

**НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С
АНЕВРИЗМАТИЧЕСКИМ СУБАРАХНОИДАЛЬНЫМ
КРОВОИЗЛИЯНИЕМ В НЕЙРОРЕАНИМАЦИОННОМ ОТДЕЛЕНИЕ
РНЦЭМП АФ.**

Кучкаров Ш.Т.

магистр

*кафедры Анестезиологии – реаниматологии,
детской анестезиологии – реаниматологии*

Исмаилов О.А.

ассистент

*кафедры Анестезиологии – реаниматологии,
детской анестезиологии – реаниматологии*

Андижанский государственный медицинский институт

Каримов А.А.

РНЦЭМП АФ заведующий отделение нейрореанимации

Актуальность проблемы. Субарахноидальные кровоизлияния (САК) вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга характеризуются высокой летальностью. Более чем у 25% пациентов, выживших после аневризматического САК (аСАК), формируется отсроченная ишемия головного мозга, являющаяся одной из основных причин инвалидизации. Механизмы, лежащие в основе формирования отсроченной ишемии, до сих пор не до конца изучены. Ранее считалось, что развитие вазоспазма является единственной причиной формирования отсроченной ишемии. Однако в последнее время получены данные, свидетельствующие о том, что нарушения системы гемостаза, характерные для данной категории пациентов, служат причиной формирования тромбов в артериях головного мозга, что является одним из основных патофизиологических механизмов развития отсроченной ишемии. В данном обзоре представлен анализ опубликованных научных работ, касающихся нарушений гемостаза у пациентов с аСАК, их патофизиологических механизмов и роли в развитии церебральной ишемии.

Ключевые слова: нейрохирургические больные, субарахноидальное кровоизлияние, аСАК, нарушения гемостаза, микротромбозы, активация тромбоцитов, отсроченная ишемия головного мозга, гиперкоагуляция, тканевой фактор, вторичное повреждение головного мозга.

The urgency of the problem. Subarachnoid hemorrhages (SAH) due to rupture of cerebral aneurysms are characterized by high mortality. More than 25% of patients who survived after aneurysmal SAH (aSAH) develop delayed cerebral ischemia, which is one of the main causes of disability. The mechanisms underlying the formation of delayed ischemia are still not fully understood. It was previously believed that the development of vasospasm is the only cause of delayed ischemia. Recently, however, data have been obtained indicating that disturbances in the hemostasis system, characteristic of this category of patients, cause the formation of blood clots in the arteries of the brain, which is one of the main pathophysiological mechanisms for the development of delayed ischemia. This review presents an analysis of published scientific papers on hemostasis disorders in patients with aSAH, their pathophysiological mechanisms and role in the development of cerebral ischemia.

Key words: neurosurgical patients, subarachnoid hemorrhage, aSAH, hemostasis disorders, microthrombosis, platelet activation, delayed cerebral ischemia, hypercoagulability, tissue factor, secondary brain injury.

Введение. Субарахноидальные кровоизлияния в результате разрыва аневризм сосудов головного мозга (аСАК) характеризуются высоким уровнем неблагоприятных исходов. При этом одной из основных причин инвалидизации после аСАК является формирование отсроченной ишемии головного мозга [1, 2]. По данным ряда работ, гиперкоагуляционный сдвиг в системе гемостаза у нейрохирургических больных представляет собой угрозу жизни, поскольку может привести к формированию микротромбов и появлению участков ишемии головного мозга.

Цель обзора — анализ представленных в литературе данных, касающихся нарушений гемостаза у пациентов с аСАК, патофизиологических механизмов этих нарушений и их роли в развитии церебральной ишемии. Роль гематоэнцефалического барьера в предупреждении интракраниальных кровоизлияний. Поддержание баланса между антикоагулянтами и прокоагулянтами, а также фибринолитической системой в микроциркуляторном русле головного мозга имеет большое значение для нормального мозгового кровотока.

