

Обзорная статья = Review article = Оглядова стаття

УДК 616.831-005.1:612.115

Внутрижелудочковые кровоизлияния и их лечение методом фибринолиза: обзор литературы

Дзенис Ю.Л.¹, Стиранс К.Ю.²

¹ Нейрохирургическая клиника, Университетская клиническая больница имени Паула Страдыня, Рига, Латвия

² Медицинский факультет, Латвийский Университет, Рига, Латвия

Поступила в редакцию 17.01.17.
Принята к публикации 05.05.17.

Адрес для переписки:

Дзенис Юрис Леонардович,
Нейрохирургическая клиника,
Университетская клиническая
больница имени Паула Страдыня,
ул. Пилсоню, 13, Рига, Латвия, LV-1002, e-mail: jurisdzenis16@gmail.com

Обзор посвящен внутрижелудочковым кровоизлияниям (ВЖК) и их лечению методом локального внутрижелудочкового фибринолиза (ВЖФ). Представлена оценка различных факторов, характеризующих ВЖК: этиологии, классификации, диагностики неврологических симптомов, количественной и качественной оценки, места прорыва (поступления) крови в систему желудочков при вторичных ВЖК.

Отражены основные вопросы локального ВЖФ: показания, техника выполнения наружного вентрикулярного дренирования (НВД), способ введения фибринолитика через дренажный катетер и интратекально, дозы основных фибринолитиков (урокиназы, тканевого активатора плазминогена).

Приведены результаты применения метода ВЖФ: летальность, основные осложнения (повторные кровоизлияния, вентрикулит, шунтозависимость и пр.), функциональный исход. Обзор завершается общим заключением по ВЖК и их лечению методом локального ВЖФ.

Ключевые слова: внутрижелудочковые кровоизлияния; фибринолитики; внутрижелудочковый фибринолиз; окклюзионная гидроцефалия; наружный вентрикулярный дренаж.

Украинский нейрохирургический журнал. 2017;(2):5-10.

Intraventricular hemorrhage and its fibrinolytic treatment: literature review

Yuris L. Dzenis¹, Karlis Y. Stirans²

¹ Neurosurgical Clinic, Pauls Stradins Clinical University Hospital, Riga, Latvia

² Medical Faculty, Latvian University, Riga, Latvia

Received, January 17, 2017.
Accepted, May 5, 2017.

Address for correspondence:

Yuris Dzenis, Neurosurgical Clinic,
Pauls Stradins University Clinical
Hospital, 13 Pilsonu St., Riga, Latvia,
LV-1002, e-mail: jurisdzenis16@gmail.com

The review is dedicated to intraventricular hemorrhage (IVH) and its treatment with topical intraventricular fibrinolysis (IVF). We evaluated many clinical factors typical for IVH: etiology, classifications, symptoms, diagnostics, qualitative and quantitative results and in case of re-bleeding the breakdown site where blood enters ventricular system.

The paper considers main elements of IVF evaluated, namely indications, external ventricular drain (EVD) techniques, fibrinolytic administration through the drainage catheter vs intratecali, fibrinolytic dosage used (urokinase, tissue plasminogen activator).

The paper describes the results following IVH: mortality, main complications (re-bleeding, ventriculitis, shunt-dependence ect) and functional outcome. This article reviews the general points associated with IVH and its treatment with topical IVF.

Keywords: intraventricular hemorrhage; fibrinolytics; intraventricular fibrinolysis; occlusive hydrocephalus; external ventricular drainage.

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2017;(2):5-10.

Внутрішньошлуночкові крововиливи і їх лікування методом фібринолізу: огляд літератури

Дзенис Ю.Л.¹, Стиранс К.Ю.²

¹ Нейрохірургічна клініка, Університетська клінічна лікарня імені Паула Страдыня, Рига, Латвія

² Медичний факультет, Латвійський Університет, Рига, Латвія

Надійшла до редакції 17.01.17.
Прийнята до публікації 05.05.17.

Адреса для листування:

Дзенис Юріс Леонардович,
Нейрохірургічна клініка,
Університетська клінічна лікарня
імені Паула Страдыня, вул. Пилсоню,
13, Рига, Латвія, LV-1002, e-mail:
jurisdzenis16@gmail.com

Огляд присвячений внутрішньошлуночковим крововиливам (ВШК) та їх лікуванню методом локального внутрішньошлуночкового фібринолізу (ВШФ). Представлена оцінка різних факторів, що характеризують ВШК: етіології, класифікації, діагностики неврологічних симптомів, кількісної та якісної оцінки ВШК, місця прориву (надходження) крові в систему шлуночків при вторинних ВШК.

Відображені основні питання локального ВШФ: показання, техніка виконання зовнішнього вентрикулярного дренивання (ЗВД), спосіб введення фібринолітика через дренажний катетер і інтратекально, дози основних фібринолітиків (урокинази, тканинного активатора плазміногену).

Наведені результати застосування методу ВШФ: летальність, основні ускладнення (повторні крововиливи, вентрикуліт, шунтозалежність тощо), функціональний результат. Огляд завершується загальним висновком щодо ВШК та їх лікування методом локального ВШФ.

