі як внутрішньочерепний крововилив, на тлі прийому ПАК, загальною рекомендацією є якомога швидша нормалізація міжнародного нормованого відношення (МНВ).^{37,38} Препарати вітаміну К і свіжозаморожена плазма (СЗП) традиційно рекомендуються, але останнім часом в якості потенційної терапії розглядають концентрати протромбінового комплексу (КПК) та

рекомбінантний фактор VIIa (rFVIIa). Вітамін К залишається доповненням до більш швидко діючої початкової терапії при загрозливих життю та пов'язаних з ПАК крововиливах тому, що навіть якщо він вводиться внутрішньовенно, необхідно кілька годин, щоб виправити МНВ³⁹⁻⁴¹. Ефективність СЗП обмежується ризиком алергічних реакцій на переливання, ризиком інфікування, часом введення та значним об'ємом СЗП, необхідним для корекції МНВ. В одному з досліджень імовірність корекції МНВ протягом 24 годин залежала від часу, необхідного для введення СЗП, а 17% пацієнтів через 24 години лікування все ще не досягли МНВ < 1,4, що підтримує думку про недостатню ефективність СЗП для швидкої корекції коагулопатії.⁴²

КПК – це концентрати факторів плазми крові, що в основному використовуються для лікування дефіциту фактору IX. Оскільки КПК також містять не тільки IX, але й II, VII, X фактори згортання крові, вони все частіше рекомендуються при відміні варфарину. КПК мають переваги завдяки вірусній інактивації препаратів та можливості швидкого введення високі концентрації факторів згортання в невеликих об'ємах розчинів, що дозволяє швидко відновити нормальний рівень МНВ. Хоча різні препарати КПК відрізняються відносно кількістю факторів (вміст VII швидше за все, буде низьким), декілька досліджень показали, що КПК можуть швидко нормалізувати МНВ (протягом кількох хвилин) у пацієнтів, що приймають ПАК (розглянуто у⁴³⁻⁴⁵). Нерандомізовані ретроспективні огляди і невелике дослідження випадок-контроль показали більш швидке виправлення МНВ з вітаміном К і КПК, ніж з вітаміном К і СЗП, але не виявили відмінностей у клінічних результатах.⁴⁶⁻⁴⁸ В одному рандомізованому дослідженні порівняли використання КПК (Konupe) разом з СЗП та монотерапію СЗП у пацієнтів з ВМК, пов'язаним з ПАК. Виявлено, що у тих, хто отримав КПК, швидше нормалізувалося МНВ і потребувалося введення менших об'ємів СЗП. Хоча не було відмінностей в результатах терапії, ті, хто отримав тільки СЗП, мали більше побічних ефектів, в першу чергу пов'язаних з надлишком введеної рідини⁴⁹. Хоча КПК теоретично можуть підвищувати ризик тромботичних ускладнень, цей ризик є відносно низьким.⁴³ Незважаючи на відсутність великих, добре контрольованих рандомізованих досліджень, КПК все частіше рекомендуються в якості опції в настановах, які пропагують відмову від варфарину при ПАК-залежних небезпечних для життя чи внутрішньочерепних крововиливах.^{37,38,50-52} Таблиця 5 містить список деяких продуктів для заміщення факторів при відміні варфарину, які є у продажу в Сполучених Штатах.

Таблиця 5. Лікарські засоби, доступні у продажу в США для заміщення фактору згортання крові.

Продукт	Фактор	Дозування (Рекомендована консультація гематолога для конкретного дозування)	Застосування
Свіжо заморожена плазма (СЗП)	I (фібріноген), II, V, VII, IX, X, XI, XIII, антитромбін	10-15 мл/кг в ідеалі піднімає рівень факторів на 15-20%	Відміна пероральних антикоагулянтів Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром) Порушення функції печінки
Кріопреципітат	I, VIII, XIII, vWF	1-2 О/10 кг	Гіпо /а-фібриногенемія;

Продукт	Фактор	Дозування (Рекомендована консультація гематолога для конкретного дозування)	Застосування
			Недостатність фактор-специфічних продуктів при дефіциті фактору VIII або хвороба Віллебранда; Недостатність фактору XIII;
Концентрати протромбінових комплексів (КПК)	II, IX, X (невелика кількість VII)	Залежно від оцінки активності фактору IX	Недостатність фактору IX (гемофілія B)
Bebulin VH (Baxter) ♦, Profilnine SD (Grifols) ♦		I Bebulin і Profilnine є 3-факторними КПК, які мають приблизно 1/10 активності фактору VII по відношенню до активності фактору IX. Кількість факторів II і X по відношенню до IX є змінною величиною, але для Bebulin X > II > IX і Profilnine II > X ~ IX Дозування лікарські засоби при дефіциті фактору IX -1 ОД/кг підвищує активність на 1% Дозування для протидії пероральним антикоагулянтам не було чітко встановлено	Для протидії пероральним антикоагулянтам (не затверджено FDA)
NovoSeven RT (Novo Nordisk)	Рекомбінантний активований VII	Більш високий ризик тромбоемболічних ускладнень при більш високих дозах Для пацієнтів з гемофілією А чи В з інгібіторами, 90/мкг/кг кожні 2 год Для пацієнтів з дефіцитом фактору VII-, 15-30/мкг/кг кожні 4-6 год	Недостатність факторів VIII або IX з інгібіторами до факторів VIII або IX Вроджена недостатність фактору VII Не рекомендується при спонтанному ВМК або для протидії пероральним антикоагулянтам Недостатність фактору IX (гемофілія B)

Продукт	Фактор	Дозування (Рекомендована консультація гематолога для конкретного дозування)	Застосування
			Одна одиниця VeneFIX підвищується рівень сироваткового від ^ 0,83%, таким чином, 120 U/кг підвищує активність до 100%
Концентрати фактору VIII	VIII	Кожна ОД/кг фактору VIII підвищує рівень сироваткового фактору VIII на 2% (як правило, для підвищення рівня фактору VIII до 100% призначають дозу 50 ОД/кг)	Недостатність фактору VIII (гемофілія А)
Отримані з плазми			
Alphanate (Grifols)*† ♦ Humate-P (CSL-Behring)*† ♦ Koate-DVI (Bayer)* ♦ Wilate (Octapharma)*†			Wilate не призначений для лікування гемофілії А.
Імуноаффіно очищені			
Hemofil-M (Baxter) ♦ Monarc-M (Baxter) ♦ Monoclate-P (CSL-Behring) ♦			
Рекомбінантні			
Advate (Baxter) Helixate FS (CSL-Behring) ♦ Kogenate FS (Bayer) Recombinate (Baxter) Xyntha (Wyeth) ♦			
Концентрати фактору IX	IX	Кожна ОД/кг фактору IX підвищує рівень сироваткового фактору VIII на 1% (як правило, для підвищення рівня фактору VIII до 100% призначають дозу 100 ОД/кг)	Недостатність фактору IX (гемофілія В)
Отримані з плазми			
AlphaNine SD (Grifols) ♦			

Продукт	Фактор	Дозування (Рекомендована консультація гематолога для конкретного дозування)	Застосування
Mononine (Baxter) ♦			
Рекомбінантні			
BeneFix (Wyeth)			Одна одиниця BeneFix підвищує рівень сироваткового фактору на ~0,83%, тому для підвищення рівня до 100% призначають дозу 120 ОД/кг

* - також включає фактор Віллебранда, † - призначено для лікування хвороба Віллебранда (дозується за одиницями фактору ристоцетину; відношення фактору VIII до одиниці фактору ристоцетину різне для різних засобів)

Коментар робочої групи

Робочою групою позначено:

♦ - не зареєстровані в Україні торгові назви лікарських засобів (станом на 01.02.2013)

Рекомбінантний фактор VIIa (rFVIIa), який використовується для лікування хворих на гемофілію з високим титром інгібіторів або вродженою недостатністю фактору VII, заслуговує на увагу як препарат для лікування спонтанних і пов'язаних з ПАК ВМК. Хоча rFVIIa може швидко нормалізувати МНВ при ВМК, пов'язаних з прийомом ПАК,⁵³⁻⁵⁷ він не відновлює рівнів всіх вітамін К-залежних факторів і, отже, не може відновити утворення тромбіну, як і КПК.⁵⁸ У зв'язку з обмеженими даними, Американське товариство гематологів в нещодавньому науково-обґрунтованому аналізі висловлюється проти рутинного використання rFVIIa для корекції наслідків дії варфарину.⁵⁹

rFVIIa також був випробуваний у пацієнтів з ВМК, не пов'язаним з ПАК. Рандомізоване дослідження фази 2 показало, що лікування rFVIIa протягом 4 годин після початку ВМК зменшило зростання гематоми і поліпшило клінічні результати у порівнянні з плацебо, хоча і асоціювалось з підвищенням частоти тромбоемболії (7% проти 2%).⁶⁰ В подальшому, в дослідженні фази 3, в якому порівнювали плацебо з 20 мкг/кг і 80 мкг/кг rFVIIa, не було виявлено різниці в клінічних результатах, незважаючи на підтвердження спроможності обох доз обмежувати збільшення гематоми.⁶¹ Хоча в цілому серйозні тромбоемболічні побічні ефекти були подібними, вища rFVIIa (80 мкг/кг) доза асоціювалась зі значно більшою кількістю артеріальних ускладнень, порівняно з групою плацебо. Автори відзначають дисбаланс у групах лікування, зокрема більше число пацієнтів з ВШК у групі з більш високою дозою rFVIIa.⁶⁰ Залишається визначити, чи є користь від rFVIIa для конкретної підгрупи пацієнтів з ВМК, але на даний час переваги для пацієнтів з ВМК, незважаючи на те, чи проходять вони лікування з ПАК, залишаються недоведеними.

Дослідження впливу попереднього використання антитромбоцитарних засобів або дисфункції тромбоцитів на зростання гематоми при ВМК мають суперечливі результати. Використання антитромбоцитарних засобів, про яке було повідомлено, не було пов'язане зі збільшенням гематоми або клінічними результатами у контрольній групі у дослідженні ВМК із застосуванням нейропротекторів.⁶² Тим не менш, інші вважають, що дисфункція тромбоцитів, яка вимірюється у функціональних тестах тромбоцитів, може визначати збільшення гематоми і клінічні результати.^{63,64} Корисність і безпека переливання тромбоцитів або інших агентів у пацієнтів з нормальною кількістю тромбоцитів, але з

дисфункцією тромбоцитів або тих, що приймають антиагреганти, не відома.

Пацієнти з ВМК мають високий ризик тромбоемболічних захворювань.⁶⁵ Жінки і афроамериканці мають більший ризик.⁶⁵⁻⁶⁷ Переривчаста пневматична компресія в поєднанні з еластичними панчолами, як показало рандомізоване дослідження, є більш ефективною для зменшення ризику виникнення безсимптомного ТГВ після ВМК (4,7% проти 15,9%), ніж самі лише еластичні панчохи.⁶⁸ Компресійні панчохи різного ступеня щільності самі по собі неефективні в запобіганні ТГВ.⁶⁹ Менш зрозумілою є, проте, роль додавання антикоагулянтів до пневматичної компресії. Два невеликих рандомізованих дослідження не виявили відмінностей у захворюваності ТГВ і не виявили збільшення кровотечі у хворих, які отримували низькі дози гепарину підшкірного введення, розпочатого на 4-й день або на 10 день після ВМК.^{70,71} Неконтрольоване дослідження лікування, розпочатого на 2-й день, виявило зниження частоти тромбоемболічних ускладнень без зростання ризику повторної кровотечі.⁷⁰

Рекомендації

1. Пацієнти з тяжким дефіцитом фактору згортання крові або тяжкою тромбоцитопенією повинні отримувати відповідну терапію фактором згортання крові або тромбоцитами, відповідно. (Клас I; Рівень доказовості: C). (Нова рекомендація)

2. Пацієнтам з ВМК, у яких МНВ підвищене в зв'язку з прийомом пероральних антикоагулянтів слід відмінити прийом варфарину, призначити внутрішньовенне введення вітаміну К для заміщення вітамін К-залежних факторів та корекції МНВ. (Клас I; Рівень доказовості: C).

КПК не показав кращі результати в порівнянні з СЗП, але може мати менше ускладнень в порівнянні з СЗП, тому КПК слід розглядати як альтернативу СЗП (Клас IIa; Рівень доказовості: B).

rFVIIa не замінює всі фактори згортання крові, і, хоча МНВ може бути знижене, згортання може не буде відновлене *in vivo*, тому rFVIIa не рекомендується для рутинного застосування в якості єдиного засобу для протидії пероральним антикоагулянтам при ВМК. (Клас III; Рівень доказовості: C). (Переглянуто з попередньої настанови).

3. Хоча rFVIIa може обмежити ступінь поширення гематоми у пацієнтів з некоагулопатичним ВМК, існує підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень при застосуванні rFVIIa та відсутні чіткі клінічні переваги для інших пацієнтів. Таким чином rFVIIa не рекомендується невідселектованим групам пацієнтів. (Клас III; Рівень доказовості: A). (Нова рекомендація) *Необхідні подальші дослідження для визначення груп пацієнтів, які можуть отримати користь від цієї терапії, перш, ніж можуть бути зроблені рекомендації щодо її застосування.*

4. Корисність переливання тромбоцитів у пацієнтів з ВМК з історією застосування антитромбоцитарних лікарських засобів неясна та досліджується (Клас IIb; Рівень доказовості: B). (Нова рекомендація)

5. Для профілактики венозної тромбоемболії у пацієнтів з ВМК слід застосовувати переривчасту пневматичну компресію разом з еластичними панчолами. (Клас I; Рівень доказовості: B). (Без змін)

6. Після документування припинення кровотечі, може бути розглянуте підшкірне введення низьких доз низькомолекулярного гепарину або нефракціонованого гепарину для попередження венозної тромбоемболії у пацієнтів з недостатньою мобільністю через 1-4 дні з моменту виникнення крововиливу (Клас IIb; Рівень доказовості: B). (Переглянуто з попередньої настанови)

Коментар робочої групи.

Тактика лікаря за умови кровотечі під час прийому варфарину або ПАК передбачає відміну препаратів, призначення внутрішньовенного введення вітаміну К (менадіон), внутрішньовенне введення СЗП. Використання СЗП обмежено ризиком алергічних та інфекційних ускладнень, і часом, який потрібен для підготовки лікарського засобу та, іноді, значним об'ємом СЗП, необхідним для корекції МНВ. Тому, на сьогодні КПК (наприклад, Октаплекс) та рекомбінантний концентрат фактору VII-а є більш бажаними альтернативами СЗП.

Монотерапію кріопреципітатом не доцільно використовувати для реверсії варфарину, бо він не містить достатньої кількості вітамін К-залежних факторів згортання крові.

