МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
ФАКУЛТЕТ ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ

Д-Р ВАНЯ БОЖИДАРОВА ГЕОРГИЕВА

Дисертационен труд
на тема

ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСКА ОЦЕНКА НА ХИРУРГИЧНОТО И ЕНДОВАСКУЛАРНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА МОЗЪЧНИ АНЕВРИЗМИ

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:
1.Проф. Златка Димитрова, дфн
НАУЧЕН КОНСУЛТАНТ:
1.Доц. Ек. Петкова, дм

София, 2016

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АДХ – антидиуретичен хормон

АР- атрибутивен риск

БЛС – Български лекарски съюз

ВБС – вертебро-базиларна система

ВСА – вътрешна сънна артерия

ВСА* – вътрешна сънна артерия над кавернозния сегмент

ДСА – дигитална субтракционна ангиография

ЕВЛ- ендоваскуларно лечение

ЕЕГ- електроенцефалограма

ЕКГ- електрокардиограма

ЕРХП- ендоскопска ретроградна холангио-панкреатография

ЗСА- задна съединителна артерия

КГА- кръвно-газов анализ

КТ – компютърна томография

КТА – компютъртомографска ангиография

МДКТА – мултидетекторна 3-Д компютъртомографска ангиография

МА – мозъчни аневризми

МР – магнитен резонанс

МРА – магнитно-резонансна ангиография

МРТ – магнитно-резонансна томография

МРХ- магнитно-резонансна холангиография

НСПВС - нестероидни противовъзпалителни средства

НЗОК – национална здравно-осигурителна каса

ОР- относителен риск

ПМА – предна мозъчна артерия

ПСА - предна съединителна артерия

САК – субарахноиден кръвоизлив

САХ – субарахноидна хеморагия

СМА - средна мозъчна артерия

СМРД – синдром на менингорадикулерно дразнене

ССАХ – спонтанна субарахноидна хеморагия

ЦВН - централно венозно налягане

GOS - Glasgow Outcome Scale

H&H – Hunt&Hess

HYEs - еквивалентни години пълноценно здраве

ICER- Incremental cost-effectiveness ratio

ISAT –International Subarachnoid Aneurysm Trial

ISUIA -International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms

LYG - Life years gained (спечелени години живот)

NIS -Nationwide Inpatient Sample

NICE - National Institute for Healyh and Care Excellence

QALYs - quality-adjusted life year

QHES – quality of health economic studies

ROS- Rankin Outcome Scale

TEAM- Trail on Endovascular Aneurysm Management

VENS - Velocity-encoding coefficient

WFNS- World Federation of Neurosurgical Societies Scale

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ **6**
I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР **8**
I.1. Спонтанна субарахноидна хеморагия **8**
I.1.1. Етиология, честота и епидемиология
I.1.2. Клиничен ход, диагноза и изход след спонтанна субарахноидна хеморагия 9
I.2. Мозъчни аневризми **13**
I.2.1. Епидемиология 13
I.2.2. Етиология и патоморфология 13
I.2.3. Разположение, класификация и патогенеза 14
I.2.4. Мозъчни аневризми – еволюция 15
I.2.5. Радиологични ангографски методи за диагностика на мозъчните аневризми 17
I.2.5.1. Дигитална субтракционна ангиография (ДСА) *17*
I.2.5.2. Мултидетекторна компютър-томографска ангиография (МДКТА) *18*
I.2.5.3. Магнитно-резонансна ангиография (МРА) *19*
I.3. Терапевтично поведение при аневризмална САХ **19**
I.3.1. Общо терапевтично поведение след ССАХ 21
I.3.2. Специфично терапевтично поведение за изолиране на мозъчната аневризма след ССАХ 21
I.3.2.1. Микрохирургично клипсиране на мозъчни аневризми *21*
I.3.2.2. Ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми *23*
I.3.3. Усложнения след аневризмална САХ и тяхното лечение 31
I.3.3.1. Клинични усложнения на ССАХ *31*
I.3.3.2. Неврологични усложнения след ССАХ *32*
I.3.3.3. Аневризмална САХ, усложнена с интрапаренхимен кръвоизлив *33*
I.4. Здравна икономика **35**
I.4.1. Здравноикономически разходи 36
I.4.2. Измерване на ефекта от здравните терапевтични дейности (ползи) 39
I.4.3. Здравноикономимчески оценки и съвременно лечение на аневризмалната субарахноидна хеморагия 42
I.4.4. Видове здравноикономически оценки и приложението им 46
I.4.4.1. Анализ разход-снижение *46*
I.4.4.2. Анализ разходи-ефективност *48*
I.4.4.3. Анализ разходи-полезност *50*
I.4.4.4. Анализ разходи-полза *52*
I.4.5. Аналитични модели на здравноикономически решения 53
I.4.6. Качество на здравноикономическия анализ 58
II. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И МЕТОДИКА НА ПРОУЧВАНЕТО 60
III. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ 64
III.1. Проучване на тенденциите на лечение при мозъчни аневризми в чужбина и България 64
III.1.1. Съпоставка на изхода и ефективността от ендоваскуларното и хирургично лечение на мозъчни аневризми въз основа на големи клинични проучвания 68
III.1.2. Рандомизирани контролни проучвания при руптурирали мозъчни аневризми 69
III.1.3. Клинични проучвания върху неруптурирали мозъчни аневризми 73