Ключові слова: внутрішньошлуночкові крововиливи; фібринолітики; внутрішньошлуночковий фібриноліз; оклюзійна гідроцефалія; зовнішній вентрикулярний дренаж.

Український нейрохірургічний журнал. 2017;(2):5-10.

Внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) характеризуется тяжелым клиническим течением и высокой (до 50%) летальностью. Оно часто является осложнением сосудистых заболеваний головного мозга [1–3].

По результатам интернационального рандомизированного STICH исследования, в которое включены 902 больных с нетравматическими внутримозговыми гематомами (ВМГ), ВЖК возникло у 377 (40%) пациентов, у 208 (55%) — в сочетании с гидроцефалией [4].

Из 2412 больных, оперированных по поводу разрыва артериальной аневризмы, ВЖК выявлены у 410 (17%) [5]. Наиболее часто (в 40–82% наблюдений) ВЖК возникает при аневризмах передней соединительной артерии [6, 7].

В процессе изучения находятся вопросы лечения ВЖК, которое является тяжелым заболеванием. В плане лечения ВЖК в настоящее время чаще всего применяют: НВД, эндоскопический метод или его сочетание с НВД, ВЖФ в сочетании с НВД [1, 8–15].

Характеристика ВЖК. ВЖК подразделяют на первичные и вторичные. К первичным относят ВЖК, локализованные в пределах системы желудочков. Они составляют не более 3% всех ВЖК. Чаще выявляют вторичные ВЖК, при которых кровоизлияние возникает вследствие прорыва или поступления крови из соседних структур. Такое подразделение играет важную роль при выборе оптимального лечения [2, 16–18].

Клиническими признаками ВЖК являются: острая головная боль, тошнота, рвота, понижение уровня сознания вплоть до комы, симптомы поражения черепных нервов (чаще III и VI), гормеотония, внутривнутричерепная гипертензия, ригидность затылочных мышц, центральное повышение температуры тела, артериальная гипертензия, нарушение ритма сердца и пр. [2, 18–22].

ВЖК запускает ряд патологических процессов: острую окклюзионную гидроцефалию; токсическое влияние крови и продуктов ее распада на паренхиму головного мозга; сдавление (масс-эффект) свертками крови окружающих структур, особенно жизнеугрожающее состояние — при сдавлении дна IV желудочка; повторные кровоизлияния (в 10–20% наблюдений); у некоторых больных — церебральный вазоспазм с ишемией и хроническую форму гидроцефалии как резидуальное состояние [1–3, 18, 23–26].

Определены основные этиологические факторы ВЖК: разрыв аневризмы и НВМГ — как правило, вторичный вариант ВЖК; АВМ или АВ фистулы; интравентрикулярные опухоли (папиллома, эпендимома, менингиома, астроцитомы, метастазы); интравентрикулярные аневризмы; черепно-мозговая травма; болезнь моя-моя; коагулопатия; апоплексия гипофиза; васкулит; фибромышечная дисплазия; передозировка симпатомиметиков [5, 16, 17, 27–29]. В 20–50% наблюдений установить этиологию ВЖК не удается, однако у 50% этих больных отмечена хроническая артериальная гипертензия [16, 17].

Классифицируют ВЖК: а) по локализации: боковые желудочки, III желудочек, IV желудочек и их сочетание; б) по количеству крови: до 5 мл; 5–10 мл; более 15 мл; в) по агрегатному состоянию крови (в единицах Хаунсфилда — Н по данным КТ): до 40 ед Н — примесь крови; 40–60 ед Н — сгустки крови; более 60 ед Н — свертки крови; г) по наличию сопутствующей окклюзионной гидроцефалии: ВЖК первой степени — увеличение желудочков до 30%

объема; второй степени — 30–60%; третьей степени — более 60% [30].

Интенсивность ВЖК оценивают по шкале Graeb (1982): заполнение бокового желудочка на 50% — соответствует 1 баллу, на 67% желудочка — 2 балла, полное заполнение свертками — 3 балла [31]; заполнение свертками III и IV желудочков без их расширения соответствует 1 баллу, с расширением — 2 баллам. Общее число баллов суммируют. По этой шкале тотальная гемотампонада системы желудочков соответствует 10 баллам. При этом выделяют 3 степени заполнения: 1-я степень — 1–2 балла, 2-я степень — 3–6 баллов, 3-я степень — 7–10 баллов.

Установлены три основных варианта поступления крови в систему желудочков: а) перфорация конечной пластинки III желудочка при разрыве аневризмы передних отделов артериального круга большого мозга; б) ретроградное поступление крови через отверстия Мажанди и Люшка; в) прорыв крови из нетравматической ВМГ, особенно таламической локализации [32].

Установлена корреляция между локализацией ВЖК и расположением артериальной аневризмы: а) при аневризме ПСА ВЖК, как правило, локализуется в передних рогах боковых желудочков и полости III желудочка вследствие проникновения через разрушенное продырявленное вещество, реже — через терминальную пластину; б) при аневризме средней мозговой артерии ВЖК определяют в нижнем роге бокового желудочка вследствие прорыва ВМГ латеральной щели; в) при аневризме бифуркации внутренней сонной артерии ВЖК локализовались в III желудочке вследствие разрушения гипоталамической области; г) при аневризме развилки базиллярной артерии ВЖК локализовались в III желудочке; е) при аневризме задней нижней мозжечковой артерии ВЖК первоначально локализовались в IV желудочке с последующим распространением по всей системе желудочков [5].