Артеріальний тиск

Артеріальний тиск і результати лікування при ВМК

Артеріальний тиск (АТ) часто, і зазвичай помітно, підвищений у пацієнтів з гострим ВМК; ці зростання АТ більші, ніж у пацієнтів з ішемічним інсультом.^{72,73} Незважаючи на те, що АТ зазвичай спонтанно падає протягом декількох днів після ВМК, високий АТ зберігається в значній частині пацієнтів.^{72,73} Потенційні патофізіологічні механізми включають стрес-активацію нейроендокринної системи (симпатичної нервової системи, ренін-ангіотензинової або глюкокортикоїдної системи) і підвищення внутрішньочерепного тиску. Гіпертензія теоретично може призводити до гідростатичного збільшення, набряк навколо гематоми і повторної кровотечі, які можуть призвести до несприятливих результатів при ВМК, хоча чіткого зв'язку між гіпертензією протягом перших декількох годин після ВМК і ризиком збільшення гематоми (або можливого обсягу гематоми) не було чітко продемонстровано.^{25,74}

Систематичний огляд⁷⁵ і недавнє велике дослідження в Китаї⁷³ показали, що систолічний АТ вище 140 мм – 150 мм рт.ст. протягом 12 годин після ВМК пов'язаний з більш ніж в два рази більшим ризиком наступної смерті або залежності. У порівнянні з ішемічним інсультом, де асоціації U- або J-форми між АТ і поганим результатом були послідовно показані,⁷⁶ тільки 1 дослідження ВМК показало незадовільні результати при дуже низьких рівнях систолічного АТ (< 140 мм рт.ст.).⁷⁷ І для ішемічного інсульту, і, можливо, для ВМК, ймовірним поясненням для такої асоціації є зворотній причинний зв'язок, при якому дуже низькі рівні АТ виникають непропорційно в більш важких випадках, відтак, хоча низький рівень АТ може бути пов'язаний з високою летальністю, він не може сам по собі бути її причиною.

Таблиця 6. Запропоновані рекомендації настанов з лікування підвищеного АТ при спонтанному ВМК

1. Якщо систолічний АТ > 200 мм рт.ст. або середній АТ > 150 мм рт.ст., слід розглядати агресивне зниження АТ з безперервною внутрішньовенною інфузією [нікардипіну] з частими моніторингами АТ кожні 5 хв.
2. Якщо систолічний АТ > 180 мм рт.ст. або середній АТ > 130 мм рт.ст. та існує ймовірність підвищеного ВЧТ слід розглядати моніторинг ВЧТ та зниження артеріального тиску з використанням періодичного або безперервного внутрішньовенного введення [нікардипіну] при збереженні церебрального перфузійного тиску > 60 мм рт.ст.
3. Якщо систолічний АТ > 180 мм рт.ст. або середній АТ становить > 130 мм рт.ст. і немає доказів підвищеного ВЧТ, слід розглядати помірне зниження артеріального тиску (наприклад, середній АТ – 110 мм рт.ст. або цільовий АТ 160/90 мм рт.ст.) з використанням переривчастої або безперервної внутрішньовенної інфузії [нікардипіну] для контролю АТ і

проводити клінічну оцінку пацієнта кожні 15 хв.

Результати лікування на основі зниження артеріального тиску

Дані спостережень хорошої якості, наведені вище, і детально розроблені дослідження з нейровізуалізації, які не можуть визначити ішемічну півтінь при ВМК,⁷⁸ послужили основою для пілотного дослідження у рамках випробування INTERACT (INTensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial), опублікованого у 2008 році.⁷⁹ INTERACT - відкрите рандомізоване контрольоване дослідження, яке було проведене на 404 переважно китайських пацієнтах, яким можливо було провести діагностичні заходи, лікування та спостереження протягом 6 годин після ВМК; 203 пацієнти були рандомізовані для лікування наявними на місцях внутрішньовенними агентами для зниження АТ для досягнення цільового низького систолічного АТ = 140 мм рт.ст. протягом 1 години і підтримання протягом принаймні наступних 24 годин; 201 пацієнт був рандомізований для підтримання більш скромного цільового систолічного АТ = 180 мм рт.ст., як це рекомендовано в ранніх настановах АНА.⁸⁰ Дослідження показало тенденцію до зменшення відносного і абсолютного зростання обсягів гематоми в залежності від вихідного рівня до 24 годин у групі інтенсивного лікування в порівнянні з контрольною групою. Крім того, не було ніякого перевищення неврологічного погіршення або інших несприятливих подій, пов'язаних з інтенсивним зниженням АТ, так само, як не було ніяких відмінностей між декількома оцінками клінічних результатів, включаючи інвалідність і якість життя між групами, хоча дослідження не було призначене для виявлення таких результатів. Дослідження є важливим доказом концепції раннього зниження АТ у пацієнтів з ВМК, але даних недостатньо, щоб вносити остаточні рекомендації. Інше дослідження, АТАСН,⁸¹ також підтверджує доцільність і безпеку раннього швидкого зниження АТ при ВМК.⁸² Це дослідження використовувало зниження АТ на основі 4 рівневої ескалації дози при внутрішньовенному введенні нікардипіну у 80 пацієнтів з ВМК.

Коментар робочої групи:

Станом на 01.01.2013 року лікарський засіб нікардипін в Україні не зареєстрований.

Таким чином, успіхи були досягнуті стосовно наших знань про механізми ВМК та безпеку раннього зниження АТ після публікації в 2007 році настанови з ВМК Американської асоціації серця. INTERACT і АТАСН в даний час представляють найкращі наявні фактичні дані, щоб допомогти визначити рішення про зниження АТ при ВМК. Хоча ці дослідження показали, що інтенсивне зниження АТ клінічно можливе і потенційно безпечне, цільове зниження АТ, тривалість терапії і питання, чи таке лікування покращує клінічні наслідки, залишаються неясними.

Рекомендації

1. До завершення клінічних випробувань щодо втручань з приводу АТ при ВМК, які відбуваються у даний момент, лікарі повинні підтримувати АТ керуючись існуючими неповними доказами ефективності. На даний момент запропоновані рекомендації, які можуть бути розглянуті для контролю АТ в різних ситуаціях, наведені в Таблиці 6 (Клас Ів; Рівень доказовості: С). (Без змін)

2. У пацієнтів з систолічним тиском від 150 до 220 мм рт.ст. різке зниження систолічного АТ до 140 мм рт.ст., ймовірно є безпечним (Клас Іа; Рівень доказовості: В). (Нова рекомендація)

Коментар робочої групи.

Підвищення АТ сприяє підвищенню ризику повторного ВМК і наростанню перифокального набряку, що погіршує результат лікування, тому рекомендованим і

безпечним при ВМК є зниження систолічного АТ до 140 мм рт.ст. У зв'язку з тим, що лікарський засіб нікардипін не зареєстрований в Україні, робоча група пропонує для зниження АТ при ВМК використовувати лікарські засоби:

Лабеталол, уранідил, есмолол, як визначено в УКПМД «Артеріальна гіпертензія», затвердженому наказом МОЗ України від 24 травня 2012 р. № 384. Еналаприл у формі розчину для ін'єкцій може бути також застосований для зниження АТ при ВМК. Нітрогліцерин та гідралазин при ВМК слід використовувати з особливою обережністю

Пацієнтам, які знаходяться на ШВЛ, у яких підвищення АТ пов'язане із збудженням, показано введення гіпнотиків (пропофолу, дексмететомедину).

Стационарне лікування та профілактика вторинного ураження головного мозку

Загальний моніторинг

Пацієнти з ВМК часто клінічно та неврологічно нестабільні, особливо протягом перших кількох днів після початку захворювання. Догляд за хворими з ВМК в спеціальному неврологічному відділенні інтенсивної терапії пов'язаний з більш низькою смертністю.⁸³ Часті перевірки життєво важливих ознак, неврологічні оцінки та безперервний моніторинг серця, у тому числі циклічно-програмований вимір периферичного АТ, електрокардіографічні телеметрії і датчики сатурації кисню повинні бути стандартними. Безперервний внутрішньоартеріальний моніторинг АТ слід розглядати у пацієнтів, які отримували внутрішньовенно вазоактивні препарати.

Сестринський догляд

Особливий догляд, який потрібен пацієнтам з ВМК у відділеннях інтенсивної терапії, може включати в себе: (1) спостереження і контроль ВЧТ, церебрального перфузійного тиску і гемодинамічних функцій; (2) виконання протоколів з лікування ВМК, артеріальної гіпертензії, пропасниці, проведення штучної вентиляції легень і контроль рівня глюкози крові, і (3) профілактику ускладнень, пов'язаних з нерухомістю, шляхом зміни положення тіла, підтримку дихання та мобілізацію в межах фізіологічної переносимості. Погоджений документ від Brain Attack Coalition щодо комплексних центрів інсульту описує це як конкретні області моніторингу та профілактики ускладнень, яких медсестри повинні бути навчені. Цей документ також рекомендує медсестрам вміти проводити оцінку неврологічних функцій, в тому числі за стандартизованими шкалами, таких як NIHSS, ШКГ і інші. У канадському дослідженні 49 лікарень, що проводять лікування пацієнтів з ВМК, визначено, що більша кількість медсестер та краще взаєморозуміння медсестри з лікарем пов'язані з більш низькою 30-денною смертністю навіть після поправки на тяжкість захворювання, супутні захворювання і характеристики лікарні.⁸⁴

Рекомендації

1. Початковий моніторинг і ведення пацієнтів з ВМК повинні проходити у відділенні інтенсивної терапії, бажано з оцінкою лікарем неврологом та медсестрою відділення інтенсивної терапії (Клас I; Рівень доказовості: B). (Без змін)

Контроль рівня глюкози

Високий рівень глюкози в крові на момент госпіталізації прогнозує підвищений ризик смертності та поганого результату у пацієнтів з і без діабету і ВМК.⁸⁵⁻⁸⁷ Рандомізоване дослідження, що показує поліпшення результатів з жорстким контролем глюкози (у діапазоні від 80 до 110 мг/дл) за допомогою введення інсуліну в основному під час інтенсивної хірургічної терапії пацієнтам,⁸⁸ призвело до збільшення використання цієї терапії. Однак, більш пізні дослідження показали збільшення частоти системної та церебральної гіпоглікемії і, можливо, навіть збільшення ризику смертності у пацієнтів, які

отримували цей режим.⁸⁹⁻⁹² В даний час оптимальне лукування гіперглікемії при ВМК та цільовий рівень глюкози вимагає уточнення. Гіпоглікемії слід уникати.

Коментар робочої групи:

В Україні рівень глюкози вимірюється у ммоль/л, референтні значення знаходяться у межах 3,33-6,11 ммоль/л.

Медсестра відділення інтенсивної терапії повинна забезпечити своєчасний забір крові для дослідження за призначенням лікаря.

Контроль температури

Лихоманка погіршує результати в експериментальних моделях захворювання мозку.^{93,94} Поширеність лихоманки після базально гангліозних і часткових ВМК висока, особливо у хворих з ВШК. У пацієнтів, що вижили в перші 72 години після госпіталізації, тривалість лихоманки пов'язана з результатом і, як здається, є незалежним прогностичним фактором у цих пацієнтів.⁹⁵ Ці дані дають підстави для здійснення інтенсивного лікування для підтримання нормотермії у пацієнтів з ВМК, однак, немає ніяких даних, що пов'язують лікування лихоманки з результатом. Крім того, лікувальна гіпотермія не була систематично досліджена у пацієнтів з ВМК.

Судомні напади і протиепілептичні лікарські засоби

Частота клінічних нападів судом протягом перших 2 тижнів після ВМК знаходиться в діапазоні від 2,7% до 17%, причому більшість відбуваються на початку або близько даного періоду.⁹⁶⁻¹⁰⁰ Дослідження безперервної електроенцефалограми (ЕЕГ) повідомили про електрокардіографічно зафіксовані судоми у 28-31% вибраної когорти пацієнтів з ВМК, незважаючи на те, що більшість отримала профілактичні протисудомні препарати.^{101,102} У великому одноцентровому дослідженні профілактичні протиепілептичні препарати дійсно значно скоротили кількість клінічних проявів нападів судом після часткового ВМК.⁹⁸ Однак, у перспективних і популяційних дослідженнях клінічні напади судом не були пов'язані з погіршенням неврологічного результату або смертністю.^{97,103,104} Клінічний вплив субклінічних судомних нападів, виявлених на ЕЕГ, також не чіткий. Нещодавній аналіз групи плацебо в дослідженні застосування нейропротекторів при ВМК показав, що, при врахуванні поправок на інші предиктори результату лікування ВМК, пацієнти, які отримували антиепілептичні препарати (у першу чергу фенітоїн) без задокументованих нападів мали значно більший ризик смерті або недієздатності протягом 90 днів.¹⁰⁵ Інше нещодавнє одноцентрове спостережне дослідження мало подібні висновки, особливо для фенітоїну.¹⁰⁶ Таким чином, тільки клінічні напади або напади, які підтверджені електрографічно, у пацієнтів зі зміною психічного статусу слід лікувати протиепілептичними препаратами. Безперервний моніторинг ЕЕГ слід розглядати для пацієнтів з ВМК з депресивним психічним станом відповідно до ступеня пошкодження головного мозку. Корисність профілактичних протисудомних препаратів залишається невизначеною.

Рекомендації

Контроль рівня глюкози

1. Необхідно проводити контроль рівня глюкози та рекомендовано дотримуватися нормоглікемії (Клас I: Рівень доказовості: C). (Нова рекомендація)

Судомні напади і протиепілептичні лікарські засоби

1. Пацієнтам з клінічними нападами судом призначають протиепілептичні лікарські засоби. (Клас I; Рівень доказовості: A). (Переглянуто з попередньої настанови)

Безперервний ЕЕГ-моніторинг, імовірно, слід призначати пацієнтам з ВМК з депресивним психічним станом пропорційно ступеню пошкодження головного мозку

(Клас ІІа; Рівень доказовості: В).

Пацієнтам зі зміною психічного статусу, у яких при ЕЕГ були виявлені ознаки епілептичної активності, слід призначити протиепілептичні лікарські засоби **(Клас І; Рівень доказовості: С).**

Протисудомні лікарські засоби не повинні призначатися з профілактичною метою. **(Клас ІІІ; Рівень доказовості: В).** (Нова рекомендація)

Препарати заліза

Системне лікування за допомогою сполук заліза з дефероксаміном покращує ВМК-індуковані зміни маркерах пошкодження ДНК, послаблює набряк головного мозку, а також покращує функціональне відновлення у щурів з ВМК.¹⁰⁷⁻¹¹¹ Декілька досліджень, які вивчали роль заліза у хворих з ВМК, повідомляють, що високі рівні феритину сироватки пов'язані з несприятливим результатом ВМК¹¹² і корелюють з об'ємом набряку навколо гематоми.^{113,114}

Обмеження непрямой токсичної дії заліза є перспективною терапевтичною метою при ВМК. Окрім утворення комплексної сполуки із залізом, дефероксамін проявляє інші нейропротекторні властивості.¹¹⁵ Він індукує транскрипцію гемоксигенази-1 і інгібує гемоглобін-опосередковану токсичність глютамата та пролил гідроксилазу (фактор, що індукує гіпоксичні зміни).¹¹⁶⁻¹¹⁹ Подальші дослідження в цій області ще підтверджуються, але жодні поточні терапевтичні рекомендації не можуть бути зроблені в даний час.