III.1.4. Проучване на разходите за ендоваскуларно и хирургично лечение на *мозъчни аневризми от литературни източници* *75*
III.2. Проучване на резултатите и изхода след хирургично и ендоваскуларно лечение на пациенти с мозъчни аневризми в България **77**
III.2.1. Демографска характеристика 77
III.2.2. Характеристика на мозъчните аневризми 78
III.2.3. Проучване на резултатите от клинико-диагностичните наблюдения на хирургични и ендоваскуларни серии от пациенти в България 79
III.2.4. Проучване на изхода и ефективността от неврохирургичното и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми 82
III.3. Резултати и изход от хирургичното лечение на пациенти с мозъчни аневризми в УМБАЛ „Софиямед” **86**
III.3.1.Алгоритъм за събиране на данните 86
III.3.2. Общи резултати 87
III.3.2.1.Демографска характеристика *87*
III.3.2.2.Етиологични фактори и патогенеза *88*
III.3.3. Клинико-диагностични наблюдения (клиничен стадий по Hunt&Hess, степен по Fisher, клиничен изход 92
III.3.3.1.Оценка на клиничното състояние по Hunt&Hess *92*
III.3.3.2.Компютъртомографска оценка (степен по Fisher) *94*
III.3.3.3.Характеристика на мозъчните аневризми *94*
III.3.3.4.Изход и ефективност на неврохирургичното лечение за изолиране на мозъчни аневризми *96*
III.4 Проучване на директните медицински разходи за хирургично и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми в България **102**
III.4.1.Проучване на нормативната уредба за разходите на Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) за болнично лечение на пациенти с аневризмална САХ по клинични пътеки 102
III.4.2. Проучване на нормативните уредби за разходите на НЗОК при заплащане на медицински изделия (аневризмални клипси и сетове за ендоваскуларна емболизация) извън цената на клиничните пътеки в условията на болничната медицинска помощ при лечение на пациенти с аневризмална САХ 105
III.5. Фармакоикономически анализ **114**
III.5.1. Анализ „Разходи- ефективност” 114
III.5.1.1. Избор на мярка за резултатност (ефективност) *114*
III.5.1.2. Анализ на чувствителността *116*
III.5.1.2.1.Унивариантен анализ в зависимост от промяната в резултатността от двете интервенциите (хирургична и ендоваскуларна) *116*
III.5.1.2.2. Унивариантен анализ в зависимост от разликата в разходите на двете интервенции (хирургична и ендоваскуларна) *117*
III.5.2. Анализ „Разходи- полезност” 117
III.4.2.1.Измерване на здравния статус *118*
III.4.2.2. Анализ на чувствителността *120*
III.5.3. Дисконтиране на разходите и ползите 121
IV. ОБСЪЖДАНЕ **123**
V. ОСНОВНИ ИЗВОДИ **131**

ЛИТЕРАТУРА **134**
НОРМАТИВНИ УРЕДБИ **153**
ПРИЛОЖЕНИЯ **154**
Приложение 1 **154**
Приложение 2 **158**
Приложение 3 **160**
Приложение 4 **161**
Приложение 5 **168**
Приложение 6 **173**

ВЪВЕДЕНИЕ

Аневризмалната спонтанна субарахноидна хеморагия (ССАХ) е мозъчно съдово заболяване, което се нарежда сред водещите причини за инвалидност и морталитет при сравнително млади хора в работоспособна възраст, с проява на първия инцидент средно на 55 години (309). Спонтанният субарахноиден кръвоизлив се дължи в 80% от случаите на руптура на мозъчна аневризма (154;308). Аневризмалната субарахноидна хеморагия се асоциира с висок морбидитет и морталитет (103;167). Нетретираните руптурирали мозъчни аневризми са с подчертано висок риск от повторно кървене, свързан с още по-висока инвалидност и фатален изход. Поради това лечението на руптурираните мозъчни аневризми е задължително. Епидемиологията и ефективността от различните терапевтични процедури след аневризмална субарахноидна хеморагия са обект на значителен брой литературни съобщения, които представят съответните демографски характеристики, рискови фактори и възможностите на съществуващите до момента терапевтични алтернативи (280). Аневризмалната субарахноидна хеморагия от друга страна се свързва със значителни разходи на здравни ресурси, които са основа за изготвянето на здравноикономически оценки (334). Подобни здравно-икономически оценки и анализи са от значение при проучване влиянието на заболяването върху годишния здравен бюджет.

Лечението на мозъчните аневризми включва: микрохирургично клипсиране, емболизация с метални спирали, поставяне на стентове, стент-асистирано въвеждане на спирали и течни емболизиращи субстанции. Правилният терапевтичен подход значително редуцира морбидитета и морталитета от аневризмалния субарахноиден кръвоизлив. Съществуват проучвания сравняващи ефективността и разходите на основните терапевтичнни методи на лечение при аневризмална субарахноидна хеморагия: хирургични и ендоваскуларни (251;331;333). Ендоваскуларното лечение на мозъчните аневризми е сравнително нова терапевтична алтернатива и налага провеждане на проучвания за определяне на ефикасността. Различни аспекти на този нов вид лечение на мозъчните аневризми се изследват и оценяват. Сред тях най-съществени са разходите за ендоваскуларно лечение на мозъчните аневризми. Подобен вид проучвания са особено подходящи за условията на развиваща се страна като България с цел да се отговори на въпроса дали разходите за този вид терапевтични процедури са оправдани.