Фибринолитическая терапия. Все противосвертывающие препараты классифицируют на: 1) антиагрегантные средства прямого действия (гепарин, фраксипарин, фраксин, вертен и др.) — препараты, непосредственно влияющие на факторы свертывания крови (XII, XI, X, IX, VII, II); 2) фибринолитические средства (фибринолизин, стрептокиназа, урокиназа, ретеплаза, актилизе и др.) — ферментные препараты, растворяющие фибрин вследствие прямого воздействия либо опосредованно, путем активации плазминогена; 3) антикоагулянты непрямого действия (неодикумарин, фенилин) — антагонисты витамина К, нарушают биосинтез протромбина в печени, проконвертина и некоторых других факторов свертывания крови (IX, X); 4) простагландины — эндогенные ингибиторы агрегации тромбоцитов [33, 34].

В целях локального ВЖФ сгустков крови ВМГ и ВЖК используют в основном фибринолитические препараты, которые существенно не влияют на системную свертываемость крови. Один из основных ферментов, который в процессе ВЖФ непосредственно расщепляет нити фибрина в плазме, представлен неактивной формой — плазминогеном и активируется тремя путями: внутренним, внешним и альтернативным [33, 34].

Показания к проведению ВЖФ ВЖК: а) интенсивность ВЖК, соответствующая 8–10 баллам по шкале Graeb (1982), или 3-й степени; б) окклюзионная гидроцефалия; в) уровень сознания по ШКГ 8 баллов и меньше, по шкале Hunt-Hess — IV–V степени [32].

ВЖФ, как правило, проводят в сочетании с НВД, фибринолитики (стрептокиназа, урокиназа, проурокиназа, тканевой активатор плазминогена и др.) вводят интравентрикулярно через дренажную систему. В сроки до 3 сут ВЖК более эффективен тканевой активатор плазминогена, на 5–8-е сутки — предпочтение для более быстрой резорбции отдают урокиназе [34]. Урокиназу используют в дозе от 5000 до 50 000 ед 2 раза в сутки. Уточняют оптимальную суточную дозу тканевого активатора плазминогена (от 1 до 4 мг 2 раза в сутки). Ориентировочное дозирование тканевого активатора плазминогена осуществляют по максимальному диаметру нетравматической ВМГ (1 мм на 1 см) [34].

Дренаж при НВД через трансдюссер соединяют с установкой, регистрирующей внутричерепное давление. Обычно используют одностороннее НВД через передний рог недоминантного полушария большого мозга, реже — при окклюзии межжелудочковых отверстий и III желудочка — применяют двустороннее НВД [1, 5, 8, 11, 13, 30, 35–43].

При аневризматических ВЖК НВД с ВЖФ выполняют только после превентивной эмболизации аневризмы, что исключает возникновение повторного субарахноидального кровоизлияния (САК), значительно уменьшает летальность [5, 44–47].

При другом варианте, который чаще использовали в начальный период разработки метода ВЖФ, но сохранивший актуальность, фибринолитики вводили интратекально [1, 30, 32, 48, 49].

В единичных наблюдениях при ВЖК интратекальное введение фибринолитиков сочетали с люмбальным дренированием [50].

Эффективность интратекального фибринолиза при нетравматических ВЖК оценивали на основании анализа динамики объема внутрижелудочковых свертков в процессе фибринолиза; скорости санации каждого желудочка (боковых, III и IV) при проведении фибринолиза; динамики кровоизлияния в базальных цистернах; динамики объема сопутствующей ВМГ; динамики устранения окклюзионной гидроцефалии; скорости регресса нарушений сознания и очаговых неврологических симптомов [32].

Локальный фибринолиз (в основном при нетравматических ВМГ) успешно сочетается со стереотаксическим методом [34]. В процессе локального фибринолиза ВМГ в целях навигации может быть использован ультразвуковой способ диагностики [49].

Альтернативой локального ВЖФ при ВЖК является эндоскопическое удаление ВЖК в сочетании с НВД [14, 15, 51, 52]. Функциональный исход эндоскопического метода по модифицированной шкале Rankin сопоставим с таковым при использовании метода локального ВЖФ ВЖК.

Результаты. Летальность при ВЖК с применением ВЖФ составляет от 0 до 45%, в среднем 20–30%. При использовании только НВД без сочетания с ВЖФ летальность, по данным рандомизированных исследований, увеличилась не менее чем в 2–3 раза. Хороший функциональный исход по шкале исходов Глазго при сочетании ВЖФ и НВД отмечен в 11–89% наблюдений, в среднем — около 50% [8–11, 13, 44, 45, 48, 53–59].