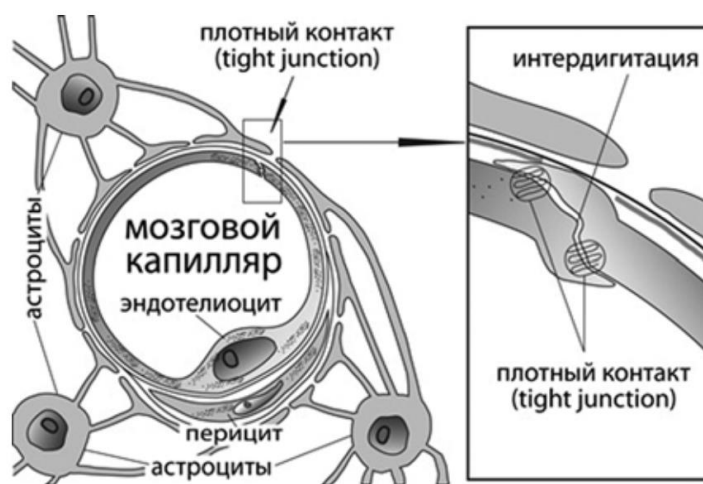


Рис. 1.Строение мозговых капилляров.

Капилляры головного мозга отличаются плотными контактами клеток эндотелия, что обеспечивает существенную защиту от геморрагических явлений. Астроциты являются основным источником тканевого фактора в ЦНС (И.А. Савин, А.С. Горячев. Водно-электролитные нарушения в нейрореанимации [4]).

В физиологических условиях антикоагулянтные факторы и фибринолиз преобладают над прокоагулянтными механизмами. В ответ на разрыв интракраниальной аневризмы возникает гиперкоагуляционный сдвиг системы гемостаза, способствующий формированию микротромбов [3].

Структура гематоэнцефалического барьера обеспечивает существенную защиту от кровоизлияний за счет следующих ключевых элементов (рис. 1):

1. Плотные контакты клеток эндотелия, которыми отличаются капилляры головного мозга. Кроме того, компоненты плотных контактов (трансмембранные белки клаудин и окклюдин) образуют барьер, дополнительно защищающий мозг в условиях коагулопатий [5, 6].

2. Перициты, способствующие синтезу разнообразных трофических факторов и усиливающие барьер между тканью головного мозга и кровью [6]. Известно, что перициты обладают фагоцитарной активностью в отношении эритроцитов [7], что дополнительно усиливает барьер. В эксперименте было показано, что при отсутствии микрососудистых перицитов отмечались дисфункция гематоэнцефалического барьера, активация клеток микроглии, необратимое повреждение нейронов и микроскопические капиллярные кровоизлияния.

3. Астроциты, являющиеся основным источником тканевого фактора (ТФ) (трансмембранного белка – триггера активации системы гемостаза) в центральной нервной системе. Повышенная экспрессия астроцитами ТФ обеспечивает защиту от кровоизлияний на уровне сосудов микроциркуляторного русла [8]. ТФ также может быть обнаружен на поверхности перицитов головного мозга [9].

Признано, что ключевая роль в запуске системы гемостаза принадлежит ТФ [10—12]. Уровень экспрессии ТФ различен в разных органах: для головного мозга, легких, сердца, почек и плаценты характерны высокие уровни ТФ, в то время как для печени, селезенки, скелетной мышцы и тимуса — низкий [13]. Высокий уровень содержания ТФ в головном мозге обеспечивает дополнительную защиту от кровоизлияний. Таким образом, в результате травматического повреждения мозг может инициировать гиперкоагуляционный сдвиг в местной и системной коагуляции [14, 15], ведущий к тромбообразованию. Гиперкоагуляционный сдвиг системы гемостаза при аСАК. Одной из основных причин неблагоприятного исхода после аСАК является отсроченная ишемия головного мозга, развивающаяся приблизительно в 25—35% случаев. Данное осложнение служит одной из основных причин инвалидизации.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе отсроченной ишемии головного мозга, до сих пор не до конца изучены. Ранее считалось, что основным механизмом формирования отсроченной ишемии после аСАК является вазоспазм — сужение артерий головного мозга, диагностируемое по данным ангиографии или доплерографии [16].