Изхождайки от високия морбидитет и морталитет след аневризмална субарахноидна хеморагия през последните години се повишава интересът към диагностицирането и лечението на мозъчните аневризми преди настъпване на фатален кръвоизлив (асимптоматични неруптурирали мозъчни аневризми). Трите най-широко използвани методи за диагностика на мозъчни аневризми са: дигитална субтракционна ангиография (ДСА), магнитно-резонансна ангиография (МРА) и спирална (мултидетекторна) компютъртомографска ангиография.

I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

I.1.СПОНТАННА СУБАРАХНОИДНА ХЕМОРАГИЯ

I.1.1.Етиология, честота и епидемиология

Спонтанната субарахноидна хеморагия се изявява с екстравазация на кръв в субарахноидното пространството, разположено между вътрешната мозъчна обвивка и средната мозъчна обвивка (арахноидея). Тя се дължи в 80% от случаите на руптура на мозъчна аневризма (154;308). Останалите по-редки причини включват: мозъчни артериовенозни малформации, дурални фистули, мозъчни тумори, венозна тромбоза, употреба на антикоагуланти и други медикаменти, например Prozac (248). В една част от случаите (до 15%) причината за спонтанната субарахноидна хеморагия остава неизвестна. Неаневризмалната спонтанна субарахноидна хеморагия е с по-добра прогноза. Аневризмалната субарахноидна хеморагия се асоциира с висок морбидитет и морталитет (95;159). Приблизително 50% от пациентите умират или остават тежко инвалидизирани след инициалния субарахноиден кръвоизлив, а други 23-35% загиват в резултат на повторни кръвоизливи (116;124). Истинските рецидиви представляват съществена заплаха от страна на руптурилата аневризма, ако последната бъде оставена на спонтанна еволюция без лечение. Рецидивите по правило са свързани с по-висока инвалидност и фатален изход (117;152;177;254).

Кръвоизливите от мозъчни аневризми в общата популация са 8-11 на 100 000 за година (31;70;130;225;309). Честотата на аневризмалната субарахноидна хеморагия се повишава с нарастване на възрастта, със среден пик на изява на 55 години (187). Рискът от аневризмална субарахноидна хеморагия при жените е 1,6 пъти по-висок от този при мъжете (175). Инцидентно откритите (неруптурирали) мозъчни аневризми се диагностицират все по-често с развитието и усъвършенстването на по-съвременни неинвазивни методи за диагностика: магнитнорезонансна и мултидетекторна компютър-томографска ангиография. Nakagawa et al. (1994) съобщават за радиографска серия на пациенти, в която инцидентно откритите мозъчни аневризми са 6.5% (209). Честотата на мозъчните аневризми в аутопсионните серии е между 0.4-10% (50;122; 128;190).

Епидемиологичните данни от известните серии сочат значително по-голямо разпространение на аневризмите в популацията в сравнение с честотата на аневризмалната субарахноидна хеморагия. Това дава основание на Wiebers et al.

(2003) да предположи, че по-голяма част от аневризмите не руптурират (329). Все още обаче липсва метод, който да оцени каква би била естествената еволюция на мозъчните аневризми и да дефинира предвестниците за аневризмална руптура (162).

I.1.2. Клиничен ход, диагноза и изход след спонтанна субарахноидна хеморагия (ССАХ)