Хірургічні втручання

Моніторинг внутрішньочерепного тиску та лікування інтракраніальної гіпертензії

Хворі з ВМК часто потребують проведення моніторингу ВЧТ. Однак, на теперішній час проблемам розвитку підвищення ВЧТ і його лікуванню у хворих з ВМК присвячена обмежена кількість публікацій.^{120,121} Існують докази про наявну різницю градієнтів тиску (принаймні для деяких випадків), коли величина ВЧТ може бути підвищеною в самій гематомі і навколо неї, але не віддалено від гематоми.¹²² Оскільки підвищення ВЧТ спричиняється розвитком гідроцефалії внаслідок ВШК або мас-ефектом від внутрішньомозкової гематоми (разом з перифокальним набряком), пацієнти з гематомами малих розмірів і з невеликими ВШК, як правило, не потребують лікування спрямованого на зниження ВЧТ.

ВЧТ вимірюється за допомогою приліжкових пристроїв після імплантації спеціальних датчиків. Волоконно-оптичні технології можуть бути використані в різних типах пристроїв. Шлуночковий катетер (ШК) вводиться в бічний шлуночок і дозволяє виводити спинномозкову рідину, що зменшує ВЧТ у пацієнтів з гідроцефалією. Паренхіматозний датчик ВЧТ імплантується в паренхіму головного мозку і дозволяє контролювати ВЧТ без можливості виведення назовні спинномозкової рідини. На теперішній час немає достатньої кількості досліджень стосовно впливу лікування підвищеного ВЧТ на наслідки ВМК, що не дозволяє чітко приймати рішення про необхідність контролю й лікування при його підвищенні. Ризики, пов'язані з установкою та використанням пристроїв для моніторингу ВЧТ, включають можливість розвитку інфекційних ускладнень та внутрішньочерепного крововиливу. Загалом, ризик геморагічних або інфекційних ускладнень вважається вищим при установці шлуночкового, ніж паренхіматозного катетера, хоча ці дані отримані в дослідженнях, в яких вивчалися пацієнти з черепно-мозковою травмою або аневризматичними субарахноїдальними крововиливами, а не хворі з ВМК. У 1997 році в серії з 108 інтрапаренхімальними пристроями для моніторингу ВЧТ, рівень інфекційних ускладнень склав 2,9%, а рівень внутрішньочерепних крововиливів становив 2,1% (15,3% у пацієнтів з коагулопатією).¹²³ При прямому порівнянні ускладнень, пов'язаних з кожним типом пристрою для виміру ВЧТ, у серії досліджень в 1993-1997 роках з 536 спостережень

(274 ШК, 229 інтрапаренхімальні датчики і 33 інші пристрої) загальний рівень септичних ускладнень склав 4%, а внутрішньочерепних крововиливів - 3%.¹²⁴ Перед установкою пристрою для моніторингу ВЧТ необхідно провести оцінку стану системи згортання крові пацієнта. Попередня антиагрегантна терапія може потребувати переливання тромбоцитарної маси перед установкою датчиків для виміру ВЧТ, а використання варфарину - реверсування гіпокоагуляційного стану. Рішення про вибір ШК або паренхиматозного датчика повинно ґрунтуватись на конкретній необхідності виведення спинномозкової рідини при гідроцефалії або блокованому шлуночку з урахуванням ризиків розвитку відповідних ускладнень і того факту, що переваги контролю ВЧТ у лікуванні хворих з ВМК не доведені.

Лікування підвищеного ВЧТ повинно бути спрямоване на ліквідацію його причини, особливо при наявності гідроцефалії або мас-ефекту від гематоми. Через обмеженість даних про моніторинг ВЧТ при ВМК, принципи лікування підвищеного ВЧТ запозичені з рекомендацій з черепно-мозкової травми, в яких наголошується на необхідності підтримки церебрального перфузійного тиску на рівні 50-70 мм рт.ст., в залежності від стану церебральної ауторегуляції^{125,126} (див. Рис. 1). Пацієнти з ВМК, які перебувають у тяжкому стані (ШКГ ≤ 8 балів), мають клінічні ознаки транстенторіальної вклинення, масивний ВШК або гідроцефалію можуть бути кандидатами для моніторингу ВЧТ та лікування внутрішньочерепної гіпертензії.

В численних дослідженнях оцінювали розмір шлуночків і вплив ступеню їх розширення на наслідки ВМК.¹²⁷⁻¹³⁰ Із 902 пацієнтів, рандомізованих в Міжнародному дослідженні з хірургічного лікування внутрішньомозкових крововиливів в гострому періоді (STICH) в 377 випадках були діагностовані ВШК, які супроводжувались розвитком гідроцефалії у 208 хворих (23% від усіх хворих і 55% при ВШК).¹³¹ Наявність гідроцефалії була несприятливим прогностичним фактором щодо результатів лікування як у цьому, так і в інших дослідженнях.¹²⁷ Таким чином, гідроцефалія є важливою причиною розвитку ускладнень і летальних наслідків внаслідок ВМК,¹ що обґрунтовує доцільність проведення хірургічних втручань при лікуванні хворих з порушенням свідомості.

У дослідженнях з малою кількістю спостережень описано застосування моніторингу оксигенації мозкової тканини і церебрального мікродіаліза у пацієнтів з ВМК.^{132,133} Через невелике число пацієнтів і обмеженість отриманих даних, на теперішній час рекомендації щодо використання цих технологій не можуть бути представлені.

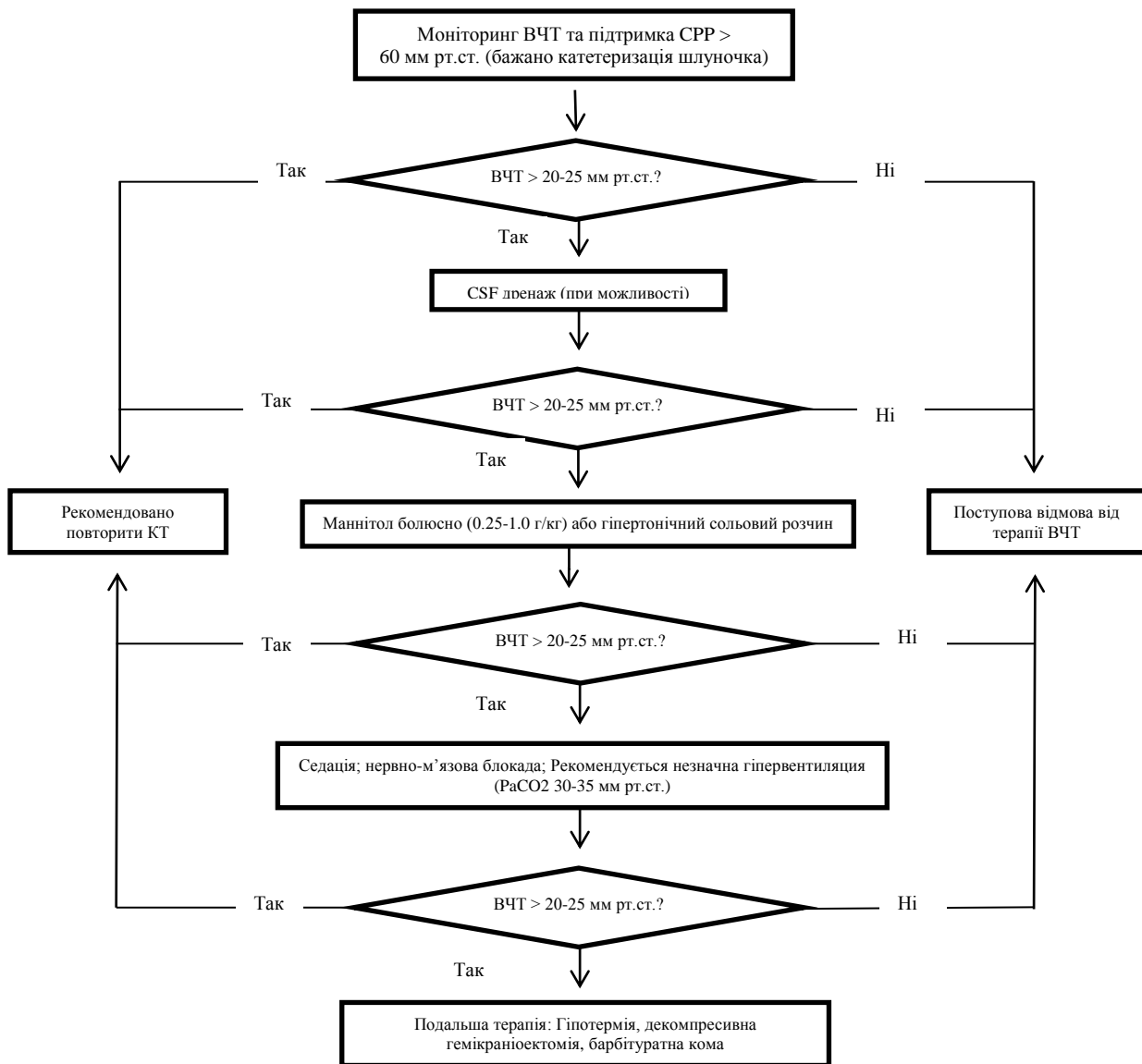


Рис. 1. Алгоритм лікування внутрішньочерепного тиску. CPP - церебральний перфузійний тиск; CSF - спинномозкова рідина. Адаптовано з Brain Trauma Foundation Head Injury Guidelines.¹²⁶ Copyright 2000, Brain Trauma Foundation

Рекомендації

1. У пацієнтів, тяжкість стану котрих за ШКГ ≤ 8 балів з клінічними ознаками тензоріальної дислокації мозку, або у пацієнтів з масивним ВШК або гідроцефалією можливо проведення моніторингу ВЧТ та лікування внутрішньочерепної гіпертензії. В залежності від стану мозкової ауторегуляції доцільно підтримувати церебральний перфузійний тиск в межах від 50 до 70 мм рт.ст. (Клас Ів; Рівень доказовості: С). (Нова рекомендація)

2. Пацієнтам з порушеннями свідомості доцільно зовнішнє дренивання шлуночкової системи для лікування гідроцефалії (Клас Іа; Рівень доказовості: В).

(Нова рекомендація)

Коментар робочої групи:

За наявності ВМК за показами необхідне проведення інвазивного моніторингу ВЧТ для лікування внутрішньочерепної гіпертензії та оцінки його ефективності. Зовнішнє дренивання шлуночкової системи запобігає загрозливим для життя пацієнтів ускладненням внаслідок розвитку ліквородинамічних порушень. Можна вважати доцільним установку шлуночкового катетера для лікування гідроцефалії не тільки пацієнтам з порушеннями свідомості, але також у тих випадках, коли визначаються ознаки ліквородинамічних порушень або при загрозі їх розвитку.

Внутрішньошлуночковий крововилив

ВШК виникає у близько 5% пацієнтів із спонтанним ВМК.¹³⁴ ВШК може бути первинним (обмеженим шлуночковою системою) або вторинним (внаслідок поширення гематоми з мозкових структур на шлуночки). Більшість ВШК мають вторинне походження і пов'язані з гіпертонічними крововиливами в базальні ганглії і таламус.^{134,135}

Не дивлячись на те, що установка ШК теоретично повинна забезпечувати виведення крові і спинномозкової рідини зі шлуночків, використання лише ШК може бути неефективним через труднощі збереження прохідності катетера і повільне видалення крові із порожнин шлуночкової системи.¹³⁶ Це останнім часом сприяло зростанню цікавості до використання тромболітичних агентів в якості доповнення до дренивання шлуночків при ВШК.

В клінічних та експериментальних дослідженнях було показано, що введення в шлуночки фібринолітиків, включаючи урокіназу, стрептокіназу і рекомбінантний тканинний активатор плазміногену (рТАП), при ВШК може знизити частоту ускладнень і рівень летальності в результаті прискорення очищення ліквору від крові і лізису згустку.¹³⁷⁻¹⁴² У нещодавньому проведеному проспективному дослідженні CLEAR-IVH була надана оцінка впливу прискореної санації лікворної системи на результати лікування ВШК у 52 пацієнтів, яким внутрішньошлуночково вводили немасковані дози рТАП. Симптомні геморагічні ускладнення розвинулись у 4% випадків, бактеріальний венстрікуліт - у 2%, а показник 30-денної смертності склав 17%.¹⁴³ Ефективність цього методу лікування вимагає подальшого підтвердження, перш ніж його використання може бути рекомендовано за межами клінічних випробувань.

За деякими даними серед альтернативних втручань для лікування ВШК розглядаються методики ендоскопічного видалення крові і венстрікулостомія,¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ для лікування гідроцефалії – венстрікулоперитонеальне шунтування¹⁴⁷ або люмбальне зовнішнє дренивання.¹⁴⁸ Але для підтримки цих методик існує мало даних.

Рекомендації

1. Внутрішньошлуночкове введення рекомбінантного тканинного активатора плазміногену при ВШК має досить низьку частоту ускладнень, ефективність та безпека цього методу лікування залишаються невизначеними і продовжують досліджуватись (Клас Ів; Рівень доказовості: В). (Нова рекомендація)

Коментар робочої групи:

Локальний тромболізис при ВШК дозволяє досягти прискореної санації ліквору від крові, знижує ризик інфекційних ускладнень при дрениванні шлуночкової системи і попереджує розвиток ліквородинамічних порушень. Але це втручання може використовуватись лише на третинному рівні допомоги і за умови отримання відповідної інформованої згоди від родини хворого (законних представників).

Видалення інсульт-гематоми

Хірургічне лікування ВМК

Прийняття рішення про доцільність хірургічного видалення інсульт-гематом і терміни його проведення залишається суперечливим. Патофізіологічні зміни, які розвиваються в пошкодженій мозковій речовині навколо крововиливу, зумовлені як підвищеним механічним тиском згустку крові, так і подальшою токсичною дією крові на прилеглі мозкові структури. Проведення хірургічних втручань у ранні терміни з метою ліквідації механічної компресії мозку і токсичної дії продуктів розпаду крові можуть обмежити пошкодження мозкової тканини, хоча при цьому може зростати ризик післяопераційних ускладнень у хворих з тривалою кровотечею. Також необхідно враховувати, що хірургічне видалення гематоми в усіх випадках, крім найбільш поверхнево розташованих вогнищ, передбачає травмування непошкоджених ділянок мозку під час оперативного доступу. До обмежень можливостей наукових досліджень, які вивчають хірургічне лікування ВМК, відносять те, що хворі молодого і середнього віку із ризиком розвитку грубої дислокації мозку при великих внутрішньомозкових гематомах навряд чи будуть допускатись до рандомізованого вибору лікувальної тактики. Рекомендації для цих пацієнтів залишаються невизначеними.