По данным интернационального рандомизированного исследования с участием 48 пациентов, у которых по поводу ВЖК проведено НВД и осуществлен локальный ВЖФ через дренаж с применением тканево-

го активатора плазминогена (3 мг через каждые 12 ч), отмечена более быстрая санация системы желудочков — в среднем в течение 7,5 сут (в группе плацебо — 12,5 сут). Основные клинические параметры (летальность, частота инфекционных осложнений и др.) в обеих группах были сопоставимы. Повторные рецидивы кровоизлияния несколько чаще возникали в группе фибринолиза, что явилось основой для уменьшения дозы плазминогена (1 мг через каждые 8 ч) в следующем проекте CLEAR-III. Пациентов с АВМ и артериальными аневризмами в исследование не включали [16].

Проанализированы результаты лечения 343 пациентов по поводу ВЖК, обусловленного нетравматической ВМГ (у 67%) и разрывом артериальной аневризмы (у 33%) [60]. При консервативном лечении летальность составила 78%, при НВД (без ВЖФ) — 58%, при сочетании НВД с интратекальным введением фибринолитика — 6%. Однако результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку сравнивали нерандомизированные группы, прогностические показатели которых заметно различались.

Неврологическое состояние оценивали на основе анализа динамики уровня сознания по ШКГ: на момент операции — (8,26±0,67) балла, через 48 ч — (11,32±0,96) балла, по завершении ВЖФ — (14,6±0,22) балла [32]. По тесту Вилкоксона динамика изменений уровня сознания была достоверной ($z=1,94$; $p<0,053$).

Осложнения. Осложнения локального ВЖФ в хирургии внутричерепных кровоизлияний (включая ВЖК) целесообразно разделить на три группы: а) повторные (рецидив) кровоизлияния после осуществления локального ВЖФ; б) отсутствие динамики уменьшения объема кровоизлияния и выраженности дислокационного синдрома; в) гнойно-инфекционные осложнения [32].

В исследовании ВЖФ при ВЖК, включавшем 100 пациентов, у которых выявлены нетравматические ВМГ объемом менее 30 см³, повторные ВЖК наблюдали у 12% больных — после ВЖФ, у 5% — в группе плацебо [11, 40, 41, 61]. По данным других авторов, частота повторных ВЖК после ВЖФ составила 10–20% [13, 18, 22]. Повышенный риск этого осложнения отмечен у пациентов при наличии АВМ, артериальных аневризм, нарушении коагуляционных процессов. В то же время, при интратекальном введении фибринолитиков в небольших сериях наблюдений повторные ВЖК не выявлены [1, 30, 32, 48].

В рандомизированном исследовании [62] установлено, что локальный ВЖФ с применением тканевого активатора плазминогена достоверно повышал частоту возникновения НВД-ассоциированного вентрикулита. По данным литературы, частота НВД-ассоциированного вентрикулита при ВЖФ составляла в среднем 20–30% [9, 13, 38, 44, 45, 53–56, 58, 59, 63–66].

У некоторых больных после ВЖК и локального ВЖФ отмечен фибринолитический процесс в субарахноидальном пространстве и базальных цистернах, что обуславливало нарушение реабсорбции спинномозговой жидкости и открытую (сообщающуюся) гидроцефалию. Таким больным показано перманентное ликворшунтирование, как правило, в брюшную полость (вентрикулоперитонеостомия). По сводным результатам большого числа исследований, необходимость в шунтировании составила от 0 до 38%, в среднем 15–25%, у пациентов, которым по поводу

ВЖК проводили ВЖФ [9, 13, 38, 44, 45, 53–56, 58, 59, 63–66].

Некоторые авторы обратили внимание на увеличение перифокального отека вокруг ВМГ после ВЖФ и НВД [67], хотя большинство исследователей считают, что метод не влияет на степень перифокального отека [59, 68].

В эксперименте доказано, что локальный ВЖФ с применением актилизе при ВЖК способствует быстрой элиминации крови по сравнению с таковой в контроле, в то же время препарат обуславливает увеличение отека субэпендимарного белого вещества [30].

В настоящее время разрабатываются международные, многоцентровые, рандомизированные, научные, многоступенчатые исследовательские проекты по изучению нетравматических ВМГ: MISTIE (в частности — Minimally Invasive Surgery plus rt-PA for Intracerebral Hemorrhage Evacuation – MISTIE Decreases Perihematomal Edema [69]); CLEAR IVH Trial (в частности — Resolution of Intraventricular Hemorrhage Varies by Ventricular Region and Dose of Intraventricular Thrombolytic: the Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of IVH – CLEAR IVH [41]); STICH (в частности — Early Surgery versus Initial Conservative Treatment in Patients with Spontaneous Supratentorial Intracerebral Haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage – STICH: a randomized trial [70]).

Заключение. ВЖК является осложнением многих сосудистых заболеваний и представляет тяжелую нейрохирургическую патологию. Для планирования ВЖФ ВЖК оценивают по локализации, количеству крови, ее агрегатному состоянию, наличию окклюзионной гидроцефалии, интенсивности ВЖК по шкале Graeb. В качестве фибринолитика чаще всего используют урокиназу и тканевой активатор плазминогена, которые вводят интравентрикулярно через дренаж. При аневризматических ВЖК ВЖФ осуществляют после эмболизации аневризмы. Послеоперационная летальность составляет в среднем 20–30%. При сочетанном применении ВЖФ с НВД летальность уменьшается в 2–3 раза по сравнению с таковой при НВД без ВЖФ. Осложнения метода (повторные кровоизлияния, НВД-ассоциированный вентикулит, необходимость шунтирования и пр.) значительно не влияют на результат лечения. Метод локального ВЖФ в сочетании с НВД можно с успехом рекомендовать для лечения ВЖК.