В последние годы появились данные, свидетельствующие о мультифакторной этиологии отсроченной ишемии головного мозга при аСАК. Были рассмотрены другие патофизиологические механизмы, в том числе

формирование микротромбов в сосудах мозга [16]. Сразу после разрыва аневризмы происходит активация системы гемостаза: после контакта между кровью и ТФ запускается быстрая генерация тромбина и последующая активация гемостаза, степень которой может быть легко оценена даже в системном кровотоке [14]. Повреждение эндотелия при разрыве аневризмы и агрегация тромбоцитов на эндотелии дополнительно способствуют активации системы гемостаза [10](рис. 2).

Появление прокоагулянтной активности предшествует отсроченной ишемии головного мозга [17]. F. Sehbaи соавт. [18] экспериментально исследовали агрегацию тром-боцитов сразу же после аСАК, продемонстрировав, что уже через 10 мин после развития аСАК отмечалось повышение агрегации тромбоцитов в сосудах головного мозга, а в течение последующих 6 ч она несколько снижалась. Через 24 ч повторно отмечалось усиление тромбообразования, более интенсивного по сравнению с предыдущим. S. Stein и соавт. [19] исследовали наличие микротромбов при аСАК в участках головного мозга, кровоснабжаемых передней мозговой, задней мозговой и средней мозговой артериями (поясная извилина, гиппокамп и островок), полученных при аутопсии 29 пациентов после аСАК. Авторы продемонстрировали, что в основе появления ишемических очагов наряду с развитием вазоспазма лежит образование микротромбов. Отмечалась достоверная корреляция между появлением микротромбов и формированием отсроченной ишемии головного мозга. У пациентов с клинико-морфологическими признаками отсроченной ишемии головного мозга было обнаружено достоверно большее количество микротромбов ($10,0/\text{см}^2$), а у пациентов без ишемических повреждений — значительно меньшее их количество ($2,8/\text{см}^2$). Также отмечалась стадийность тромбообразования. Пики приходились на 1—2-е сутки после кровоизлияния и характеризовались особенно интенсивным тромбообразованием. На 3-и и 4-е сутки отмечалась тенденция к регрессу. При развитии отсроченной ишемии интенсивность тромбообразования повторно увеличивалась в конце 1-й недели и оставалась высокой до конца 2-й недели. В отличие от этой ситуации степень тромбообразования была достаточно низка у больных, умерших без развития отсроченной ишемии. S. Juvelaiи соавт. [20] оценивали агрегацию тромбоцитов, индуцированную аденозиндифосфатом, и связанный с ней выброс тромбоксана В₂ у 52 пациентов с аСАК для обнаружения возможной связи между повышенной активностью функции тромбоцитов и развитием церебральных ишемических осложнений после аСАК. Через 1—2 нед после кровоизлияния отмечалось значительное увеличение активности тромбоцитов и высвобождения тромбоксана.



Рис. 2. Схема предполагаемых механизмов формирования микротромбозов после аСАК с дальнейшей окклюзией мелких артерий и артериол (S. Stein и соавт. Thromboembolism and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: an autopsy study)

Самые высокие значения высвобождения тромбоксана наблюдались у пациентов с клинико-рентгенологическими признаками отсроченной ишемии головного мозга. На 4—14-й день после кровоизлияния отмечалось увеличение системных воспалительных маркеров, таких как интерлейкин (IL)-6 и бета IL-1, в образцах крови, полученных из внутренней яремной вены пациентов, а также повышение уровня фактора активации тромбоцитов, обладающего мощным влиянием на агрегацию тромбоцитов. Его уровень доказанно увеличивается в условиях ишемии, кроме того, в экспериментальных моделях обнаружено, что он приводит к снижению микроциркуляции при системном введении [21].