Хірургічне видалення інсульт-гематом відповідно до їх локалізації

За рідким виключенням¹⁴⁹, у рандомізовані дослідження з хірургічного лікування ВМК допускались пацієнти з мозочковими ВМК, частка яких становить від 10% до 15% випадків при даному захворюванні. Попередні версії теперішніх настанов⁶ посилалися на нерандомізовані дослідження, в яких було визначено хороші результати після оперативного видалення гематоми у пацієнтів з мозочковим ВМК величиною понад 3 см в діаметрі, зі стисненням стовбуру мозку або з гідроцефалією, у той час як аналогічні пацієнти, які лікувалися виключно медикаментозно, мали погані результати.¹⁵⁰⁻¹⁵⁵ Якщо крововилив має розмір <3 см в діаметрі і відсутні стиснення стовбуру мозку або гідроцефалія, задовільні результати лікування можуть бути досягнуті без хірургічного втручання. Незважаючи на те, що рандомізовані дослідження з видалення інсульт-гематом мозочка не проводилися, відмінності результатів більш ранніх досліджень свідчать про те, що різниця між хірургічним і медикаментозним лікуванням настільки суттєва (на користь хірургії), що проведення клінічних випробувань щодо цього виду ВМК на теперішній час недоречне. Окрім цього встановлено, що використання лише ШК замість негайної евакуації гематоми мозочка зазвичай вважається недостатнім і не рекомендується, особливо у випадках розвитку компресії цистерн задньочерепної ямки.¹⁵⁵

Дослідження STICH виявило у пацієнтів з гематомами, які розташовуються на глибині до 1 см від поверхні кори, тенденцію більш сприятливих наслідків операції протягом перших 96 годин після інсульту, проте цей висновок не досяг статистичної значущості (відношення шансів 0,69; 95% довірчий інтервал, 0,47-1,01).¹⁵⁶ Пацієнти з крововиливами середнього стану тяжкості (від 9 до 12 балів за ШКГ) також мали тенденцію до кращих результатів лікування. Оскільки переваги хірургічного лікування для пацієнтів з поверхневим ВМК не були статистично значущими після урахування численних факторів впливу, автори рекомендували додаткові клінічні дослідження для підтвердження отриманих результатів.¹⁵⁷

І навпаки, у пацієнтів цього ж дослідження STICH з ВМК на глибині понад 1 см від поверхні кори або з тяжкістю стану за ШКГ 8 балів і менше, як правило, мали гірші результати після хірургічного видалення гематоми у порівнянні з медикаментозним лікуванням. В іншому дослідженні до хірургічного або медикаментозного лікування протягом 8 годин від початку захворювання було рандомізовано 108 пацієнтів із супратенторіальними підкірковими ВМК об'ємом понад 30 мл.¹⁵⁸ Функціональний стан після лікування (відновлення неврологічних порушень або інвалідність за шкалою Glasgow Outcome Scale / Шкалою наслідків Глазго через 1 рік) був значно кращим у тих пацієнтів, яким виконували хірургічне видалення інсульт-гематоми, але не було ніякої різниці при порівнянні показника загальної виживаності

летальності в обох групах. Інші рандомізовані дослідження мали занадто малу кількість пацієнтів, щоб визначити результати лікування в окремих підгрупах за локалізацією інсульт-гематом, або включали лише пацієнтів з глибинними ВМК, або не повідомляли про результати лікування за розглянутими критеріями.¹⁵⁹⁻¹⁶¹ Проблемам хірургічного видалення інсульт-гематом, розташованих в таламусі та мосту мозку присвячена досить обмежена кількість досліджень.^{154,162,163}

Мінімально інвазивні операції з видалення ВМК

Якщо покази до хірургічного видалення внутрішньомозкових гематом суперечливі, то засоби, за допомогою яких доцільно виконувати самі операції вивчені ще менше. Різними групами дослідників були розроблені мінімально інвазивні методи видалення гематоми. Вони, як правило, передбачають застосування стереотаксичної навігації у поєднанні з локальним тромболізом кров'яних згустків або ендоскопічну аспірацією. Обидва рандомізованих дослідження по видаленню підкіркових ВМК з використанням локального тромболізу^{149,161,164} та ендоскопічної аспірації¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ з або без застосування стереотаксичної техніки вказують на більший об'єм видаленої гематоми і зниження рівня смертності у пацієнтів, яким проводилось хірургічне лікування впродовж перших 12-72 годин, але стійкого покращення функціонального результату лікування не було продемонстровано.

Час початку хірургічного лікування

Одне з ключових питань полягає в недостатній узгодженості часових рамок хірургічних втручань у гострому періоді ВМК. Клінічні дослідження показали досить широке коливання часу початку хірургічного лікування від 4 до 96 годин з часу появи симптомів до проведення операції.^{156,158,161,168} Такі відмінності у дослідженнях ускладнюють пряме порівняння та аналіз впливу часу початку хірургічного втручання на результати лікування. Ретроспективне японське дослідження з хірургічного видалення 100 підкіркових ВМК протягом перших 7 годин після появи симптомів (у 60 випадках протягом 3 годин) визначило кращі результати лікування, ніж очіувалося.¹⁶⁹ Проте, у наступних рандомізованих дослідженнях хірургічного лікування в межах перших 12 годин отримані результати не були однозначними.^{158,161,168} Підвищений ризик до рецидиву кровотечі після операції був відзначений у невеликому дослідженні з рандомізацією протягом 4 годин з моменту захворювання.¹⁷⁰

Дослідження, які рандомізували пацієнтів протягом 24 годин,¹⁷¹ 48 годин^{159,165}, 72 годин^{149,160} і 96 годин¹⁵⁶ також не виявили переконливих переваг від операції у порівнянні з медикаментозним лікуванням, за винятком кращих результатів хірургічних втручань у STICH дослідженні в підгрупі пацієнтів з поверхнево розташованими інсульт-гематомами, а також меншого рівня летальності у пацієнтів з підкірковими крововиливами, яким проводилось видалення гематом з використанням мінімально інвазивних методик протягом 12-72 годин, про що зазначено вище.

Рекомендації

1. Для більшості пацієнтів з ВМК, переваги хірургічного лікування чітко не визначені (Клас IIb; Рівень доказовості: C). (Нова рекомендація) Нижче наведені специфічні виключення з цієї рекомендації.

2. Пацієнтам з крововиливами у мозочок і відповідними неврологічними порушеннями або з компресією стовбура головного мозку та/або гідроцефалією внаслідок обструкції шлуночкової системи необхідно якомога швидше провести хірургічне видалення крововиливу. (Клас I; Рівень доказовості: B). (Переглянуто з попередньої Настанови)

Не рекомендується лікування цих пацієнтів виключно за допомогою шлуночкового дренажу без хірургічного втручання (Клас III; Рівень доказовості: C). (Нова рекомендація)

3. Пацієнтам з супратенторіальними гематомами об'ємом більше 30 мл, розташованими безпосередньо в мозку на глибині до 1 см від поверхні кори, може проводитись хірургічне втручання, спрямоване на їх видалення. (Клас ІІв; Рівень доказовості: В). (Переглянуто з попередньої Настанови)

4. Ефективність малоінвазивного видалення гематоми за допомогою методики стереотаксичної або ендоскопічної аспірації з або без використання тромболітику залишаються невизначеними і продовжують досліджуватись (Клас ІІв; Рівень доказовості: В). (Нова рекомендація)

5. Не зважаючи на теоретичну привабливість ультра-раннього видалення супратенторіальних інсульт-гематом, на даний час немає чітких доказів того, що таке втручання покращує функціональний результат лікування або зменшує ризик летальності. Дуже раннє оперативне видалення інсульт-гематоми може мати гірші наслідки лікування через підвищений ризик рецидиву крововиливу після операції (Клас ІІІ; Рівень доказовості: В). (Переглянута з попередньої настанови)

Коментар робочої групи:

1. Покази для хірургічних втручань, спрямованих на видалення інсульт-гематом, ґрунтуються на інтегрованій оцінці об'єму та локалізації крововиливу, наявності прориву крові у шлуночкову систему, тяжкості стану хворого і глибини неврологічних порушень, ступеню інтракраніальної гіпертензії і дислокації мозкових структур, а також повинні враховувати соматичний стан з наявною обтяжливою супутньою патологією.

2. Установлення шлуночкового дренажу при обструкції задньої черепної ямки інсульт-гематомою мозочка можна розглядати в якості операції вибору в ЗОЗ вторинного рівня. При відсутності можливостей виконання адекватного нейрохірургічного втручання в ургентному порядку ця операція, спрямована на попередження наслідків ліквородинамічних порушень і тензоріального вклинення, дозволяє забезпечити стабілізацію клінічного стану пацієнта і за наявності сприятливих умов у найкоротші терміни перевести його до медичної установи третинного рівня для надання спеціалізованої нейрохірургічної допомоги.

3. Не існує науково обґрунтованої доказової бази, яка б засвідчувала переваги хірургічного видалення спонтанних супратенторіальних внутрішньомозкових гематом об'ємом понад 30 мл, які розташовані на глибині більше 1 см від поверхні кори і поширюються на підкіркові структури.

4. Стереотаксична та ендоскопічна методики можуть мати переваги в якості малоінвазивних втручань для нейрохірургічного лікування супратенторіальних гематом глибинної локалізації. У ранні терміни крововиливу для зменшення щільності згустків крові може використовуватись локальне введення тромболітика для більш радикального видалення гематоми.

5. При наявності показів для проведення операції видалення супратенторіальної інсульт-гематоми прогресуванні дислокаційних порушень хірургічне втручання доцільно виконувати якнайшвидше впродовж першої доби після початку захворювання.

При виборі оптимальної лікувальної тактики щодо інсульт-гематом необхідно враховувати існуючі протипокази для проведення хірургічних втручань, які включають коматозний (менше 6 балів за ШКГ) стан пацієнта з ознаками незворотних стовбурових порушень або мозкової смерті, критичні порушення системи згортання крові, супутню хронічну соматичну патологію в стадії декомпенсації з порушеннями вітальних функцій.

Прогнозування результатів та відмова від технологічної підтримки життєдіяльності

Багато спостережень та епідеміологічних досліджень виявили цілий ряд факторів, які прогнозують результат після гострого ВМК. З цих досліджень було розроблено численні моделі прогнозування результатів смертності та функціонального результату. Особливості,

знайдені в більшості з цих моделей прогнозування включають індивідуальні характеристики пацієнта, такі як бал за ШКГ або NIHSS, вік, об'єм гематоми і розташування, наявність і кількість ВШК.^{12,172-180} Відсутня модель для прогнозування результату ВМК. Слід враховувати деякі обмеження допомоги, такі як підписаний хворим протокол «не реанімувати»/» do not resuscitate» (DNR) або відмова від деяких методів технологічної підтримки.

Більшість пацієнтів, які помирають від ВМК, помирають під час початкового гострого періоду госпіталізації в умовах припинення підтримки у зв'язку з передбачуваним поганим прогнозом захворювання.^{181,182} Про останнє свідчить ряд досліджень в якості незалежних предикторів результату, однак, саме під час початкового періоду ВМК визначають припинення медичної допомоги та інші ранні обмеження допомоги, таких як підписаний хворим протокол DNR в перший день госпіталізації.^{2, 183,184} Цілком імовірно, що існуючі моделі передбачення результату, так само як більш неформальні методи раннього прогнозування після ВМК спотворені нездатністю урахування цих обмежень допомоги. Виникло занепокоєння, що рішення лікарів обмежити допомогу в ранні терміни після ВМК ґрунтуються на самостійно складених припущеннях щодо незадовільних результатів внаслідок неточного песимістичного прогнозу і нездатності забезпечити агресивне початкове лікування у тяжкохворих пацієнтів з ВМК, у яких все-таки можливий сприятливий результат лікування.

Хоча підписаний хворим протокол DNR, за визначенням, означає, що не потрібно робити спроби реанімування пацієнта при зупинці серцево-легеневої діяльності, в практичній ситуації в ранні терміни після ВМК зазначена в протоколі DNR згода хворого не дає лікареві повноваження для непроведення активних медичних заходів.² Це означає, що активність інтенсивної терапії при ВМК, може бути критично важливою для результату лікування, незалежно від індивідуальних особливостей пацієнта.^{2, 83,185}

Хоча прогнозування в ранні терміни після ВМК може видаватися важливим для лікарів, пацієнтів та сімей, на даному етапі воно є необґрунтованим. Враховуючи цю невизначеність і можливість до самостійного складання незадовільних прогнозів лікарями, слід з великою обережністю проводити спробу точного прогнозування в ранні терміни після ВМК, особливо якщо розглядається необхідність припинення підтримки життєдіяльності згідно з протоколом DNR.¹⁸⁶ Таким чином, агресивна терапія, погоджена з настановою, рекомендується для всіх пацієнтів з ВМК в разі відсутності спеціального уточнення стосовно відкидання необхідності її проведення та пацієнтів, яким агресивна терапія непотрібна. Обмеження допомоги, таких як протокол DNR або припинення підтримки життєдіяльності не повинно бути рекомендоване лікарем впродовж перших кількох днів після ВМК.

Рекомендації

1. Бажано рекомендувати повний інтенсивний догляд в ранні терміни після початку ВМК та відстрочки нових розпоряджень про відмову реанімації принаймні до другого повного дня госпіталізації (Клас Іа; Рівень доказовості: В).

Пацієнти з уже існуючими підписаними протоколами DNR не включаються до цієї рекомендації.

Сучасні методи прогнозування для окремих пацієнтів в ранні терміни після ВМК, імовірно, спотворені неспроможністю врахувати вплив відміни підтримки і ранніх розпоряджень про відмову реанімації.

Пацієнти з раніше підписаними протоколами DNR все ж повинні отримати всі інші необхідні медичні втручання, якщо не зазначено протилежне. (Переглянута з попередньої настанови)

Коментар робочої групи:

В Україні не розроблені стандартні протоколи відмови від реанімації (DNR), тому повинні діяти рекомендації щодо повного комплексу інтенсивної терапії усіх без винятку хворих в ранні терміни після початку ВМК.

Попередження рецидивів ВМК

Популяційні дослідження людей, які пережили перший геморагічний інсульт, визначили, що частота рецидивів ВМК 2,1% до 3,7% у пацієнто-роках,^{187,188} істотно вище, ніж серед осіб, які перенесли ішемічний інсульт.