References

- Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2015;46(7):2032-60. DOI:10.1161/str.0000000000000069. PMID:26022637.
- Flint A, Roebken A, Singh V. Primary intraventricular hemorrhage: yield of diagnostic angiography and clinical outcome. *Neurocrit Care*. 2008;8(3):330-6. DOI:10.1007/s12028-008-9070-2. PMID:18320145.
- Nyquist P, Hanley DF. The use of intraventricular thrombolytics in intraventricular hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2007;261(1-2):84-8. DOI:10.1016/j.jns.2007.04.039. PMID:17553525.
- 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*. 2006;96:65-8. DOI:10.1007/s1211-30714-1_16. PMID:16671427.
- Krylov VV, Burov SA. *Khirurgiya anevrizm golovnogo mozga, oslozhnennykh vnurizheludochkovymi krovoizliyaniyami* [Surgery of brain aneurysms complicated by intraventricular hemorrhage]. In: *Khirurgiya anevrizm golovnogo mozga* [Surgery of brain aneurysm]; ed. Krylov VV. Vol.1. Moscow: Novoye vremya; 2011. P.392-410. Russian.
- Krylov VV. *Khirurgicheskoye lecheniye vnurizheludochkovykh krovoizliyaniy pri razryve anevrizm golovnogo mozga* [Surgical treatment of intraventricular hemorrhage with rupture brain aneurysm]. *Voprosy neyrokhirurgii*. 1993;1:31-5. Russian.
- Donauer E, Reif J, Al-Khalaf B, Mengedoh E, Faubert C. Intraventricular haemorrhage caused by aneurysms and angiomas. *Acta Neurochir*. 1993;122(1-2):23-31. DOI:10.1007/bf01446982. PMID:8333305.
- Gaberel T, Magheru C, Parienti J, Huttner H, Vivien D, Emery E. Intraventricular fibrinolysis versus external ventricular drainage alone in intraventricular hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke*. 2011;42(10):2776-81. DOI:10.1161/strokeaha.111.615724. PMID:21817146.
- Litraco S, Almairac F, Gaberel T, Ramakrishna R, Fontaine D, Sedat J, Lonjon M, Paquis P. Intraventricular fibrinolysis for severe aneurysmal intraventricular hemorrhage: a randomized controlled trial and meta-analysis. *Neurosurg Rev*. 2013;36(4):523-31. DOI:10.1007/s10143-013-0469-7. PMID:23636409.
- Akdemir H, Selçuklu A, Paşaoğlu A, Öktem I, Kavuncu I. Treatment of severe intraventricular hemorrhage by intraventricular infusion of urokinase. *Neurosurg Rev*. 1995;18(2):95-100. DOI:10.1007/bf00417665. PMID:7478022.
- Naff N, Williams MA, Keyl PM, Tuhim S, Bullock MR, Mayer SA, Coplin W, Narayan R, Haines S, Cruz-Flores S, Zuccarello M, Brock D, Awad I, Ziai WC, Marmarou A, Rhoney D, McBee N, Lane K, Hanley DF Jr. Low-dose recombinant tissue-type plasminogen activator enhances clot resolution in brain hemorrhage: the intraventricular hemorrhage thrombolysis trial. *Stroke*. 2011;42(11):3009-16. DOI:10.1161/strokeaha.110.610949. PMID:21868730.
- Jackson DA, Patel AV, Darracott RM, Hanel RA, Freeman WD, Hanley DF. Safety of intraventricular hemorrhage (IVH) thrombolysis based on CT localization of external ventricular drain (EVD) fenestrations and analysis of EVD tract hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2013;19(1):103-10. DOI:10.1007/s12028-012-9713-1. PMID:22544476.
- Khan NR, Tsvigoulis G, Lee SL, Jones GM, Green CS, Katsanos AH, Klimo P Jr, Arthur AS, Elijovich L, Alexandrov AV. Fibrinolysis for intraventricular hemorrhage: an updated meta-analysis and systematic review of the literature. *Stroke*. 2014;45(9):2662-9. DOI:10.1161/STROKEAHA.114.005990. PMID:25052321.
- Basaldella L, Marton E, Fiorindi A, Scarpa B, Badreddine H, Longatti P. External ventricular drainage alone versus endoscopic surgery for severe intraventricular hemorrhage: a comparative retrospective analysis on outcome and shunt dependency. *Neurosurg Focus*. 2012;32(4):E4. DOI:10.3171/2012.1.focus11349. PMID:22463114.
- Chen CC, Liu CL, Tung YN, Lee HC, Chuang HC, Lin SZ, Cho DY. Endoscopic surgery for intraventricular hemorrhage (IVH) caused by thalamic hemorrhage: comparisons of endoscopic surgery and external ventricular drainage (EVD) surgery. *World Neurosurg*. 2011;75(2):264-8. DOI:10.1016/j.wneu.2010.07.041. PMID:21492728.
- Cucchiara BL. *Intraventricular Hemorrhage* [Internet]. UpToDate; 2013. [cited 2016 November 28]. Available at: http://www.uptodate.com/contents/intraventricular-hemorrhage?source=search_result&search=intraventricular+hemorrhage&selectedTitle=1%7E116
- Hinson HE, Hanley DF, Ziai WC. Management of intraventricular hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010 Mar;10(2):73-82. DOI:10.1007/s11910-010-0086-6. PMID:20425231.
- Passero S, Ulivelli M, Reale F. Primary intraventricular haemorrhage in adults. *Acta Neurol Scand*. 2002;105(2):115-9. DOI:10.1034/j.1600-0404.2002.10118.x. PMID:11903121.
- Angelopoulos M, Gupta SR, Azat Kia B. Primary intraventricular hemorrhage in adults: clinical features, risk factors, and outcome. *Surg Neurol*. 1995;44(5):433-7. DOI:10.1016/0090-3019(95)00261-8. PMID:8629227.
- Martí-Fàbregas J, Piles S, Guardia E, Martí-Vilalta JL. Spontaneous primary intraventricular hemorrhage: clinical