В 2017 г. J. Frontera и соавт. [22] исследовали активность функции тромбоцитов с помощью тромбоэластографического показателя, а также динамику С-реактивного белка у 106 пациентов с аСАК. Оба показателя увеличивались в течение 72 ч после аСАК. Отмечалась корреляция между степенью повышения данных показателей и тяжестью состояния больных по шкале Hunt—Hess, при этом у пациентов с отсроченной церебральной ишемией активность тромбоцитов была значительно выше, чем у пациентов без появления неврологического дефицита. Проанализировав 3-месячный период после аСАК, авторы пришли к выводу, что у пациентов с летальным исходом и инвалидностью активность тромбоцитов была значимо выше. Существует также ряд работ, освещающий и другие возможные механизмы гиперкоагуляционного сдвига системы гемостаза после аСАК. Рецептор вазопрессина V1a широко распространен в головном мозге (например, на

поверхности клеток эндотелия) [23]. Взаимодействие между вазопрессинном и рецептором V1 способствует агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции [24]. Z. Liu и соавт. [25] исследовали динамику экспрессии рецептора вазопрессина на V1а и его возможное влияние на агрегацию тромбоцитов в экспериментальных моделях аСАК. Авторы показали, что уровень вазопрессина быстро увеличивался через 6 и 24 ч после кровоизлияния. Экспрессия интегрина GPIIb/IIIa (гликопротеин, расположенный на мембране тромбоцитов, использовавшийся для определения агрегации тромбоцитов) достигла максимума в коре и гиппокампе в течение 24 ч после аСАК. Иммунофлуоресцентный метод показал, что вазопрессин и интегрин GPIIb/IIIa имеют одинаковую локализацию, продемонстрировав таким образом стимуляцию агрегации тромбоцитов вазопрессинном. Показано, что высокий уровень вазопрессина в плазме коррелирует с вторичным повреждением мозга после экспериментального аСАК [26]. В 2016 г. P. Fogelman и соавт. [27] исследовали 156 больных с аСАК, показав корреляцию между появлением нозокомиальной инфекции и отсроченной ишемией головного мозга. По мнению авторов, внутрибольничная инфекция усиливает системную воспалительную реакцию, что обуславливает развитие тромбоза и последующую ишемию у пациентов с аСАК. По данным M. Levi и соавт. [28], в ответ на инфекцию высвобождаются активаторы плазминогена (t-PA и U-PA), нейтрализующиеся ингибитором активатора плазминогена типа 1 (PAI-1), что ведет к полному ингибированию процесса фибринолиза и, как следствие, недостаточно эффективному удалению фибрина и появлению микрососудистых тромбозов. Ряд провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6 и IL-8) связан с возникновением вазоспазма и вторичной ишемии головного мозга. Патфизиологические механизмы, за счет которых цитокины приводят к ишемии, малоизучены. Известно, что IL-6 обладает сосудосуживающими свойствами *in vitro* [29]. По данным C. McMahon и соавт. [30], лейкоцитоз и изменения уровня IL-6 можно расценивать как предиктор вторичной ишемии головного мозга. Существуют многочисленные данные о том, что воспалительные реакции активируют систему гемостаза и подавляют антикоагулянтные механизмы [28]. Таким образом, системные воспалительные реакции у больных с аСАК могут дополнительно усиливать гиперкоагуляционный сдвиг, приводя к образованию микротромбов и вторичной ишемии головного мозга. Ettinger [цит. по 31] в своей работе продемонстрировал корреляцию между повышенным уровнем фибриногена и риском развития летального исхода. Другие исследователи показали, что повышенные уровни фибриногена, D-димера и комплекса тромбин—антитромбин могут служить предикторами отсроченной ишемии головного

мозга после аСАК. В экспериментальных моделях разрыв интракраниальной аневризмы приводит к повышению внутричерепного давления и, как следствие, гипоперфузии [32, 33]. Снижение мозгового кровотока инициирует каскад реакций, включающих активацию тромбоцитов и воспаление, что приводит к формированию микротромбов, ишемии, вазогенному отеку и раннему повреждению головного мозга [18, 34, 35]. Активация тромбоцитов дополнительно усиливает воспалительный каскад [36]. Активированные тромбоциты и воспалительные цитокины дополнительно воздействуют на эндотелий, усиливая формирование микро-тромбов и воспаление [18, 35, 37, 38]. Поскольку активация системы гемостаза при аСАК способна привести к образованию микротромбов и стать причиной вторичной ишемии головного мозга, лечение, направленное на снижение активации тромбоцитов, в настоящее время привлекает все большее внимание. S. Dorhout Mees и соавт. [39] провели метаанализ 5 исследований по применению антиагрегантов у больных с аСАК, включивший 669 пациентов. Работа показала, что использование антиагрегантов снижает риск развития отсроченной церебральной ишемии на 15%, при этом риск геморрагических нарушений увеличивался незначительно. Тем не менее рекомендации по использованию антиагрегантов при аСАК отсутствуют [40].