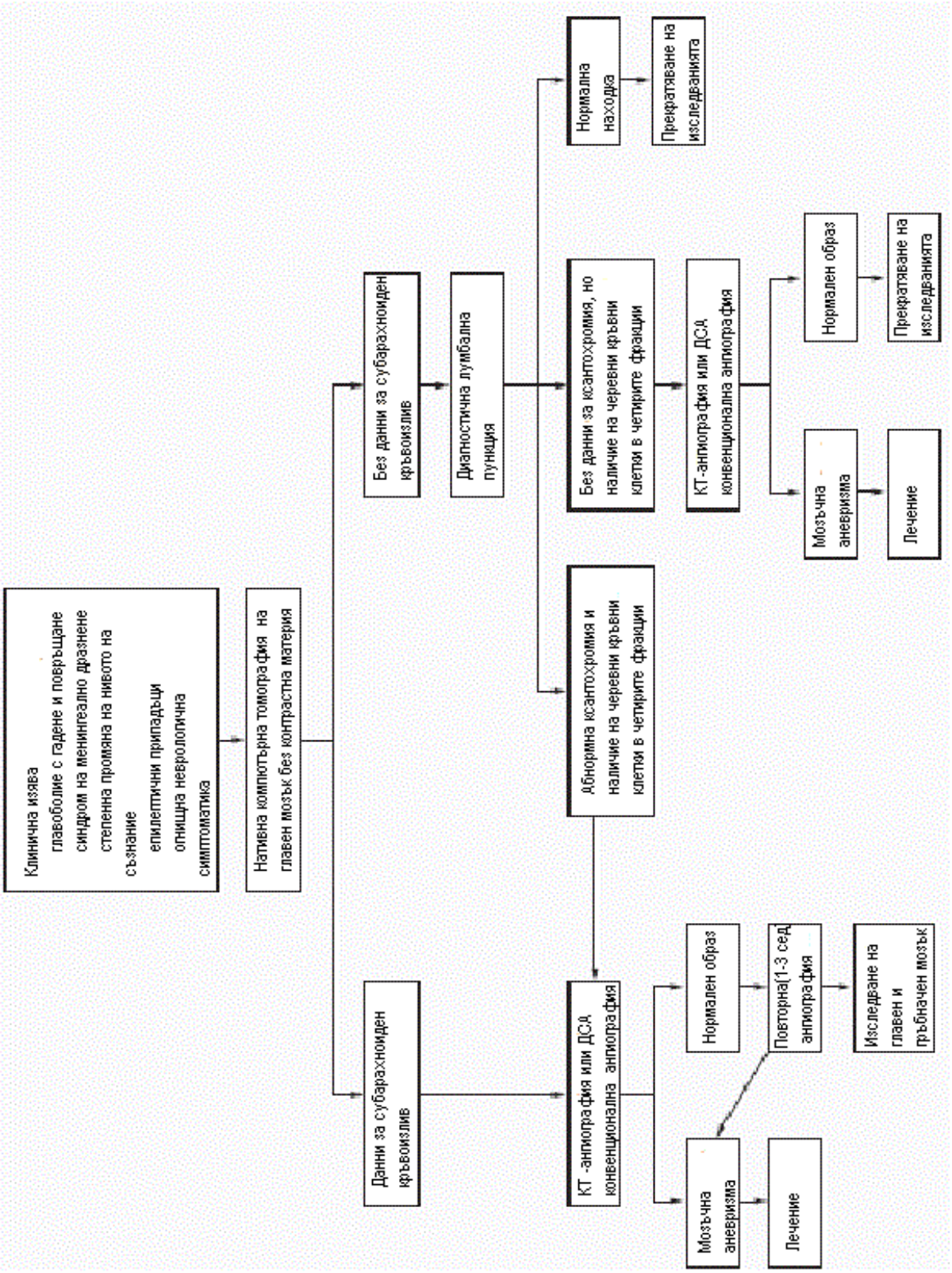
Внезапното тежко и постоянно главоболие е обикновено първият симптом на ССАХ, последвано от симптоми като повръщане, вратна ригидност, огнищна неврологична симптоматика и загуба на съзнание. Степента на фаталните случаи след САХ достига 50-60%: 10% от пациентите, страдащи от САХ умират преди хоспитализиране и 25-30% - през първите 24 часа (118;221;277;230).

За оценка на неврологичното състояние при постъпването се прилага най-често скалата по Хънт и Хес (1968), представена в таблица 1 (125):

Таблица 1. Скала по Хънт и Хес

Стадий	Описание
1-ви стадий:	болен в съзнание, асимтоматичен или с леко изразено главоболие и леко доловима вратна ригидност;
2-ри стадий:	болен в съзнание с умерено или тежко главоболие изразена вратна ригидност и синдром на менингорадикулерно дразне (СМРД), без неврологичен дефицит, с изключение на пареза на черепно-мозъчен нерв (III-ти ЧМН);
3-ти стадий:	сомнолентен, СМРД, лек неврологичен дефицит;
4-ти стадий:	сопор, умерен до тежък неврологичен дефицит (хемипареза), децеребрационна ригидност и вегетативни нарушения;
5-ти стадий:	дълбока кома, децеребрационна ригидност.

Диагнозата на спонтанната субарахноидна хеморагия се потвърждава обикновено на компютър-томографско изследване на главен мозък и в някои случаи се налага извършване на ликворологична диагностика за верифициране на кръвоизлива. Неконтрастната компютърна томография (КТ) доказва спонтанната САХ до 90%, когато изследването е извършено до първите 24 часа от инцидента (322). В следващите дни чувствителността на КТ за диагностициране на САХ спада на 80% след петия ден от инцидента и на 50% след първата седмица. КТ е с особено значение и за диагностициране на съпътстващи аневризмалната руптура състояния- интрацеребрална и интравентрикуларна хеморагия, хидроцефалия, мозъчна исхемия и ре-блийдинг (67). При липса на данни за САХ от нативното КТ изследване трябва да се проведе диагностична лумбална пункция. Диагностичният алгоритъм при съмнение за аневризмална субарахноидна хеморагия е представен на фигура 1.(280)



Фигура 1. Диагностичен алгоритъм при аневризмална субарахноидна хеморагия (модификация по Suarez J, Tarr R, Selman W)

Степента и видът на кръвоизлива след аневризмално кървене по компютъртомографски данни се оценява със скалата на Fisher (1980), представена на таблица 2.(87)

Таблица 2. Скала на Фишер

Степен	Описание
1	без данни за кръвни колекции;
2	дифузни или локални колекции с дебелина на слоя под 1 мм;
3	локализирани колекции с дебелина на слоя над 1 мм;
4	интрацеребрален или интравентрикулен кръвоизлив със или без дифузна субарахноидална хеморагия (САХ).