Найбільш достовірно визначений фактор ризику для повторного ВМК це дольове розташування початкового ВМК.^{187,189} Цей факт, імовірно, пов'язаний з церебральною амілоїдною ангіопатією з дольовим розташуванням і збільшеною кількістю рецидивів.^{190, 191} Крововиливи в місцях, характерних для гіпертонічної васкулопатії, таких як базальні ганглії, таламус, або стовбур мозку,¹⁹² також виникають, але не так часто. Інші чинники, пов'язані з повторними ВМК в деяких дослідженнях, включають більш старший вік,¹⁸⁸ антикоагулянтна терапія після ВМК,¹⁸⁸ попередній крововилив до ВМК,¹⁹¹ носійство гену аполіпопротеїну E e4 або e2 алелів,^{191,193} і більша кількість мікрокрововиливів на T2*-зважених МР зображеннях.¹⁹⁴

На даний час артеріальна гіпертензія є найбільш важливим фактором ризику, вплив на який має значення для профілактики рецидивів ВМК.^{195,196} Важливість контролю АТ було підтверджено даними з дослідження PROGRESS, яке доводить, що пацієнти із цереброваскулярною хворобою, рандомізовані у групу периндоприл плюс індапамід мали значно нижчий ризик першого ВМК (скоригований коефіцієнт ризику, 0,44; 95% довірчий інтервал від 0,28 до 0,69) та аналогічне, хоча і статистично незначуще, зниження рецидивів ВМК (скоригований коефіцієнт ризику, 0,37; 95% довірчий інтервал від 0,10 до 1,38)¹⁹³ Слід зазначити, що це зниження виявилось можливим і для дольового ВМК, а також для ВМК у глибоких півкулях. Хоча конкретні дані щодо оптимального АТ для зниження рецидивів ВМК немає, розумна мета АТ <140/90 (або <130/80 за наявності цукрового діабету або хронічної хвороби нирок), як це пропонується в останній доповіді Об'єднаного національного комітету з профілактики, діагностики, оцінки та лікування підвищеного АТ.¹⁹⁷

Прийом ПАК пов'язаний з гіршим результатом ВМК^{198,199} і підвищеним ризиком рецидиву,¹⁸⁸ що піднімає питання: чи користь прийому антикоагулянтів для запобігання тромбоемболії переважає ризику після першого ВМК. Для гіпотетичного 69-річного чоловіка з неклапанною фібриляцією передсердь і попередньою дольовою ВМК, модель Маркова вказує, що довгострокова антикоагулянтна терапія скорочує виживання з поправкою на якість життя через високий ризик рецидиву після дольового ВМК.²⁰⁰ Результати антикоагулянтної терапії після ВМК у глибоких півкулях були менш чіткими і варіюються в залежності від припущень про майбутній ризик тромбоемболії або ВМК. Виявлено, що вплив антиагрегантів на виникнення рецидивів ВМК та їх тяжкість істотно менший, ніж для антикоагулянтів,^{16,62,189,201} припускаючи, що антитромбоцитарне лікування може бути більш безпечною альтернативою антикоагулянтній терапії після ВМК. Нещодавно було проведене дослідження ACTIVE (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events–Aspirin), рандомізоване, подвійне сліпе дослідження повідомило про безпечність та ефективність додавання клопідогрелю в дозі 75 мг щоденно до аспірину (75-100 мг на добу) у пацієнтів з високим ризиком фібриляції передсердь та протипоказами до варфарину. Хоча попередній ВМК у пацієнта був вказаний як одна з багатьох причин включення в дослідження, автори не повідомляють частину осіб з попереднім ВМК, і тому результати дослідження не можуть безпосередньо застосовуватися для пацієнтів з попереднім ВМК. У суб'єктів, які отримували комбінацію клопідогрелю та аспірину, було відмічено абсолютне зниження ризику основних серцево-судинних подій на 0,8% на рік на противагу збільшенню випадків кровотеч на 0,7% на рік.²⁰²

Коментар робочої групи:

Аспірин – торгова назва лікарського засобу ацетилсаліцилова кислота.

Останнє дослідження SPARCL щодо профілактики інсульту з агресивним зниженням рівня холестерину показало підвищений ризик ВМК (нескориговане відношення ризиків 1,68, 95% довірчий інтервал від 1,09 до 2,59) серед пацієнтів з попереднім інсультом рандомізованих до високих доз аторвастатину.²⁰³ Залишається неясним, чи цей ефект переважає користь від статинів у зниженні ризику ішемічних серцевих та церебральних подій в пацієнтів, що вижили після ВМК. Часте вживання алкоголю (визначене як > 2 дози в день) було пов'язане з підвищеним ризиком ВМК²⁰⁴ і тому розумно уникати надмірного вживання алкоголю після ВМК. Такі поведінкові фактори, як фізичне навантаження, сексуальна активність, або стрес, не були пов'язані з ВМК,²⁰⁵ хоча надходило небагато систематичних даних з цих питань.

Рекомендації

1. У ситуаціях, коли стратифікація ризику рецидивуючих ВМК у пацієнта може вплинути на інші рішення щодо лікування, доцільно враховувати наступні фактори ризику рецидиву: лобарне розташування початкових ВМК, похилий вік, прийом антикоагулянтів, наявність алелів аполіпопротеїну E e2 або e4, і велике число мікрокрововиливів на МРТ (Клас IIa; Рівень доказовості: B). (Нова рекомендація)

2. Після гострого періоду ВМК, за відсутності медичних протипоказів, АТ повинен бути добре контрольованим, особливо для пацієнтів з типовим розташуванням ВМК для гіпертонічної васкулопатії. (Клас I; Рівень доказовості: A). (Нова рекомендація)

3. Після гострого періоду ВМК раціональний рівень цільового нормального АТ <140/90 (<130/80, у пацієнтів з діабетом або хронічною хворобою нирок) (Клас IIa; Рівень доказовості: B). (Нова рекомендація)

4. Рекомендовано уникати тривалої антикоагулянтної терапії для лікування неклапанної фібриляції передсердь після спонтанного лобарного ВМК через відносно високий ризик рецидиву (Клас IIa; Рівень доказовості: B).

Можуть бути розглянуті антикоагулянтна терапія після нелобарного ВМК та антиагрегантна терапія після всіх ВМК, зокрема, за наявності особливих показів для цих агентів (Клас IIb; Рівень доказовості: B). (Без змін)

5. Може бути корисним уникнення зловживання алкоголем (Клас IIa; Рівень доказовості: B).

Існує недостатньо даних, щоб рекомендувати обмеження застосування статинів, фізичної або сексуальної активності (Клас IIb; Рівень доказовості: C). (Нова рекомендація)

Коментар робочої групи:

Вторинна профілактика є важливою складовою у попередженні виникнення повторного ВМК. Вона включає медичний моніторинг - корекцію АТ, цукру крові, коагулопатій, факторів згортання крові, кількості тромбоцитів, а також низку медико-соціальних аспектів, таких як ліквідація шкідливих звичок, дотримання здорового способу життя та ін.

Результати епідеміологічних досліджень довели, що тютюнопаління є незалежним від віку, статі, етнічної приналежності чинником ризику інсульту і цей ризик знижується після відмови від цієї звички. За результатами епідеміологічних досліджень, хронічне зловживання алкоголем є чинником ризику виникнення усіх типів інсульту. Метааналіз обсерваційних досліджень продемонстрував, що у тих, хто зловживає алкоголем більше 5 порцій на день (більше 75 мл спирту), ризик розвитку інсульту збільшений на 69% у порівнянні з тими, хто не вживає алкоголь (F. Rincon, R.L. Sacco., 2008).

Реабілітація та одужання

Непропорційно низька процентна кількість ВМК у порівнянні з ішемічним інсультом, а також об'єднання субарахноїдального крововиливу з ВМК у багатьох дослідженнях ускладнюють аналіз відмінностей реабілітаційних моделей при ВМК та ішемічному інсульті та прогноз залишкової інвалідності та функціонування після цих захворювань. Проблемою також залишається нечутливістю багатьох з критеріїв результату лікування, які застосовуються в реабілітації, для виявлення клінічно значущих відмінностей між групами. Тим не менш, є деякі докази того, що у пацієнтів з ВМК існують більші та швидші успіхи у відновленні²⁰⁶⁻²⁰⁸ у порівнянні з пацієнтами з ішемічним інсультом.

В цілому, відновлення після ВМК відбувається швидко, в перші кілька тижнів, але може тривати протягом багатьох місяців,^{208,209} і приблизно половина всіх пацієнтів, які вижили залишаються залежними від інших у своїй повсякденній діяльності.¹⁷⁶ Тим не менше, пацієнтів розрізняють за їх швидкістю та ступенем відновлення, і немає ніяких жорстких правил щодо того, коли закінчиться відновлення. Свідомість, настрій, мотивація та соціальна підтримка впливають на відновлення, і важко відокремити внутрішнє відновлення від адаптивного. Прості прогностичні оцінки засновані на віці, обсязі та місці локалізації ВМК, рівень свідомості при госпіталізації та когнітивні порушення, які існували до ВМК, були визнані предикторами незалежності пацієнта через 90 днів.¹⁷⁶ Враховуючи, що ВМК часто розташовані в дольових ділянках і ускладнюються розширенням у шлуночкову систему головного мозку, деяким пацієнтам зі специфічними когнітивними порушеннями або затримкою відновлення, яка є невідповідною розміру пошкодження, може знадобитися спеціалізована реабілітаційна допомога.

В останні роки наданню послуг з реабілітації при інсульті приділяється велика увага. Частково це пов'язано з необхідністю адаптації реабілітаційних послуг для забезпечення оптимального відновлення у пацієнтів цієї групи і частково обумовлено фінансовим навантаженням за рахунок високої вартості медичних послуг. Враховуючи переконливі докази того, що добре організована, мультидисциплінарна стаціонарна допомога (інсультний блок) покращує виживаність, відновлення і повернення додому в порівнянні з лікуванням у звичайних неврологічних відділеннях (палатах),²¹⁰ були зроблені зусилля, щоб розширити цю модель послуги скоординованого догляду у суспільстві. Зокрема, було доведена економічна ефективність ранньої виписки зі стаціонару та домашня програма реабілітації,²¹⁰ в той же час, результати домашньої реабілітації пацієнтів зі стабільним станом мають подібну із традиційною амбулаторною реабілітацією ефективність.²¹¹ Успіх цих програм залежить від обізнаності та професійної підготовки особи, що доглядає за пацієнтом після інсульту. Тим не менш, імовірно, об'єм реабілітаційних послуг в будь-якому регіоні буде залежати від наявних ресурсів і фінансових можливостей. Ключовою частиною реабілітації повинна бути освіта пацієнтів та доглядальників щодо засобів досягнення мети реабілітації та вторинної профілактики інсульту. Реабілітаційні програми повинні враховувати та охоплювати важливі питання щодо змін в способі життя пацієнта, наданні допомоги при депресії особам, які здійснюють догляд.

Рекомендації

1. Враховуючи потенційно серйозний характер, і складну картину розвитку інвалідності, резонно забезпечити всім пацієнтам з ВМК доступ до мультидисциплінарної реабілітації (Клас ІІа; Рівень доказовості: В).

Якщо це можливо, для більшої користі реабілітації, її необхідно розпочинати якомога раніше і продовжувати в суспільстві як частину добре скоординованої (безперервної) програми прискореної виписки зі стаціонару та сприяння створенню умов для постійного відновлення в домашніх умовах. (Клас ІІа; рівень доказовості: В).

(Нова рекомендація)

Коментар робочої групи:

Для кожного пацієнта з інсультом (ішемічним чи геморагічним) повинна бути розроблена індивідуальна програма реабілітації (РІП), яка опрацьовується фахівцями мультидисциплінарної команди, враховуючи особливості клінічного стану та перебігу захворювання кожного конкретного пацієнта, встановлюючи короткотривалі та довготривалі цілі процесу відновлення. Принципи мультидисциплінарної реабілітації представлені в адаптованій клінічній настанові «Реабілітація, профілактика і лікування ускладнень та планування виписки при ішемічному інсульті» (електронний режим доступу http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120803_602.html).

Реабілітація пацієнтів після ВМК після виписки зі стаціонару (в домашніх умовах) має бути постійною, здійснюється за активною участю сімейного лікаря та сімейної медсестри, які контролюють виконання призначених пацієнтові спеціалістами реабілітаційних заходів та медикаментозного лікування, навчаючи та залучаючи до цього рідних та близьких пацієнта. Проводять моніторинг соматичного та неврологічного статусу, при необхідності коригують супутні соматичні розлади та у разі погіршення неврологічного статусу пацієнта, недостатній ефективності реабілітаційних заходів направляють його у ЗОЗ, які надають вторинну медичну допомогу.

У разі зниження мотивації, розладів психо-емоційної сфери, потреби розширення кола реабілітаційних заходів та навчання пацієнта додатковим методам самопомоги (фізичними вправами, користуванню еспандерами, тренажерами, самомасажу тощо) сімейний лікар поряд з неврологом залучає спеціалістів реабілітаційних напрямків (психолога, фізіотерапевта, рефлексотерапевта, лікаря ЛФК, логопеда, масажиста тощо).

Сімейний лікар та сімейна медсестра проводять санітарно-просвітницьку роботу, забезпечують пацієнта та членів його найближчого оточення інформацією стосовно факторів ризику ВМК та шляхів їх подолання, необхідності негайного виклику швидкої допомоги у разі гострого поглиблення неврологічного дефіциту.

Майбутні рішення

Майбутнє лікування ВМК має декілька цілей. Першочерговою метою є профілактика. Вважається, що проекти зі зниження АТ шляхом зміни способу життя і прихильності до лікування, будуть сприяти зниженню захворюваності на ВМК.²¹² Дослідження на тваринах показують багатообіцяючі результати у профілактиці церебральної амілоїдної ангіопатії.^{213,214}

Якщо ВМК все ж виникає, необхідна мобілізація зусиль для негайного лікування, як і при гострому ішемічному інсульті.²¹⁵ Сучасна розширена візуалізація може ідентифікувати пацієнтів з кровотечею, що триває, і забезпечує покращення відбору пацієнтів для тестування гемостатичних агентів²⁸. Ефективність кровоспинних засобів повинна бути чітко зваженою відповідно до потенційного ризику артеріальної та венозної тромбоемболії.

Контроль АТ теоретично може знизити швидкість росту гематоми і/або набряку головного мозку. Ранні дослідження показали, що можливе проведення рандомізованих контрольованих досліджень для перевірки безпечності та ефективності зниження АТ^{79,81}.