- data, etiology and outcome. *J Neurol*. 1999;246(4):287-91. DOI:10.1007/s004150050348. PMID:10367697.
21. Kumar K, Demeria DD, Verma A. Recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of intraventricular hemorrhage secondary to periventricular arteriovenous malformation before surgery: case report. *Neurosurgery*. 2003;52(4):964-9. DOI:10.1227/01.neu.0000053028.06474.c6. PMID:12657195.
 22. Nyquist P, LeDroux S, Geocadin R. Thrombolytics in intraventricular hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007;7(6):522-8. DOI:10.1007/s11910-007-0080-9. PMID:17999899.
 23. Nishikawa T, Ueba T, Kajiwara M, Miyamatsu N, Yamashita K. A priority treatment of the intraventricular hemorrhage (IVH) should be performed in the patients suffering intracerebral hemorrhage with large IVH. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(5):450-3. DOI:10.1016/j.clineuro.2009.01.005. PMID:19231066.
 24. Roos Y, Hasan D, Vermeulen M. Outcome in patients with large intraventricular haemorrhages: a volumetric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(5):622-4. DOI:10.1136/jnnp.58.5.622. PMID:7745414.
 25. Gerard E, Frontera J, Wright C. Vasospasm and cerebral infarction following isolated intraventricular hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2007;7(3):257-9. DOI:10.1007/s12028-007-0057-1. PMID:17522787.
 26. Maeda K, Kurita H, Nakamura T, Usui M, Tsutsumi K, Morimoto T, Kirino T. Occurrence of severe vasospasm following intraventricular hemorrhage from an arteriovenous malformation. *J Neurosurg*. 1997;87(3):436-9. DOI:10.3171/jns.1997.87.3.0436. PMID:9285611.
 27. Benes VS. Ventricular haemorrhage. *Zentralbl Neurochir*. 1985;46(4):283-9. PMID:3832694.
 28. Grabb PA. Traumatic intraventricular hemorrhage treated with intraventricular recombinant-tissue plasminogen activator: technical case report. *Neurosurgery*. 1998;43(4):966-9. DOI:10.1097/00006123-199810000-00150. PMID:9766330.
 29. Müller H, Brock M. Primary intraventricular traumatic hemorrhage. *Surg Neurol*. 1987;27(4):398-402. DOI:10.1016/0090-3019(87)90021-8. PMID:3493545.
 30. Shirshov AV. *Supratentorial'nyye gipertenzivnyye vnutrimozgovyye krovoizliyaniya, oslozhnennyye ostroy obstruktivnoy gidrotsefaliiyey i proryvnoy krov' v zheludochkovuyu sistemu* [dissertation]. Moscow (Russia): Institute of Neurology; 2006. Russian. Available at: <http://medical-diss.com/medicina/supratentorialnye-gipertenzivnye-vnutrimozgovoye-krovoizliyaniya-oslozhnennyye-ostroy-obstruktivnoy-gidrotsefaliiyey-i-proryvnoy#ixzz3x8Qcl00>
 31. Graeb DA, Robertson WD, Lapointe JS, Nugent RA, Harrison PB. Computed tomographic diagnosis of intraventricular hemorrhage. Etiology and prognosis. *Radiology*. 1982;143(1):91-6. DOI:10.1148/radiology.143.1.6977795. PMID:6977795.
 32. Krylov VV, Burov SA, Galankina IYe, Dashyan VG. *Punktsionnaya aspiratsiya i lokal'nyy fibrinoliz v khirurgii vnutricherepnykh krovoizliyaniy* [Puncture aspiration and local fibrinolysis in surgery of intracranial hemorrhage]. Moscow: Avtorskaya Akademiya; 2009. Russian.
 33. Krylov VV, Dashyan VG, Burov SA. *Khirurgiya gipertenzivnykh vnutrimozgovykh gematom [The surgery of hypertensive intracerebral hematomas]* In: Skvortsov VI, Krylov VV, editors. *Gemorragicheskiy insult [Hemorrhagic Stroke]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. p.77-98. Russian.
 34. Samadani U, Rohde V. A review of stereotaxy and lysis for intracranial hemorrhage. *Neurosurg Rev*. 2009;32(1):15-22. DOI:10.1007/s10143-008-0175-z. PMID:18830646.
 35. Lapointe M, Haines S. Fibrinolytic therapy for intraventricular hemorrhage in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD003692. DOI:10.1002/14651858.CD003692. PMID:12137707.
 36. 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, double-blind, controlled trial. *Neurosurgery*. 2004;54(3):577-84. PMID:15028130.