От всички фактори, свързани с изхода на пациентите след прекарана ССАХ най-съществени са: степента на клиничното (неврологичното) състояние при постъпването, възрастта и количеството на субарахнодините коагулуми на инициалното компютъртомографско изследване, заедно с последиците от кръвоизлива (891;114;154; 210;273). Между 4-17% от пациентите със аневризмална САХ имат клинично изявени интрапаренхимни кръвоизливи (288). Наличието на интрацеребрални кръвоизливи след аневризмална руптура, повлиява негативно клиничния ход и изход (63;113). По литературни данни морталитета при такова съчетание достига 36-58% (224;324).

Повторното кървене (Ре-блийдинг) е едно от най-фаталните и инвалидизиращи усложнения след аневризмална САХ. Морталитетът при ре-блийдинг достига 70-80%, като пикът е през първите 48 часа (254;267). Нетретираните руптурирали мозъчни аневризми имат висок риск от ре-блийдинг след началната хеморагия, който се оценява на 4% през първите 24 часа и по 1.5% за всяко денонощие след това до 14-ия ден (152). По този начин рискът от ре-блийдинг достига стойност около 27% за първите две седмици от инициалния субарахноиден кръвоизлив (268). До края на първите 6 месеца около 50% от случаите със САХ след руптури на мозъчни аневризми имат рецидивни хеморагии. След това средната годишна вероятност за кървене е 3% (82). При хоспитализиране след ССАХ 40-79% от пациентите развиват поне едно от следните допълнителни състояния: миокардна исхемия, белодробни, метаболитни и диселектролитни усложнения (273;317). Тези съпътстващи клинични усложнения са причина за 23% от смъртните случаи след САК. Приблизително една трета от пациентите, преживели ССАХ остават зависими от чужда помощ (118).

Въпреки, че функционалното състояние на пациентите се подобрява между 4-тия и 18-тия месец само малка част от пациентите след ССАХ остават без значима промяна в качеството на живот (120).

Трите повсеместно разпространени скали за оценка на изхода след прекаран ССАХ са Glasgow Outcome Scale (GOS) (1975), World Federation of Neurosurgical Societies Scale (WFNS) (1988) и Rankin Outcome Scale (1957), представени в таблици 3, 4 и 5 (137;232;242). През последните години се предлага и по-подробна класификация, изградена на основата на съществуващите до момента класификационни системи, към които са добавени фактори, повлияващи изхода при хирургично и ендоваскуларно лечение (217;218). Тази пет-степенна класификация включва по една точка за всеки от следните фактори: H&H IV-V, FS (Fisher score) 3-4, големина на аневризмата над 10 мм, възраст над 50 години и гигантска аневризма (>25мм) или аневризма в задна циркулация . GOS е представена на таблица 3.(290)

Таблица 3. Glasgow Outcome Scale

Степен	Описание
GOS 5	Добро възстановяване (GR good recovery);
GOS 4	Умерена инвалидност (MD moderately disabled) може да живее самостоятелно и да се грижи за себе си, но не може да се върне на работа или в училище;
GOS 3	Тежка инвалидност (SD severely disabled) – способен е да изпълнява команди, но не може да живее самостоятелно; нуждае се от придружител;
GOS 2	Вегетативен статус (VS vegetative state);
GOS 1	Починали (D death)

Таблица 4. World Federation of Neurosurgical Societies Scale (WFNS)

Степен	Описание по GCS	Двигателен дефицит
0	15	не
1	15	не
2	13-14	не
3	13-14	да
4	7-12	да
5	3-6	с или без двигателен дефицит

Таблица 5. Rankin Outcome Scale for estimating prognosis

Степен	Описание
✓	Способен да извършва рутинни ежедневни грижи;
✓	Лека инвалидност – неспособен да извършва някои рутинни ежедневни дейности;
✓	Умерена инвалидност – има нужда от помощ за повечето рутинни ежедневни дейности, може да ходи самостоятелно;
✓	Тежка инвалидност – прикован към легло, има нужда от постоянни грижи