Исследование эффекта терапии низкомолекулярными гепаринами привело к противоречивым результатам. J. Siironen и соавт. [41] в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании оценивали эффект эноксапарина натрия у 170 пациентов с аСАК. В исследуемой группе назначали терапию эноксапарином (40 мг одно-кратно) на следующие сутки после окклюзии аневризмы, при условии, что операция была выполнена в течение 48 ч после аСАК и интракраниальная гематома не превышала 20 мм в диаметре при первом КТ-исследовании, выполненном после операции. Длительность терапии составляла 10 дней. Результат оценивался через 3 мес по шкале исходов Глазго, а также по модифицированной шкале Рэнкина. Авторы продемонстрировали, что через 3 мес достоверных различий в результатах лечения не было. При этом в 6% случаев был летальный исход, и только 95 (56%) пациентов из 170 продемонстрировали хороший эффект терапии. Авторы пришли к выводу, что, возможно, следует избегать назначения низкомолекулярных гепаринов в связи с повышенным риском развития геморрагических осложнений и отсутствием влияния на неврологический исход у больных с аСАК. Антифибринолитическая терапия (например, транексамовая кислота) может приводить к снижению вероятности повторного кровоизлияния. При этом Y. Roos и соавт. [42], проанализировав течение болезни 1399 пациентов с аСАК, пришли к выводу, что лечение антифибринолитиками

связано с увеличением риска развития отсроченной церебральной ишемии. Полученные данные не поддерживают рутинное применение антифибринолитических препаратов для лечения пациентов в остром периоде аСАК.

Заключение. Поддержание баланса между антикоагулянтами и прокоагулянтами, а также фибринолитической системой в микроциркуляторном русле головного мозга имеет большое значение для обеспечения нормального мозгового кровотока. Доказано, что в основе появления ишемических очагов, наряду с развитием вазоспазма лежит образование микротромбов. При этом механизм их формирования не до конца ясен, в связи с чем в настоящее время становится все более актуальным изучение патофизиологических механизмов, лежащих в основе феномена гиперкоагуляционного сдвига системы гемостаза после аСАК.

Литература:

1. Fisher M. Brain regulation of thrombosis and hemostasis: from theory to practice. *Stroke*. 2013 November;44(11):3275-3285. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113>.
2. Коновалов А.Н., Крылов В.В., Филатов Ю.М., Элиава Ш.Ш., Белоусова О.Б. Рекомендательный протокол ведения больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2006;3:3-11. [Kononov AN, Krylov VV, Filatov YuM, Eliava ShSh, Belousova OB. The recommended protocol for managing patients with subarachnoid hemorrhage due to rupture of cerebral aneurysms. *Zh Vopr Neurokhir im N.N. Burdenko*. 2006;3:3-11. (In Russ.)].
3. Zlokovic BV. Antithrombotic, procoagulant, and fibrinolytic mechanisms in cerebral circulation: implications for brain injury and protection. *Neurosurg Focus*. 1997 Jun 15;2(6):e5. <https://doi.org/10.3171/foc.1997.2.6.8>
4. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med*. 1999 May 20;340(20):1555-1564. <https://doi.org/10.1056/NEJM199905203402007>
5. Liu S, Agalliu D, Yu C, Fisher M. The role of pericytes in blood-brain barrier function and stroke. *Curr Pharm Des*. 2012;18(25):3653-3662. <https://doi.org/10.2174/138161212802002706>
6. 000736 Коновалов А.Н., Филатов Ю.М., Тиссен Т.П., Элиава Ш.Ш., Яковлев С.Б., Пронин И.Н., Усачев Д.Ю. Хирургическое лечение сосудистых заболеваний головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(7):4-21. [Kononov AN, Filatov YuM, Tissen TP, Eliava ShSh, Yakovlev SB, Pronin IN, Usachev DYu. Surgical treatment of cerebral