 37. 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(4):553-72. PMID:3491340.
 38. King NK, Lai JL, Tan LB, Lee KK, Pang BC, Ng I, Wang E. A randomized, placebo-controlled pilot study of patients with spontaneous intraventricular haemorrhage treated with intraventricular thrombolysis. *J Clin Neurosci*. 2012;19(7):961-4. DOI:10.1016/j.jocn.2011.09.030. PMID:22595353.
 39. Staykov D, Wagner I, Volbers B, Huttner HB, Doerfler A, Schwab S, Bardutzky J. Dose effect of intraventricular fibrinolysis in ventricular hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(7):2061-4. DOI:10.1161/STROKEAHA.110.608190. PubMed PMID:21546475.
 40. 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 Neurochir Suppl*. 2008;105:217-20. PMID:19066112.
 41. Webb AJ, Ullman NL, Mann S, Muschelli J, Awad IA, Hanley DF. Resolution of Intraventricular Hemorrhage Varies by Ventricular Region and Dose of Intraventricular Thrombolytic: The Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of IVH (CLEAR IVH) Program. *Stroke*. 2012;43(6):1666-8. DOI:10.1161/strokeaha.112.650523. PMID:22474059.
 42. 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(11):848-52. DOI:10.1212/01.wnl.0000304930.47751.75. PMID:18332342.
 43. Gaberel T, Magheru C, Emery E. Management of non-traumatic intraventricular hemorrhage. *Neurosurg Rev*. 2012;35(4):485-95. DOI:10.1007/s10143-012-0399-9. PMID:22732889.
 44. Findlay JM, Jacka MJ. Cohort study of intraventricular thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for aneurysmal intraventricular hemorrhage. *Neurosurgery*. 2004;55(3):532-8. DOI:10.1227/01.neu.0000134473.98192.b1. PMID:15335420.
 45. Varelas PN, Rickert KL, Cusick J, Hacin-Bey L, Sinsel G, Torbey M, Spanaki M, Gennarelli TA. Intraventricular hemorrhage after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: pilot study of treatment with intraventricular tissue plasminogen activator. *Neurosurgery*. 2005;56(2):205-13. DOI:10.1227/01.neu.0000147973.83688.d8. PMID:15670368.
 46. Hall B, Parker D Jr, Carhuapoma JR. Thrombolysis for intraventricular hemorrhage after endovascular aneurysmal coiling. *Neurocrit Care*. 2005;3(2):153-6. DOI:10.1385/ncc.3:2:153. PMID:16174886.
 47. Nieuwkamp DJ, Verweij BH, Rinkel GJ. Massive intraventricular haemorrhage from aneurysmal rupture: patient proportions and eligibility for intraventricular fibrinolysis. *J Neurol*. 2010;257(3):354-8. DOI:10.1007/s00415-009-5323-z. PMID:19823896.
 48. Zorin NA, Garus DV, Grigoruk SP, Garus MV. [Experience in the use of intrathecal fibrinolysis in the surgery of massive ventricular hemorrhages]. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2014;(1):4-9. Russian.
 49. Saribekyan AS. *[Surgical treatment of hemorrhagic stroke by the method of puncture aspiration and local fibrinolysis]*. Moscow: IC "Letopis"; 2009. Russian.
 50. Staykov D, Huttner HB, Struffert T, Ganslandt O, Doerfler A, Schwab S, Bardutzky J. Intraventricular fibrinolysis and lumbar drainage for ventricular hemorrhage. *Stroke*. 2009;40(10):3275-80. DOI:10.1161/strokeaha.109.551945. PMID:19679848.
 51. Yadav Y, Mukerji G, Shenoy R, Basoor A, Jain G, Nelson A. Endoscopic management of hypertensive intraventricular haemorrhage with obstructive hydrocephalus. *BMC Neurol*. 2007;7:1. DOI:10.1186/1471-2377-7-1. PMID:7204141.
 52. Zhang Z, Li X, Liu Y, Shao Y, Xu S, Yang Y. Application of neuroendoscopy in the treatment of intraventricular hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24(1):91-6. DOI:10.1159/000103122. PMID:17519550.
 53. Gubucz I, Kakuk I, Major O, Szegedi N, Barsi P, Pánczél G, Varga D, Ovary C, May Z, Ricsó G, Kenéz J, Szilágyi G, Nagy Z. [Effectiveness and safety of intraventricular fibrinolysis in secondary intraventricular hemorrhages (a prospective, randomized study)]. *Orv Hetil*. 2004;145(31):1609-15.