Існує дослідження з проблеми окисного ушкодження після ВМК. Залізо-хелатуючі агенти, такі як дефероксамін, вивчаються на ранній фазі клінічних випробувань.^{107,115} Маршрути пацієнта, пов'язані з гіпоксіє-індукованими факторами і пролил гідроксилазою - це інші запропоновані потенційні цілі досліджень пов'язані з окисним стресом.²¹⁶ Роль мікроглії та макрофагів в лікуванні гематоми привертає все більше уваги.²¹⁷ Аутофагія може бути

клітинним процесом, який може бути змінений для запобігання загибелі клітин, пов'язаної з ВМК.²¹⁸

Імовірно, існує багато чинників, які впливають на ушкодження внаслідок ВМК, в тому числі мас-ефект, пов'язана з кров'ю токсичність, та дислокація тканини. Здавалося б, просте рішення полягає у видаленні гематоми. На сьогоднішній день, однак, операція не виявилася панацеєю у всіх випадках. В даний час вивчаються нові можливості використання мінімально інвазивних хірургічних методів, які можуть видалити токсичні ефекти і тиск крові, уникаючи при цьому наслідків, спричинених більш інвазивними процедурами, а також нові методи розрідження і дренажу внутрішньошлуночнової крові.^{143,164}

Пріоритети для наукових досліджень з ВМК опубліковані і широко обговорюються.¹³ Агресивний, спільний підхід до фундаментальних і клінічних досліджень в цій галузі, імовірно, матиме значний успіх. У той же час, очевидно, що здатність прогнозувати ВМК є обмеженою,¹⁸⁴ тому рекомендована агресивна тактика лікування пацієнтів з ВМК.

Коментар робочої групи:

Для покращення якості та ефективності надання медичної допомоги пацієнтам з геморагічним інсультом в Україні необхідно:

- забезпечити цілодобову доступність проведення нейровізуалізації (КТ та МРТ головного мозку) населенню і, зокрема, в сільській місцевості.*
- здійснити заходи щодо подальшого підвищення кваліфікації медичних працівників, які надають медичну допомогу пацієнтам з ВМК на всіх етапах;*
- провести перегляд табелів оснащення закладів охорони здоров'я вторинного рівня, в яких проходить лікування переважна більшість пацієнтів з ВМК;*
- постійно проводити санітарно-просвітню роботу з населенням з питань факторів ризику, перших ознак інсульту та необхідності обов'язкового лікування інсульту у медичному закладі.*

Літературні джерела, які були використані робочою групою в процесі адаптації:

1. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. American Heart Association. American Stroke Association, 2010.
2. 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. American Heart Association. American Stroke Association, 2012
3. Hyperacute stroke management. Management of subarachnoid and intracerebral hemorrhage. In: Canadian best practice recommendations for stroke care. Canadian Stroke Network. Heart and Stroke Foundation of Canada, 2010
4. Закон України від 5 липня 2012 року № 5081-VI «Про екстрену медичну допомогу»
5. Постанова Кабінету Міністрів України від 21 листопада 2012 р. № 1119 «Про норматив прибуття бригад екстреної (швидкої) медичної допомоги на місце події»
6. Наказ МОЗ України від 29 серпня 2008 р. № 500 «Заходи щодо удосконалення надання екстреної медичної допомоги населенню в Україні»
7. Наказ МОЗ України від 28 жовтня 2002 р. № 385 «Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських, провізорських посад та посад молодших спеціалістів з фармацевтичною освітою»
8. Наказ МОЗ України від 5 жовтня 2011 р. № 646 «Про затвердження нормативно-правових актів Міністерства охорони здоров'я України щодо реалізації Закону України "Про порядок проведення реформування системи охорони здоров'я у Вінницькій, Дніпропетровській, Донецькій областях та місті Києві", зареєстрований Міністерством юстиції за № 1414/20152 від 07.12.2011 р.
9. Наказ МОЗ України 24 травня 2012 р. № 384 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії"
10. Наказ МОЗ України від 03 серпня 2012 р. № 602 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті"
11. 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»
12. F. Rincon, R.L. Sacco. Secondary stroke prevention. Journal of Cardiovascular Nursing 2008; 23 (1): 34-41

Літературні джерела:

1. Zahuranec DB, Gonzales NR, Brown DL, Lisabeth LD, Longwell PJ, Eden SV, Smith MA, Garcia NM, Hoff JT, Morgenstern LB. Presentation of intracerebral haemorrhage in a community. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:340–344.
2. Hemphill JC 3rd, Newman J, Zhao S, Johnston SC. Hospital usage of early do-not-resuscitate orders and outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2004;35:1130–1134.
3. Flaherty ML, Woo D, Haverbusch M, Sekar P, Khoury J, Sauerbeck L, Moomaw CJ, Schneider A, Kissela B, Kleindorfer D, Broderick JP. Racial variations in location and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2005;36:934–937.
4. Sacco S, Marini C, Toni D, Olivieri L, Carolei A. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke*. 2009;40:394–399.
5. Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, Deveber G, Ferriero D, Jones BV, Kirkham FJ, Scott RM, Smith ER. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke*. 2008;39: 2644–2691.
6. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Morgenstern L, Ogilvy CS, Vespa P, Zuccarello M. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke*. 2007;38:2001–2023.
7. Moon JS, Janjua N, Ahmed S, Kirmani JF, Harris-Lane P, Jacob M, Ezzeddine MA, Qureshi AI. Prehospital neurologic deterioration in patients with intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*. 2008;36:172–175.
8. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, Spilker J, Duldner J, Khoury J. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1997;28:1–5.
9. Abdullah AR, Smith EE, Biddinger PD, Kalenderian D, Schwamm LH. Advance hospital notification by EMS in acute stroke is associated with shorter door-to-computed tomography time and increased likelihood of administration of tissue-plasminogen activator. *Prehosp Emerg Care*. 2008;12:426–431.
10. Leira R, Da'valos A, Silva Y, Gil-Peralta A, Tejada J, Garcia M, Castillo J; Stroke Project, Cerebrovascular Diseases Group of the Spanish Neurological Society. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. *Neurology*. 2004;63: 461–467.
11. Tetri S, Juvela S, Saloheimo P, Pyhtinen J, Hillbom M. Hypertension and diabetes as predictors of early death after spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*. 2009;110:411–417.
12. Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001;32:891–897.
13. NINDS ICH Workshop Participants. Priorities for clinical research in intracerebral hemorrhage: report from a National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop. *Stroke*. 2005;36:e23–e41.
14. Broderick JP, Diringer MN, Hill MD, Brun NC, Mayer SA, Steiner T, Skolnick BE, Davis SM; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Determinants of intracerebral hemorrhage growth: an exploratory analysis. *Stroke*. 2007;38:1072–1075.
15. Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P; CHANT Investigators. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2008;39:2993–2996.
16. Flaherty ML, Tao H, Haverbusch M, Sekar P, Kleindorfer D, Kissela B, Khatri P, Stettler B, Adeoye O, Moomaw CJ, Broderick JP, Woo D. Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. *Neurology*. 2008; 71:1084–1089.
17. Zubkov AY, Mandrekar JN, Claassen DO, Manno EM, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Predictors of outcome in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol*. 2008;65:1320–1325.
18. Cooper D, Jauch E, Flaherty ML. Critical pathways for the management of stroke and intracerebral hemorrhage: a survey of US hospitals. *Crit Pathw Cardiol*. 2007;6:18–23.
19. Goldstein LB, Simel DL. Is this patient having a stroke? *JAMA*. 2005; 293:2391–2402.
20. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, Olkers P, Hirsch JG, Heiland S, Wilde P, Jansen O, Rothert J, Hacke W. Stroke September 2010 W, Sartor K; Kompetenznetzwerk Schlaganfall B5. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke*. 2004;35: 502–506.
21. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007; 369:293–298.
22. Singer OC, Sitzer M, du Mesnil de Rochemont R, Neumann-Haefelin T. Practical limitations of acute stroke MRI due to patient-related problems. *Neurology*. 2004;62:1848–1849.
23. Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke*. 1997;28:2370–2375.
24. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Tanaka R. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1998;29:1160–1166.
25. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA, Begtrup K, Steiner T; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006;66:1175–1181.
26. Becker KJ, Baxter AB, Bybee HM, Tirschwell DL, Abouelsaad T, Cohen WA. Extravasation of radiographic contrast is an independent predictor of death in primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1999; 30:2025–2032.
27. Goldstein JN, Fazen LE, Snider R, Schwab K, Greenberg SM, Smith EE, Lev MH, Rosand J. Contrast extravasation on CT angiography predicts hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007;68:889–894.

28. Wada R, Aviv RI, Fox AJ, Sahlas DJ, Gladstone DJ, Tomlinson G, Symons SP. CT angiography “spot sign” predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2007;38:1257–1262.
29. Kim J, Smith A, Hemphill JC 3rd, Smith WS, Lu Y, Dillon WP, Wintermark M. Contrast extravasation on CT predicts mortality in primary intracerebral hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29: 520–525.
30. Ederies A, Demchuk A, Chia T, Gladstone DJ, Dowlatshahi D, Bendavit G, Wong K, Symons SP, Aviv RI. Postcontrast CT extravasation is associated with hematoma expansion in CTA spot negative patients. *Stroke*. 2009;40:1672–1676.
31. Gazzola S, Aviv RI, Gladstone DJ, Mallia G, Li V, Fox AJ, Symons SP. Vascular and nonvascular mimics of the CT angiography “spot sign” in patients with secondary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2008;39: 1177–1183.
32. Nüssel F, Wegmüller H, Huber P. Comparison of magnetic resonance angiography, magnetic resonance imaging and conventional angiography in cerebral arteriovenous malformation. *Neuroradiology*. 1991;33:56–61.
33. Yoon HK, Shin HJ, Lee M, Byun HS, Na DG, Han BK. MR angiography of moyamoya disease before and after encephaloduroarteriosynangiosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174:195–200.
34. Rådberg JA, Olsson JE, Rådberg CT. Prognostic parameters in spontaneous intracerebral hematomas with special reference to anticoagulant treatment. *Stroke*. 1991;22:571–576.
35. Nilsson OG, Lindgren A, Ståhl N, Brandt L, Saaveland H. Incidence of intracerebral and subarachnoid haemorrhage in southern Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69:601–607.
36. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, Moomaw CJ, Haverbusch M, Broderick JP. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007;68: 116–121.
37. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133(suppl):160S–198S.
38. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol*. 2004;57:1132–1139.
39. Hung A, Singh S, Tait RC. A prospective randomized study to determine the optimal dose of intravenous vitamin K in reversal of overwarfarinization. *Br J Haematol*. 2000;109:537–539.
40. Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, Loebstein R, Halkin H, Ezra D. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in Downloaded from <http://stroke.ahajournals.org/> by guest on November 26, 2012 Morgenstern y cols. Guías para el manejo de la hemorragia intracerebral espontánea 43 patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2003;163:2469–2473.
41. Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, Makris M, Preston FE. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol*. 2001;115:145–149.
42. Goldstein JN, Thomas SH, Frontiero V, Joseph A, Engel C, Snider R, Smith EE, Greenberg SM, Rosand J. Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2006;37:151–155.
43. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol*. 2008;83:137–143.
44. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S, Nagy A, Ostermann H; Beriplex P/N Anticoagulation Reversal Study Group. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2008;6:622–631.
45. Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, Elias M, Kursten FW, Dempfle CE. Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res*. 2007; 121:9–16.
46. Fredriksson K, Norrving B, Stroömlad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1992;23: 972–977.
47. Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg*. 2000;14:458–461.
48. Sjöblom L, Hårdemark HG, Lindgren A, Norrving B, Fahle´n M, Samuelsson M, Stigendal L, Stockelberg D, Taghavi A, Wallrup L, Wallvik J. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. *Stroke*. 2001; 32:2567–2574.
49. Boullis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery*. 1999;45: 1113–1118.
50. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition: 2005 update. *Br J Haematol*. 2006;132:277–285.
51. Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, Harper PL, Salem HH, Wood EM; Warfarin Reversal Consensus Group. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thromb Haemost. *Med J Aust*. 2004;181:492–497.
52. Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwicinski H, Szikora I, Juvela S, Marchel A, Chapot R, Cognard C, Unterberg A, Hacke W. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage: part I: spontaneous intracerebral haemorrhage: the European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22:294–316.
53. Lin J, Hanigan WC, Tarantino M, Wang J. The use of recombinant activated factor VII to reverse warfarin-induced anticoagulation in patients with hemorrhages in the central nervous system: preliminary findings. *J Neurosurg*. 2003;98:737–740.
54. Veshchev I, Elran H, Salame K. Recombinant coagulation factor VIIa for rapid preoperative correction of warfarin-related coagulopathy in patients with acute subdural hematoma. *Med Sci Monit*. 2002;8: CS98–CS100.