I.2. МОЗЪЧНИ АНЕВРИЗМИ

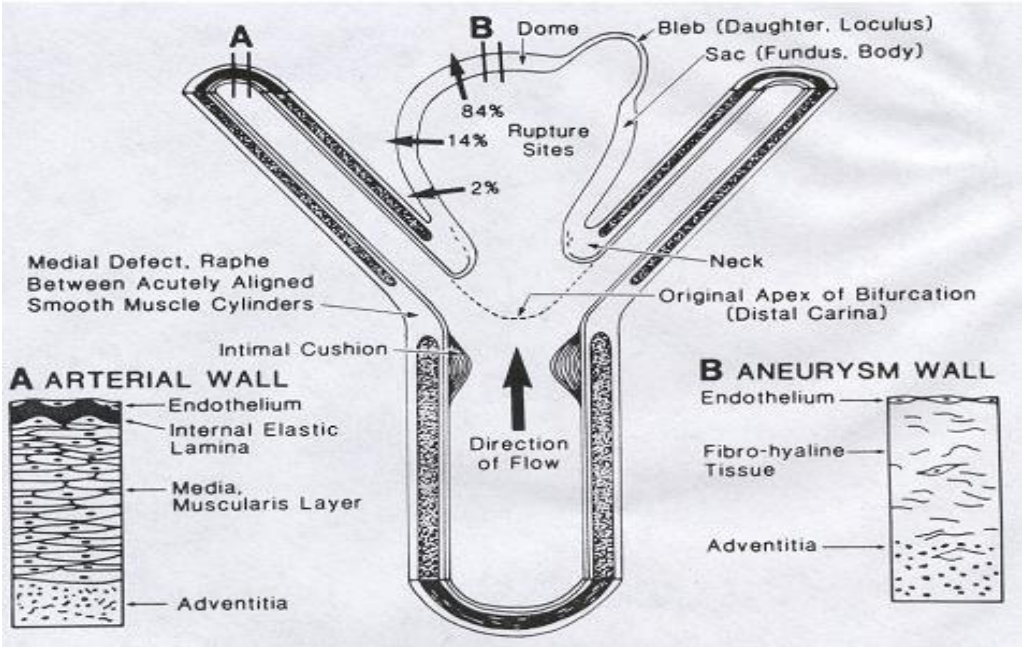
I.2.1. Епидемиология

Честотата на неруптурираните интракраниални мозъчни аневризми в общата популация варира от 0.8% до 8.1% (243;248). Според известните в литературата патологоанатомични серии при 18-30% се среща повече от една мозъчна аневризма – множествени мозъчни аневризми (17;129;191;192).

I.2.2. Етиология и патоморфология

Аневризмите на мозъчните съдове са значително по-чести от аневризмите на екстракраниалните съдове от съпоставим диаметър (262). Една от причините за това е факта, че стените на мозъчните артерии, за разлика от останалите артериите в други органи и системи, имат редуцирана tunica media и lamina elastica externa липсва. Аневризмалната стана има много тънка или липсваща tunica media, а lamina elastica interna е или фрагментирана или отсъства (21;260).

Днес е известно, че стената на мозъчните аневризми е съставена предимно от интима и адвентиция (262). Структурно аневризмалната стена е представена предимно от колаген, като в някои участъци могат да се срещнат следи от еластин и гладкомускулни влакна (104;261). Макроскопски голяма част от аневризмите, и особено руптуриралит, имат неправилна форма с един или повече дъщерни сакове.



Фигура 2. Структура на аневризмалната стена, морфология и хистология (по Weir B,1985) (319)

По-голямата част от аневризмите принадлежат към описаните вече сакуларни аневризми. Друг тип аневризми са фузиформените (атеросклеротични) аневризми, които заемат около 10% от мозъчните аневризми (122). Те представляват вретеновидни разширения на мозъчните съдове, ангажиращи цялата съдова стена и са резултат предимно от атеросклеротични промени (22).

I.2.3. Разположение, класификация и патогенеза

Повечето сакуларни аневризми (85-95%) са разположени в предната циркулация (каротидната система) и само 5-15% ангажират задната циркулация (вертебро-базиларната система). Аневризмите произлизат обикновено в областта на разклоненията (бифуркации) и/или извивките на мозъчните артерии. Най-често засегнатите места са: предната съединителна артерия (30%), задната съединителна артерия (25%) и средна мозъчна артерия (20%).(320) В зависимост от размера мозъчните аневризми могат да бъдат класифицирани на: малки /до 11мм/, големи /от 12 мм до 24 мм/ и гигантски /над 25 мм/ (78).

Патогенезата на мозъчните аневризми се свързва с наследствени и/или придобити структурни промени на съдовата стена, а рисковите фактори, отговорни за подобни аномалии, са представени в таблица 6.

Таблица 6. Рискови фактори за интракраниални аневризми
(по Wardloaw J, White P, 2000)(316)

Наследствени фактори	Други рискови фактори
Автозомна доминатна бъбречна поликистоза	Възраст над 50 г
IV – тип синдром Ehlers-Danlos	Женски пол
Pseudoxanthoma elasticum	Тютюнопушене
Наследствена хеморагична телеангиектазия	Наркотични препарати
Неврофиброматоза I тип	Инфекциозни състояния
Алфа 1 – антитрипсинов дефицит	Травма на главата
Коарктация на аортата	Интракраниални неоплазми и неоплазмени емболи
Фибромускуларна дисплазия	Хипертония
Феохромоцитом	Алкохол
Синдром на Klinefelter'	Орални контрацептиви
Атриален миксом	Хиперхолестеролемия
Туберозна склероза	
Синдром на Noonan	
Алфа-гликозидазен дефицит	
Сърповидно-клетъчна анемия	