- vascular diseases. *Zh Nevrologii I Psihatrii im. S.S. Korsako-va*. 2015; 115(7):4-21. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnev-ro2015115714-21>
7. Al Ahmad A, Taboada CB, Gassmann M, Ogunshola OO. Astrocytes and pericytes differentially modulate blood-brain barrier characteristics during development and hypoxic insult. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011 Feb;31(2): 693-705. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.148>
 8. Bouchard BA, Shatos MA, Tracy PB. Human brain pericytes differentially regulate expression of procoagulant enzyme complexes comprising the ex-trinsic pathway of blood coagulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 Jan;17(1):1-9. <https://doi.org/10.1161/01.atv.17.1.1>
 9. Berlot G. Hemocoagulative problems in the critically ill patient. Springer. 2012;227-236. https://doi.org/10.1007/978-88-470-2448-9_8
 10. Monroe DM, Hoffman M. Theories of blood coagulation: basic concepts and recent updates. Hemostasis and Thrombosis.2014. <https://doi.org/10.1002/9781118833391.ch1>
 11. Lichtin A, Bartholomew J. The coagulation consult. A case-based guide. Springer. 2014;4-6. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9560-4>
 12. Mackman N. The role of tissue factor and factor VIIa in hemostasis. *Anesth Analg*.2009 May;108(5):1447-1452. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31819bceb1>
 13. Harhangi BS, Kompanje EJ, Leebeek FW. Coagulation disorders after traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008 Feb;150(2):165-175; discussion 175. <https://doi.org/10.1007/s00701-007-1475-8>
 14. Pathak A, Dutta S, Marwaha N, Singh D, Varma N. Change in tissue thromboplastin content of brain following trauma. *Neurol India*. 2005 Jun;53(2): 178-182. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.16404>
 15. Gerlach R, Krause M, Seifert V. Hemostatic and hemorrhagic problems in neurosurgical patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009 Aug;151(8):873-900; discussion 900. <https://doi.org/10.1007/s00701-009-0409-z>
 16. Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, Westbrook J, Pattinson KT. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vaso-spasm. *Br J Anaesth*. 2012 Sep;109(3):315-329. <https://doi.org/10.1093/bja/aes264>
 17. Budohoski KP, Guilfoyle M, Helmy A, Huuskonen T, Czosnyka M. The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Dec;85(12): 1343-1353. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307711>
 18. Sehba FA, Mostafa G, Friedrich VJr, Bederson JB. Acute microvascular platelet aggregation after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*.2005 Jun; 102(6):1094-1100. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.6.1094>