55. Sørensen B, Johansen P, Nielsen GL, Sørensen JC, Ingerslev J. Reversal of the International Normalized Ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: clinical and biochemical aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14:469–477.
56. Freeman WD, Brott TG, Barrett KM, Castillo PR, Deen HG Jr, Czervionke LF, Meschia JF. Recombinant factor VIIa for rapid reversal of warfarin anticoagulation in acute intracranial hemorrhage. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:1495–1500.
57. Ilyas C, Beyer GM, Dutton RP, Scalea TM, Hess JR. Recombinant factor VIIa for warfarin-associated intracranial bleeding. *J Clin Anesth*. 2008;20:276–279.
58. Tanaka KA, Szlam F, Dickneite G, Levy JH. Effects of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII on vitamin K antagonist induced anticoagulation. *Thromb Res*. 2008;122:117–123.
59. Rosovsky RP, Crowther MA. What Is the Evidence for the Off-label Use of Recombinant Factor VIIa (rFVIIa) in the Acute Reversal of Warfarin? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:36–38.
60. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2005;352:777–785.
61. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T; FAST Trial Investigators. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2008;358:2127–2137.
62. Sansing LH, Messe SR, Cucchiara BL, Cohen SN, Lyden PD, Kasner SE; CHANT Investigators. Prior antiplatelet use does not affect hemorrhage growth or outcome after ICH. *Neurology*. 2009;72:1397–1402.
63. Naidech AM, Jovanovic B, Liebling S, Garg RK, Bassin SL, Bendok BR, Bernstein RA, Alberts MJ, Batjer HH. Reduced platelet activity is associated with early clot growth and worse 3-month outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2009;40:2398–2401.
64. Naidech AM, Bernstein RA, Lévassseur K, Bassin SL, Bendok BR, Batjer HH, Bleck TP, Alberts MJ. Platelet activity and outcome after intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2009;65:352–356.
65. Gregory PC, Kuhlemeier KV. Prevalence of venous thromboembolism in acute hemorrhagic and thromboembolic stroke. *Am J Phys Med Rehabil*. 2003;82:364–369.
66. Kawase K, Okazaki S, Toyoda K, Toratani N, Yoshimura S, Kawano H, Nagatsuka K, Matsuo H, Naritomi H, Minematsu K. Sex difference in the prevalence of deep-vein thrombosis in Japanese patients with acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:313–319.
67. Christensen MC, Dawson J, Vincent C. Risk of thromboembolic complications after intracerebral hemorrhage according to ethnicity. *Adv Ther*. 2008;25:831–841.
68. Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, Etienne E, De Tinteni A, Renault A, Rouhart F, Besson G, Garcia JF, Mottier D, Oger E; VICTORIAh (Venous Intermittent Compression and Thrombosis Occurrence Related to Intra-cerebral Acute hemorrhage) Investigators. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2005;65:865–869.
69. CLOTS Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock PA, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, Rudd A, Bowler G. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1958–1965.
70. Boer A, Voth E, Henze T, Prange HW. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:466–467.
71. Dickmann U, Voth E, Schicha H, Henze T, Prange H, Emrich D. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage. *Klin Wochenschr*. 1988;66:1182–1183.
72. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, Suri MF, Kirmani JF, Hussein HM, Divani AA, Reddi AS. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med*. 2007;25:32–38.
73. Zhang Y, Reilly KH, Tong W, Xu T, Chen J, Bazzano LA, Qiao D, Ju Z, Chen CS, He J. Blood pressure and clinical outcome among patients with acute stroke in Inner Mongolia, China. *J Hypertens*. 2008;26: 1446–1452.
74. Jauch EC, Lindsell CJ, Adeoye O, Khoury J, Barsan W, Broderick J, Pancioli A, Brott T. Lack of evidence for an association between hemodynamic variables and hematoma growth in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2006;37:2061–2065.
75. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension*. 2004;43:18–24.
76. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA; IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke*. 2002;33:1315–1320.
77. Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, Zakopoulos N, Syntetos A, Manios E, Konstantopoulou P, Mavrikakis M. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. *J Intern Med*. 2004;255:257–265.
78. Zazulia AR, Diringer MN, Videen TO, Adams RE, Yundt K, Aiyagari V, Grubb RL Jr, Powers WJ. Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001;21:804–810.
79. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, Kim JS, Tao QL, Li YC, Jiang JD, Tai LW, Zhang JL, Xu E, Cheng Y, Heritier S, Morgenstern LB, Chalmers J; INTERACT Investigators. Intensive blood pressure reduction in acute Downloaded from <http://stroke.ahajournals.org/> by guest on November 26, 2012
80. Broderick JP, Adams HP Jr, Barsan W, Feinberg W, Feldmann E, Grotta J, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Tilley B, Zabramski JM, Zuccarello M. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 1999; 30:905–915.

81. Qureshi AI. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH): rationale and design. *Neurocritical Care*. 2007;6:56–66.
82. Qureshi A. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage (ATACH) trial. Presented at the International Stroke Conference, New Orleans, La, February 20–22, 2008.
83. Diringner MN, Edwards DF. Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*. 2001;29:635–640.
84. Estabrooks CA, Midodzi WK, Cummings GG, Ricker KL, Giovannetti P. The impact of hospital nursing characteristics on 30-day mortality. *Nurs Res*. 2005;54:74–84.
85. Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Avikainen S. Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral haemorrhage: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76: 349–353.
86. Kimura K, Iguchi Y, Inoue T, Shibazaki K, Matsumoto N, Kobayashi K, Yamashita S. Hyperglycemia independently increases the risk of early death in acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2007;255:90–94.
87. Passero S, Ciacci G, Ulivelli M. The influence of diabetes and hyperglycemia on clinical course after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2003;61:1351–1356.
88. van den Bergh G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359–1367.
89. Oddo M, Schmidt JM, Carrera E, Badjatia N, Connolly ES, Presciutti M, Ostapovich ND, Levine JM, Le Roux P, Mayer SA. Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: a microdialysis study. *Crit Care Med*. 2008;36:3233–3238.
90. Vespa P, Boonyaputhikul R, McArthur DL, Miller C, Etchepare M, Bergsneider M, Glenn T, Martin N, Hovda D. Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2006;34:850–856.
91. Vespa PM. Intensive glycemic control in traumatic brain injury: what is the ideal glucose range? *Crit Care*. 2008;12:175.
92. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283–1297.
93. Michenfelder JD, Milde JH. The relationship among canine brain temperature, metabolism, and function during hypothermia. *Anesthesiology*. 1991;75:130–136.
94. Takagi K. Body temperature in acute stroke. *Stroke*. 2002;33: 2154–2155.
95. Schwarz S, Haefner K, Aschoff A, Schwab S. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2000;54:354–361.
96. Berger AR, Lipton RB, Lesser ML, Lantos G, Portenoy RK. Early seizures following intracerebral hemorrhage: implications for therapy. *Neurology*. 1988;38:1363–1365.
97. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R, Lebrun L, Pirisi A, Norris JW. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol*. 2000;57:1617–1622.
98. Passero S, Rocchi R, Rossi S, Ulivelli M, Vatti G. Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia*. 2002; 43:1175–1180.
99. Sung CY, Chu NS. Epileptic seizures in intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52:1273–1276.
100. Yang TM, Lin WC, Chang WN, Ho JT, Wang HC, Tsai NW, Shih YT, Lu CH. Predictors and outcome of seizures after spontaneous intracerebral hemorrhage. Clinical article. *J Neurosurg*. 2009;111:87–93.
101. Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, Mirabelli J, Starkman S, Kidwell C, Saver J, Nuwer MR, Frazee JG, McArthur DA, Martin NA. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology*. 2003;60:1441–1446.
102. Claassen J, Jette N, Chum F, Green R, Schmidt M, Choi H, Jirsch J, Frontera JA, Connolly ES, Emerson RG, Mayer SA, Hirsch LJ. Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007;69:1356–1365.
103. Andaluz N, Zuccarello M. Recent trends in the treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: analysis of a nationwide inpatient database. *J Neurosurg*. 2009;110:403–410.
104. Szaflarski JP, Rackley AY, Kleindorfer DO, Khoury J, Woo D, Miller R, Alwell K, Broderick JP, Kissela BM. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: a population-based study. *Epilepsia*. 2008;49: 974–981.
105. Messe SR, Sansing LH, Cucchiara BL, Herman ST, Lyden PD, Kasner SE; CHANT investigators. Prophylactic antiepileptic drug use is associated with poor outcome following ICH. *Neurocrit Care*. 2009;11: 38–44.
106. Naidech AM, Garg RK, Liebling S, Levasseur K, Macken MP, Schuele SU, Batjer HH. Anticonvulsant use and outcomes after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2009;40:3810–3815.
107. Gu Y, Hua Y, Keep RF, Morgenstern LB, Xi G. Deferoxamine reduces intracerebral hematoma-induced iron accumulation and neuronal death in piglets. *Stroke*. 2009;40:2241–2243.
108. Huang FP, Xi G, Keep RF, Hua Y, Nemoianu A, Hoff JT. Brain edema after experimental intracerebral hemorrhage: role of hemoglobin degradation products. *J Neurosurg*. 2002;96:287–293.
109. Nakamura T, Keep RF, Hua Y, Schallert T, Hoff JT, Xi G. Deferoxamine-induced attenuation of brain edema and neurological deficits in a rat model of intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004;100:672–678.
110. Okauchi M, Hua Y, Keep RF, Morgenstern LB, Xi G. Effects of deferoxamine on intracerebral hemorrhage-induced brain injury in aged rats. *Stroke*. 2009;40:1858–1863.

111. Wu J, Hua Y, Keep RF, Nakamura T, Hoff JT, Xi G. Iron and ironhandling proteins in the brain after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2003;34:2964–2969.
112. de la Ossa N, Sobrino T, Silva Y, Trueta J, Girona, Spain Milla M, Gomis M, Agulla J, Serena J, Castillo J, Davalos A. High serum ferritin levels are associated with poor outcome of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2009;40:e105. Abstract P343.
113. Lou M, Lieb K, Selim M. The relationship between hematoma iron content and perihematoma edema: an MRI study. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:266–271.
114. Mehdiratta M, Kumar S, Hackney D, Schlaug G, Selim M. Association between serum ferritin level and perihematoma edema volume in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2008;39: 1165–1170.
115. Selim M. Deferoxamine mesylate: a new hope for intracerebral hemorrhage: from bench to clinical trials. *Stroke*. 2009;40(suppl):S90–S91.
116. Ratan RR, Siddiq A, Aminova L, Langley B, McConoughey S, Karpisheva K, Lee HH, Carmichael T, Kornblum H, Coppola G, Geschwind DH, Hoke A, Smirnova N, Rink C, Roy S, Sen C, Beattie MS, Hart RP, Grumet M, Sun D, Freeman RS, Semenza GL, Gazaryan I. Small molecule activation of adaptive gene expression: tilorone or its analogs are novel potent activators of hypoxia inducible factor-1 that provide prophylaxis against stroke and spinal cord injury. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1147:383–394.
117. Regan RF, Panter SS. Hemoglobin potentiates excitotoxic injury in cortical cell culture. *J Neurotrauma*. 1996;13:223–231.
118. Siddiq A, Ayoub IA, Chavez JC, Aminova L, Shah S, LaManna JC, Patton SM, Connor JR, Cherny RA, Volitakis I, Bush AI, Langsetmo I, Seeley T, Gunzler V, Ratan RR. Hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylase inhibition: a target for neuroprotection in the central nervous system. *J Biol Chem*. 2005;280:41732–41743.
119. Zaman K, Ryu H, Hall D, O'Donovan K, Lin KI, Miller MP, Marquis JC, Baraban JM, Semenza GL, Ratan RR. Protection from oxidative stress-induced apoptosis in cortical neuronal cultures by iron chelators is associated with enhanced DNA binding of hypoxia-inducible factor-1 and ATF-1/CREB and increased expression of glycolytic enzymes, p21(waf1/cip1), and erythropoietin. *J Neurosci*. 1999;19:9821–9830.
120. Fernandes HM, Siddique S, Banister K, Chambers I, Wooldridge T, Gregson B, Mendelow AD. Continuous monitoring of ICP and CPP following ICH and its relationship to clinical, radiological and surgical parameters. *Acta Neurochir Suppl*. 2000;76:463–466.
121. Ziai WC, Torbey MT, Naff NJ, Williams MA, Bullock R, Marmarou A, Tuhim S, Schmutzhard E, Pfausler B, Hanley DF. Frequency of sus- Downloaded from <http://stroke.ahajournals.org/> by guest on November 26, 2012 Morgenstern y cols. Guías para el manejo de la hemorragia intracerebral espontánea 45 tained intracranial pressure elevation during treatment of severe intraventricular hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:403–410.
122. Chambers IR, Banister K, Mendelow AD. Intracranial pressure within a developing intracerebral haemorrhage. *Br J Neurosurg*. 2001;15: 140–141.
123. Martí'nez-Man'as RM, Santamarta D, de Campos JM, Ferrer E. Camino intracranial pressure monitor: prospective study of accuracy and complications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69:82–86.
124. Guyot LL, Dowling C, Diaz FG, Michael DB. Cerebral monitoring devices: analysis of complications. *Acta Neurochir Suppl*. 1998;71: 47–49.
125. Brain Trauma Foundation; American Association of Neurological Surgeons; Congress of Neurological Surgeons; Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS, Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE, Wright DW. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IX. Cerebral perfusion thresholds. *J Neurotrauma*. 2007;24(suppl 1):S59–S64.
126. Management and Prognosis of Severe Traumatic Brain Injury. New York, NY: Brain Trauma Foundation; 2000.
127. Diringner MN, Edwards DF, Zazulia AR. Hydrocephalus: a previously unrecognized predictor of poor outcome from supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1998;29:1352–1357.
128. Huttner HB, Nagel S, Tognoni E, Köhrmann M, Jüttler E, Orakcioglu B, Schellinger PD, Schwab S, Bardutzky J. Intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement: lumbar drainage for communicating hydrocephalus. *Stroke*. 2007;38:183–187.
129. van Gijn J, Hijdra A, Wijdicks EF, Vermeulen M, van Crevel H. Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1985;63:355–362.
130. Diringner M, Ladenson PW, Stern BJ, Schleimer J, Hanley DF. Plasma atrial natriuretic factor and subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1988;19: 1119–1124.
131. Bhattathiri PS, Gregson B, Prasad KS, Mendelow AD; STICH Investigators. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus after spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the STICH trial. *Acta Neurochir Suppl*. 2006;96:65–68.
132. Hemphill JC 3rd, Morabito D, Farrant M, Manley GT. Brain tissue oxygen monitoring in intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2005; 3:260–270.
133. Miller CM, Vespa PM, McArthur DL, Hirt D, Etchepare M. Frameless stereotactic aspiration and thrombolysis of deep intracerebral hemorrhage is associated with reduced levels of extracellular cerebral glutamate and unchanged lactate pyruvate ratios. *Neurocrit Care*. 2007;6: 22–29.
134. Hallevi H, Albright KC, Aronowski J, Barreto AD, Martin-Schild S, Khaja AM, Gonzales NR, Illoh K, Noser EA, Grotta JC. Intraventricular hemorrhage: Anatomic relationships and clinical implications. *Neurology*. 2008; 70:848–852.
135. Engelhard HH, Andrews CO, Slavin KV, Charbel FT. Current management of intraventricular hemorrhage. *Surg Neurol*. 2003;60:15–21.