I.2.4. Мозъчни аневризми-еволюция

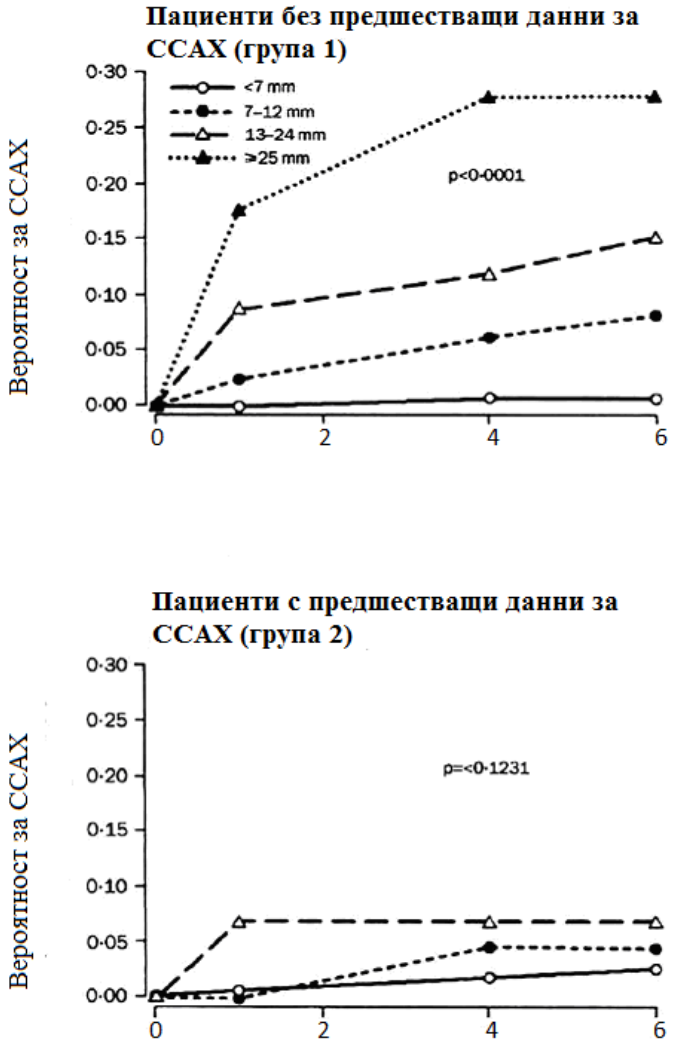
Спонтанната еволюция на мозъчните аневризми при хората може да бъде набюдавана по изключение, поради високия риск от смъртност при евентуална руптура. По тази причина еволюцията на мозъчните аневризми не е напълно проучена и не е възможно да се дефинират кои аневризми са с риск от бъдещ кръвоизлив и в какви срокове би могъл да настъпи той. Най-голямото международно проучване върху неруптурирали аневризми ISUIA (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) обобщава, че рискът от руптура зависи от разположението, размера и предишестващата анамнеза за преживяна субарахноидна хеморагия (329). Проучването определя 5-годишна кумулативна честота на руптура при пациенти, които не са преживели ССАХ и имат аневризми в каротидната система както следва 0%, 2.6%, 14.5% и 40% за аневризми с размери съответно по-малки от 7 мм, между 7 и 12 мм, между 13 и 24 мм и по-големи от 25 мм. Кумулативната честота на руптура на аневризми в задната циркулация за същия период от време е както следва: 2.5%, 14.5%, 18.4% и 50%, съответно за аневризми с размери по-малки от 7 мм, между 7 и 12 мм, между 13 и 24 мм и по-големи от 25 мм (таблица 7).

Таблица 7. Кумулативна честота на руптура за 5-годишен период в зависимост от размера и разположението на неруптурираните мозъчни аневризми (329)

	< 7 mm		7-12 mm	13-24 mm	>25 mm
	Група 1	**Група 2**			
Кавернозната част на ВСА(n=210)	0	0	0	3.0%	6.4%
ПСА,ПМА,СМА,ВСА* (n=1037)	0	1.5%	2.6%	14.5%	40%
Задна циркулация и ЗСА (n=445)	2.5%	3.4%	14.5%	18.4%	50%

Използвани съкращения: ВСА-вътрешна сънна артерия; *ПСА*-предна съединителна артерия; *ПМА*-предна мозъчна артерия; *СМА*-средна мозъчна артерия; *ВСА**- вътрешна сънна артерия над кавернозния сегмент; *ЗСА*-задна съединителна артерия.

Неруптурираните аневризми при пациенти с данни за предшестваща ССАХ от друга аневризма са показали статистически значително по-висока склонност към руптура (таблица 7 и фигура 3).



Фигура 3. Вероятност за ССАХ при пациенти с нетретирани неруптурирали мозъчни аневризми (по Weibers D et al, 2003)(329)

Днес все още не е установено дали интракраниалните аневризми кървят при точно определена големина (270). В литературата данните варират. Crompton M (1966), Suzuki J, Ohara H (1978) и Weir B, Disney L, Karrison T (2002) приемат, че рискът от хеморагия нараства с нарастване големината на аневризмата (65;282;321).

Според Wiebers D, et al (1987) и The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators (1998), неруптурирали аневризми под 1см имат много ниска вероятност да руптурират (132;328). McCormick (1970), изучавайки размера на 140 аневризми заключава, че аневризми под 5-6 мм рядко руптурират. В серията на Kassell (1990) от 1092 пациента 10% от руптурираните аневризмите са били под 5 мм. А в серията на Crompton критичният размер на руптура е бил между 2 мм и 5 мм. Описани са случаи на малки аневризми под 3 мм, които са били причина за тежък САК (280;282).

I.2.5. Радиологични ангографски методи за диагностика на мозъчните аневризми

I.2.5.1. Дигитална субтракционна ангиография (ДСА)

Интраартериалната ***дигитална субтракционна ангиография,*** според някои автори, остава стандартен метод за диагностициране на мозъчни аневризми (47;308). Интраартериална дигитална катетърна ангиография се осъществява чрез поставяне на катетър и инжектиране на контраст в артерията. Транскатетърните изследвания осигуряват значителна информация за малките перфорантни съдове. От друга страна ДСА е скъпо, изискващо време инвазивно изследване с риск от усложнения в 1-2% и постоянен неврологичен дефицит в 0.5% (53;69;332).