19. Stein SC, Browne KD, Chen XH, Smith DH, Graham DI. Thromboembolism and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: an autopsy study. *Neurosurgery*. 2006 Oct;59(4):781-787;discussion 787-788. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000227519.27569.45>
20. Juvela S, Hillbom M, Kaste M. Platelet thromboxane release and delayed cerebral ischemia in patients with subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* March. 1991;74(3):386-392. <https://doi.org/10.3171/jns.1991.74.3.0386>
21. Hirashima Y, Endo S, Ohmori T, Kato R, Takaku A. Platelet-activating factor (PAF) concentration and PAF acetylhydrolase activity in cerebrospinal fluid of patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1994 Jan; 80(1):31-36. <https://doi.org/10.3171/jns.1994.80.1.0031>
22. Frontera JA, Provencio JJ, Sehba FA, McIntyre TM, Nowacki AS, Gordon E, Weimer JM, et al. The role of platelet activation and inflammation in early brain injury following subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2017 Feb;26(1):48-57. <https://doi.org/10.1007/s12028-016-0292-4>
23. Thomas ME, Osmani AH, Scrutton MC. Some properties of the human platelet vasopressin receptor. *Thromb Res*. 1983 Dec 15;32(6):557-566. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(83\)90057-9](https://doi.org/10.1016/0049-3848(83)90057-9)
24. Friedrich B, Müller F, Feiler S, Schöller K, Plesnila N. Experimental subarachnoid hemorrhage causes early and long-lasting microarterial constriction and microthrombosis: an in vivo microscopy study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012 Mar;32(3):447-455. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.154>
25. Liu ZW, Gu H, Zhang BF, Zhao YH, Zhao JJ, Zhao YL, Ma XD, Song JN. Rapidly increased vasopressin promotes acute platelet aggregation and early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage in a rat model. *Brain Res*. 2016 May 15;1639:108-119. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.02.038>
26. Hockel K, Schöller K, Trabold R, Nussberger J. Vasopressin V(1a) receptors mediate posthemorrhagic systemic hypertension thereby determining re-bleeding rate and outcome after experimental subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2012 Jan;43(1):227-232. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.626168>
27. Foreman PM, Chua M, Harrigan MR, Fisher WS3rd, Vyas NA, Lipsky RH, Walters BC, Tubbs RS, Shoja MM. Association of nosocomial infections with delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg*. 2016 Dec;125(6):1383-1389. <https://doi.org/10.3171/2015.10.JNS151959>
28. Levi M, van der Poll T, Büller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. 2004 Jun 8;109(22):2698-2704. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000131660.51520.9A>

29. Hendryk S, Jarzab B, Josko J. Increase of the IL-1 beta and IL-6 levels in CSF in patients with vasospasm following aneurysmal SAH. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004 Feb-Apr;25(1-2):141-147.
30. McMahon CJ, Hopkins S, Vail A, King AT, Smith D, Illingworth KJ, Clark S., Rothwell NJ. Inflammation as a predictor for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurointerv Surg.* 2013 Nov; 5(6):512-517. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2012-010386>
31. Hamilton MG, Golfios JG, Pineo GF. Handbook of bleeding and coagulation for Neurosurgery. Thieme.2015;17-24. <https://doi.org/10.1055/b-003-120845>
32. Grote E, Hassler W. The critical first minutes after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 1988 Apr;22(4):654-661. <https://doi.org/10.1097/00006123-198804000-00006>
33. Sehba FA, Bederson JB. Mechanisms of acute brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 2006 Jun;28(4):381-398. <https://doi.org/10.1179/016164106X114991>
34. Friedrich V, Flores R, Muller A, Bi W, Peerschke EI, Sehba FA. Reduction of neutrophil activity decreases early microvascular injury after subarachnoid haemorrhage. *J Neuroinflamm.* 2011;8:103. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-103>
35. Sehba FA, Friedrich V. Early microvascular changes after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;110(1):49-55. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0353-1_9
36. Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, Morrell CN, Hoffman MR. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2009 Nov;7(11):1759-1766. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03586.x>
37. Friedrich V, Flores R, Muller A, Sehba FA. Luminal platelet aggregates in functional deficits in parenchymal vessels after subarachnoid hemorrhage. *Brain Res.* 2010 Oct 1;1354:179-187. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.07.040>
38. Friedrich V, Flores R, Muller A, Sehba FA. Escape of intraluminal platelets into brain parenchyma after subarachnoid hemorrhage. *Neuroscience.* 2010 Feb 3;165(3):968-975. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.10.038>
39. Dorhout Mees SM, Rinkel GJ, Hop JW, Algra A, van Gijn J. Antiplatelet therapy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke.* 2003 Sep;34(9):2285-2289. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000083621.44269.3E>
40. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J. AHA/ASA guideline guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage *Stroke.*2012;43:1711-1737. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182587839>

41. Siironen J, Juvela S, Varis J, Porras M, Poussa K, Ilveskero S, Hernesniemi J. No effect of enoxaparin on outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Neurosurg.* 2003 Dec;99(6):953-959. <https://doi.org/10.3171/jns.2003.99.6.0953>
42. Roos YB, Rinkel GJ, Vermeulen M, Algra A. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2): CD001245. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001245>