- Hungarian. PMID:15384858.
54. Naff NJ, Carhuapoma JR, Williams MA, Bhardwaj A, Ulatowski JA, Bederson J, Bullock R, Schmutzhard E, Pfausler B, Keyl PM, Tuhim S, Hanley DF. Treatment of intraventricular hemorrhage with urokinase: effects on 30-Day survival. *Stroke*. 2000;31(4):841-7. DOI:10.1161/01.str.31.4.841. PMID:10753985.
 55. Rainov NG, Burkert WL. Urokinase infusion for severe intraventricular haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1995;134(1-2):55-9. DOI:10.1007/bf01428504. PMID:7668129.
 56. Todo T, Usui M, Takakura K. Treatment of severe intraventricular hemorrhage by intraventricular infusion of urokinase. *J Neurosurg*. 1991;74(1):81-6. DOI:10.3171/jns.1991.74.1.0081. PMID:1984512.
 57. Ziai WC, Tuhim S, Lane K, McBee N, Lees K, Dawson J, Butcher K, Vespa P, Wright DW, Keyl PM, Mendelow AD, Kase C, Wijman C, Lapointe M, John S, Thompson R, Thompson C, Mayo S, Reilly P, Janis S, Awad I, Hanley DF. CLEAR III Investigators. A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III study of Clot Lysis Evaluation of Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage (CLEAR III). *Int J Stroke*. 2014;9(4):536-42. DOI:10.1111/ijs.12097. PMID:24033910.
 58. 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(1):183-7. DOI:10.1161/01.str.0000251795.02560.62. PMID:17122427.
 59. Volbers B, Wagner I, Willfarth W, Doerfler A, Schwab S, Staykov D. Intraventricular fibrinolysis does not increase perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2013;44(2):362-6. DOI:10.1161/strokeaha.112.673228. PMID:23306318.
 60. 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(2):117-21. DOI:10.1007/pl00007792. PMID:10751114.
 61. Ziai WC, Melnychuk E, Thompson CB, Awad I, Lane K, Hanley DF. Occurrence and impact of intracranial pressure elevation during treatment of severe intraventricular hemorrhage. *Crit Care Med*. 2012;40(5):1601-8. DOI:10.1097/ccm.0b013e318241e380. PMID:22430237.
 62. Fabiano AJ, Gruber TJ, Baxter MS. Increased ventriculostomy infection rate with use of intraventricular tissue plasminogen activator: a single-center observation. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(11):2362-4. DOI:10.1016/j.clineuro.2013.08.018. PMID:24034819.
 63. Castaño Ávila S, Corral Lozano E, Vallejo De La Cueva A, Maynar Moliner J, Martín López A, Fonseca San Miguel F, Urturi Matos JA, Manzano Ramírez A. Intraventricular hemorrhage treated with intraventricular fibrinolysis. A 10-year experience. *Med Intensiva*. 2013;37(2):61-6. DOI:10.1016/j.medin.2012.02.011. PMID:22578267.
 64. Torres A, Plans G, Martino J, Godino O, Garcia I, Gracia B, Acebes JJ. Fibrinolytic therapy in spontaneous intraventricular haemorrhage: efficacy and safety of the treatment. *Br J Neurosurg*. 2008;22(2):269-74. DOI:10.1080/02688690701834494. PMID:18348024.
 65. Dunatov S, Antoncic I, Bralic M, Jurjevic A. Intraventricular thrombolysis with rt-PA in patients with intraventricular hemorrhage. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(5):343-8. DOI:10.1111/j.1600-0404.2010.01481.x. PMID:21303348.
 66. Hallevi H, Walker KC, Kasam M, Bornstein N, Grotta JC, Savitz SI. Inflammatory response to intraventricular hemorrhage: time course, magnitude and effect of t-PA. *J Neurol Sci*. 2012;315(1-2):93-5. DOI:10.1016/j.jns.2011.11.019. PMID:22126859.
 67. Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE, Grobelny BT, Narula R, Guo KH, Claassen J, Lee K, Badjatia N, Mayer SA, Connolly ES Jr. Exacerbation of perihematomal edema and sterile meningitis with intraventricular administration of tissue plasminogen activator in patients with intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery*. 2010;66(4):648-55. DOI:10.1227/01.neu.0000360374.59435.60. PMID:20305489.
 68. Ziai W, Moullaali T, Nekoovaght-Tak S, Ullman N, Brooks JS, Morgan TC, Hanley DF. No exacerbation of perihematomal edema with intraventricular tissue plasminogen activator in patients with spontaneous intraventricular hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2013;18(3):354-61. DOI:10.1007/s12028-013-9826-1. PMID:23463422.
 69. Mould WA, Carhuapoma JR, Muschelli J, Lane K, Morgan TC, McBee NA, Bistran-Hall AJ, Ullman NL, Vespa P, Martin NA, Awad I, Zuccarello M, Hanley DF; MISTIE Investigators. Minimally invasive surgery plus recombinant tissue-type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation decreases perihematomal edema. *Stroke*. 2013;44(3):627-34. DOI:10.1161/strokeaha.111.000411. PMID:23391763.
 70. 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(9457):387-97. DOI:10.1016/s0140-6736(05)70233-6. PMID:15680453.