136. Huttner HB, K[umlaut]ohrmann M, Berger C, Georgiadis D, Schwab S. Influence of intraventricular hemorrhage and occlusive hydrocephalus on the long-term outcome of treated patients with basal ganglia hemorrhage: a case-control study. *J Neurosurg.* 2006;105:412–417.
137. Fountas KN, Kapsalaki EZ, Parish DC, Smith B, Smisson HF, Johnston KW, Robinson JS. Intraventricular administration of rt-PA in patients with intraventricular hemorrhage. *South Med J.* 2005;98:767–773.
138. Lapointe M, Haines S. Fibrinolytic therapy for intraventricular hemorrhage in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;CD003692.
139. Murry KR, Rhoney DH, Coplin WM. Urokinase in the treatment of intraventricular hemorrhage. *Ann Pharmacother.* 1998;32:256–258.
140. Naff NJ, Hanley DF, Keyl PM, Tuhim S, Kraut M, Bederson J, Bullock R, Mayer SA, Schmutzhard E. Intraventricular thrombolysis speeds blood clot resolution: results of a pilot, prospective, randomized, doubleblind, controlled trial. *Neurosurgery.* 2004;54:577–583.
141. Nieuwkamp DJ, de Gans K, Rinkel GJ, Algra A. Treatment and outcome of severe intraventricular extension in patients with subarachnoid or intracerebral hemorrhage: a systematic review of the literature. *J Neurol.* 2000;247:117–121.
142. Pang D, Sclabassi RJ, Horton JA. Lysis of intraventricular blood clot with urokinase in a canine model: part 3: effects of intraventricular urokinase on clot lysis and posthemorrhagic hydrocephalus. *Neurosurgery.* 1986;19: 553–572.
143. Morgan T, Awad I, Keyl P, Lane K, Hanley D. Preliminary report of the clot lysis evaluating accelerated resolution of intraventricular hemorrhage (CLEAR-IVH) clinical trial. *Acta neurochirurgica.* 2008;105: 217–220.
144. Horva'th Z, Veto F, Bala's I, K[umlaut]ove'r F, Do'czi T. Biportal endoscopic removal of a primary intraventricular hematoma: case report. *Minim Invasive Neurosurg.* 2000;43:4–8.
145. Longatti PL, Martinuzzi A, Fiorindi A, Maistrello L, Carteri A. Neuroendoscopic management of intraventricular hemorrhage. *Stroke.* 2004; 35:e35–e38.
146. Yadav YR, Mukerji G, Shenoy R, Basoor A, Jain G, Nelson A. Endoscopic management of hypertensive intraventricular haemorrhage with obstructive hydrocephalus. *BMC Neurol.* 2007;7:1.
147. Yilmazlar S, Abas F, Korfali E. Comparison of ventricular drainage in poor grade patients after intracranial hemorrhage. *Neurol Res.* 2005;27: 653–656.
148. Huttner HB, Schwab S, Bardutzky J. Lumbar drainage for communicating hydrocephalus after ICH with ventricular hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2006;5:193–196.
149. Wang WZ, Jiang B, Liu HM, Li D, Lu CZ, Zhao YD, Sander JW. Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in China. *Int J Stroke.* 2009;4:11–16.
150. Kase C. Cerebellar hemorrhage. In: Kase C, Caplan L, eds. *Intracerebral Hemorrhage.* Boston: Butterworth-Heinemann; 1994:425–443.
151. Syper G, Arpin-Syper E. Spontaneous posterior fossa hematomas. In: Kaufman H, ed. *Intracerebral Hematomas.* New York, NY: Raven Press;1992:187–196.
152. Da Pian R, Bazzan A, Pasqualin A. Surgical versus medical treatment of spontaneous posterior fossa haematomas: a cooperative study on 205 cases. *Neurol Res.* 1984;6:145–151.
153. Kirolos RW, Tyagi AK, Ross SA, van Hille PT, Marks PV. Management of spontaneous cerebellar hematomas: a prospective treatment protocol. *Neurosurgery.* 2001;49:1378–1386.
154. Morioka J, Fujii M, Kato S, Fujisawa H, Akimura T, Suzuki M, Kobayashi S; Japan Standard Stroke Registry Group (JSSR). Surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage has greater remedial value than conservative therapy. *Surg Neurol.* 2006;65:67–72.
155. van Loon J, Van Calenbergh F, Goffin J, Plets C. Controversies in the management of spontaneous cerebellar haemorrhage: a consecutive series of 49 cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien).* 1993;122:187–193.
156. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, Karimi A, Shaw MD, Barer DH; STICH investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet.* 2005;365:387–397.
157. Kirkman MA, Mahattanakul W, Gregson BA, Mendelow AD. The effect of the results of the STICH trial on the management of spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhage in Newcastle. *Br J Neurosurg.* 2008;22:739–746.
158. Pantazis G, Tsitsopoulos P, Mihas C, Katsiva V, Stavrianos V, Zymaris S. Early surgical treatment vs conservative management for spontaneous supratentorial intracerebral hematomas: a prospective randomized study. *Surg Neurol.* 2006;66:492–501.
159. Juvela S, Heiskanen O, Poranen A, Valtonen S, Kuurne T, Kaste M, Troupp H. The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: a prospective randomized trial of surgical and conservative treatment. *J Neurosurg.* 1989;70:755–758.
160. Teernstra OP, Evers SM, Lodder J, Leffers P, Franke CL, Blaauw G; Multicenter randomized controlled trial (SICHPA). Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial (SICHPA). *Stroke.* 2003;34:968–974.
161. Zuccarello M, Brott T, Derex L, Kothari R, Sauerbeck L, Tew J, Van Loveren H, Yeh HS, Tomsick T, Pancioli A, Khoury J, Broderick J. Early surgical treatment for supratentorial intracerebral hemorrhage: a randomized feasibility study. *Stroke.* 1999;30:1833–1839.
162. Kanaya H, Saiki I, Ohuchi T. Hypertensive ICH in Japan: update on surgical treatment. In: Mizukami M, Kanaya K, Yamori Y, eds. *Hypertensive Intracerebral Hemorrhage.* New York, NY: Raven Press; 1983:147–163.

163. Kanno T, Sano H, Shinomiya Y, Katada K, Nagata J, Hoshino M, Mitsuyama F. Role of surgery in hypertensive intracerebral Downloaded from <http://stroke.ahajournals.org/> by guest on November 26, 2012
- 46 Stroke April 2011 hematoma: a comparative study of 305 nonsurgical and 154 surgical cases. *J Neurosurg.* 1984;61:1091–1099.
164. Morgan T, Zuccarello M, Narayan R, Keyl P, Lane K, Hanley D. Preliminary findings of the minimally-invasive surgery plus rtPA for intracerebral hemorrhage evacuation (MISTIE) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl.* 2008;105:147–151.
165. Auer LM, Deinsberger W, Niederkorn K, Gell G, Kleinert R, Schneider G, Holzer P, Bone G, Mokry M, K[umlaut]orner E, et al. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. *J Neurosurg.* 1989;70:530–535.
166. Cho DY, Chen CC, Chang CS, Lee WY, Tso M. Endoscopic surgery for spontaneous basal ganglia hemorrhage: comparing endoscopic surgery, stereotactic aspiration, and craniotomy in noncomatose patients. *Surg Neurol.* 2006;65:547–555.
167. Nishihara T, Morita A, Teraoka A, Kirino T. Endoscopy-guided removal of spontaneous intracerebral hemorrhage: comparison with computer tomography-guided stereotactic evacuation. *Childs Nerv Syst.* 2007;23: 677–683.
168. Morgenstern LB, Frankowski RF, Shedden P, Pasteur W, Grotta JC. Surgical treatment for intracerebral hemorrhage (STICH): a single-center, randomized clinical trial. *Neurology.* 1998;51:1359–1363.
169. Kaneko M, Tanaka K, Shimada T, Sato K, Uemura K. Long-term evaluation of ultra-early operation for hypertensive intracerebral hemorrhage in 100 cases. *J Neurosurg.* 1983;58:838–842.
170. Morgenstern LB, Demchuk AM, Kim DH, Frankowski RF, Grotta JC. Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2001;56:1294–1299.
171. Tan SH, Ng PY, Yeo TT, Wong SH, Ong PL, Venketasubramanian N. Hypertensive basal ganglia hemorrhage: a prospective study comparing surgical and nonsurgical management. *Surg Neurol.* 2001;56:287–292.
172. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage: a powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke.* 1993;24:987–993.
173. Ariesen MJ, Algra A, van der Worp HB, Rinkel GJ. Applicability and relevance of models that predict short term outcome after intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:839–844.
174. Cheung RT, Zou LY. Use of the original, modified, or new intracerebral hemorrhage score to predict mortality and morbidity after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2003;34:1717–1722.
175. Lisk DR, Pasteur W, Rhoades H, Putnam RD, Grotta JC. Early presentation of hemispheric intracerebral hemorrhage: prediction of outcome and guidelines for treatment allocation. *Neurology.* 1994;44:133–139.
176. Rost NS, Smith EE, Chang Y, Snider RW, Chanderraj R, Schwab K, FitzMaurice E, Wendell L, Goldstein JN, Greenberg SM, Rosand J. Prediction of functional outcome in patients with primary intracerebral hemorrhage: the FUNC score. *Stroke.* 2008;39:2304–2309.
177. Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Romero-Vargas S, Padilla-Martínez JJ, Gonzá'lez-Cornejo S. Grading scale for prediction of outcome in primary intracerebral hemorrhages. *Stroke.* 2007;38:1641–1644.
178. Tuhim S, Dambrosia JM, Price TR, Mohr JP, Wolf PA, Hier DB, Kase CS. Intracerebral hemorrhage: external validation and extension of a model for prediction of 30-day survival. *Ann Neurol.* 1991;29:658–663.
179. Tuhim S, Horowitz DR, Sacher M, Godbold JH. Validation and comparison of models predicting survival following intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med.* 1995;23:950–954.
180. Tuhim S, Horowitz DR, Sacher M, Godbold JH. Volume of ventricular blood is an important determinant of outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med.* 1999;27:617–621.
181. Naidech AM, Bernstein RA, Bassin SL, Garg RK, Liebling S, Bendok BR, Batjer HH, Bleck TP. How patients die after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2009;11:45–49.
182. Zurasky JA, Aiyagari V, Zazulia AR, Shackelford A, Diringer MN. Early mortality following spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2005;64:725–727.
183. Becker KJ, Baxter AB, Cohen WA, Bybee HM, Tirschwell DL, Newell DW, Winn HR, Longstreth WT Jr. Withdrawal of support in intracerebral hemorrhage may lead to self-fulfilling prophecies. *Neurology.* 2001; 56:766–772.
184. Zahuranec DB, Brown DL, Lisabeth LD, Gonzales NR, Longwell PJ, Smith MA, Garcia NM, Morgenstern LB. Early care limitations independently predict mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2007;68:1651–1657.
185. Mirski MA, Chang CW, Cowan R. Impact of a neuroscience intensive care unit on neurosurgical patient outcomes and cost of care: evidence-based support for an intensivist-directed specialty ICU model of care. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2001;13:83–92.
186. Hemphill JC 3rd, White DB. Clinical nihilism in neuroemergencies. *Emerg Med Clin North Am.* 2009;27:27–37, vii–viii.
187. Bailey RD, Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Recurrent brain hemorrhage is more frequent than ischemic stroke after intracranial hemorrhage. *Neurology.* 2001;56:773–777.
188. Vermeer SE, Algra A, Franke CL, Kouds taal PJ, Rinkel GJ. Long-term prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2002;59:205–209.
189. Viswanathan A, Rakich SM, Engel C, Snider R, Rosand J, Greenberg SM, Smith EE. Antiplatelet use after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2006;66:206–209.
190. Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy: a critical review. *Stroke.* 1987;18:311–324.
191. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, Ikeda D, Greenberg SM. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2000;342: 240–245.
192. Fisher CM. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1971;30:536–550.

193. Tzourio C, Arima H, Harrap S, Anderson C, Godin O, Woodward M, Neal B, Bousser MG, Chalmers J, Cambien F, MacMahon S. APOE genotype, ethnicity, and the risk of cerebral hemorrhage. *Neurology*. 2008;70:1322–1328.
194. Greenberg SM, Eng JA, Ning M, Smith EE, Rosand J. Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke*. 2004;35:1415–1420.
195. Passero S, Burgalassi L, D'Andrea P, Battistini N. Recurrence of bleeding in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1995;26:1189–1192.
196. Bae H, Jeong D, Doh J, Lee K, Yun I, Byun B. Recurrence of bleeding in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 1999;9:102–108.
197. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560–2572.
198. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med*. 2004;164:880–884.
199. Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, Kissela BM, Kleindorfer D, Moomaw CJ, Broderick JP, Woo D. Location and outcome of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2006;5:197–201.
200. Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke*. 2003;34:1710–1716.
201. Taylor FC, Cohen H, Ebrahim S. Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *BMJ*. 2001;322:321–326.
202. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:2066–2078.
203. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A 3rd, Hennerici M, Silleisen H, Zivin JA, Welch KM; SPARCL Investigators. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology*. 2008;70:2364–2370.
204. Woo D, Sauerbeck LR, Kissela BM, Houry JC, Szaflarski JP, Gebel J, Shukla R, Pancioli AM, Jauch EC, Menon AG, Deka R, Carrozella JA, Moomaw CJ, Fontaine RN, Broderick JP. Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage: preliminary results of a population-based study. *Stroke*. 2002;33:1190–1195.
205. Tsementzis SA, Gill JS, Hitchcock ER, Gill SK, Beevers DG. Diurnal variation of and activity during the onset of stroke. *Neurosurgery*. 1985;17:901–904.
206. Chae J, Zorowitz RD, Johnston MV. Functional outcome of hemorrhagic and nonhemorrhagic stroke patients after in-patient rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil*. 1996;75:177–182.
207. Kelly PJ, Furie KL, Shafiqat S, Rallis N, Chang Y, Stein J. Functional recovery following rehabilitation after hemorrhagic and ischemic stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84:968–972.
208. Schepers VP, Ketelaar M, Visser-Meily AJ, de Groot V, Twisk JW, Lindeman E. Functional recovery differs between ischaemic and haemorrhagic stroke patients. *J Rehabil Med*. 2008;40:487–489.
209. Hemphill JC 3rd, Farrant M, Neill TA Jr. Prospective validation of the ICH Score for 12-month functional outcome. *Neurology*. 2009;73:1088–1094.
210. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD000197.
211. Outpatient Service Trialists. Therapy-based rehabilitation services for stroke patients at home. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003:CD002925.
212. Zahuranec DB, Morgenstern LB, Garcia NM, Conley KM, Lisabeth LD, Rank GS, Smith MA, Meurer WJ, Resnicow K, Brown DL. Stroke health and risk education (SHARE) pilot project: feasibility and need for church-based stroke health promotion in a bi-ethnic community. *Stroke*. 2008;39:1583–1585.
213. Hawkes CA, McLaurin J. Selective targeting of perivascular macrophages for clearance of beta-amyloid in cerebral amyloid angiopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:1261–1266. Downloaded from stroke.ahajournals.org at WKH on February 3, 2011
214. Schroeter S, Khan K, Barbour R, Doan M, Chen M, Guido T, Gill D, Basi G, Schenk D, Seubert P, Games D. Immunotherapy reduces vascular amyloid-beta in PDAPP mice. *J Neurosci*. 2008;28:6787–6793.
215. Morgenstern LB, Bartholomew LK, Grotta JC, Staub L, King M, Chan W. Sustained benefit of a community and professional intervention to increase acute stroke therapy. *Arch Intern Med*. 2003;163:2198–2202.
216. Ratan RR, Siddiq A, Smirnova N, Karpisheva K, Haskew-Layton R, McConoughey S, Langley B, Estevez A, Huerta PT, Volpe B, Roy S, Sen CK, Gazaryan I, Cho S, Fink M, LaManna J. Harnessing hypoxic adaptation to prevent, treat, and repair stroke. *J Mol Med*. 2007;85: 1331–1338.
217. Zhao X, Grotta J, Gonzales N, Aronowski J. Hematoma resolution as a therapeutic target: the role of microglia/macrophages. *Stroke*. 2009; 40(suppl):S92–S94.
218. He Y, Wan S, Hua Y, Keep RF, Xi G. Autophagy after experimental intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28: 897–905.