Като неврологични усложнения при субтракционна мозъчна ангиография се приемат:

- всяка нова неврологична симптоматика, която се явява за първи път по време на ангиографията и в рамките на първите 24 часа след нея;
- всяко утежняване на предшестваща неврологична симптоматика, което може да бъде свързано пряко с ангиографското изследване.

Неврологичен дефицит, който е бил свързан с оперативна интервенция, извършена в първите 24 часа след ангиографията, както и неврологичен дефицит резултат на естествения ход на утежняване на заболяването, е бил изключен като възможен да се дължи на ангиографското изследване.

Някои автори от по-ранният период: Olivecrona H (1977) и Faught E et al. (1979) предпочитат да включат всички неврологични симптоми на влошаване по време, на и през първите 24 часа след ангиографията, без да анализират възможната причина за тяхната изява (ангиогрфията и/или естествения ход на екзацербация на основното заболяване). Те съобщават за честота на неврологичните усложнения от порядъка на 9-12% (85;219).

I.2.5.2. Мултидетекторна компютър-томографска ангиография (МДКТА)

През последните години в практиката навлязоха ***магнитно-резонансната и компютър-томографската ангиография***. Поради ниската си инвазивност, по-бърза и лесна изпълнимост те стават все по-широко прилагани в диагностичния процес, като предимствата им се отчитат от редица автори (41;49;102;127;136;166).

Мултидетекторната 3-Д компютъртомографска ангиография (МДКТ - ангиография) може да бъде използвана като първичен диагностичен метод при пациенти с данни за ССАХ. Това е становището и на системното проучване основано на мета-анализ и оценка на качеството на методологията на база на Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (323).

Техниката на МДКТ-ангиография използва рентгенови лъчи и компютърен анализ на образите за визуализиране на кръвотока в кръвоносните съдове, в случая на мозъчните кръвоносни съдове. След въвеждане на контрастна материя в периферна вена снопове х-лъчи се насочват към главния мозък под различни ъгли и се създават образи на фини напречни срезове. Последните се обработват от компютър в триизмерен вид. МДКТ - ангиография може да открие аневризми с големина до 2-3 мм с чувствителност в зависимост от съобщенията между 77% и 97% и специфичност между 87% и 100%. МДКТ - ангиография се използва и като изследване, подходящо за скрининг на индивиди с висок риск от развитие на интракраниални аневризми (30). Най-важното предимство на МДКТ-ангиография е възможността за реконструкция на ангиографските образи под различни ъгли и равнини.

I.2.5.3. Магнитно-резонансна ангиография (МРА).

Магнитнорезонансната ангиография (МРА) е неинвазивно изследване без облъчване за откриване на интракраниални аневризми (158). Тя има чувствителност, в зависимост от литературните съобщения, между 69% до 93% и диагностицира аневризми по-големи от 3 мм (30). **Контрастната МРА е надеждна техника за идентифициране на кървяла аневризма** (134;302).

White P et al. (2000) извършва мета-анализ на двете диагностични методики – МРА и МДКТ - ангиография. Резултатите говорят, че чувствителността на двете методики за доказване на мозъчни аневризми е съпоставима около 90% (325). Освен като методи за диагноза при инициалния кръвоизлив, МРА и МДКТ- ангиография, са особено ценни и в случаите на клинична изява без наличие на кървене, както и при провеждането на скринингови изследвания (121;306).

I.3. Терапевтично поведение при аневризмална САХ

При всички пациенти с данни за ССАХ спешната помощ цели да възстанови адекватна дихателна и сърдечно-съдова дейност. След първоначалното стабилизиране пациентите биват настанявани в реанимационни звена, където лечението е насочено към предотвратяване на повторно кървене, повлияване на мозъчния вазоспазъм и другите общосоматични и неврологични усложнения (таблица 8).

Таблица 8. Препоръки за поведение след аневризмална САХ въз основа на общоприетите практики (по Suarez J et al., 2006) (280)

Поведение	Препоръки
Общо терапевтично поведение	
Дихателни пътища и сърдечно-съдова система	Мониториране в интензивен сектор (реанимация)
Обкръжаваща среда	Осигуряване на постелен режим с ограничаване на светлинните и слухови дразнители;
Обезболяване	Морфин сулфат (2-4 мг венозно на всеки 2-4 часа) или Кодеин (30-60 мг мускулно на всеки 4 часа);
Профилактика на гастроинтестинални усложнения	Ранитидин (150 мг перорално 2 пъти дневно или 50 мг венозно на 12 часа) или Ланзопразол 30 мг перорално;
Профилактика на дълбока венозна тромбоза	Плътно-еластични чорапи, осигуряване на пневматична компресия, след изолиране на аневризмата въвеждане нискомолекулен Хепарин (3 пъти по 5 000 UI);
Артериално налягане	Поддържане на систолно налягане между 90-140 mmHg преди изолиране на аневризмата, след изолирането-умерена хипертензия < 200 mmHg;
Кръвно-захарно ниво	Между 80-120 mg/dl;
Телесна температура	Под 37.2°(при нужда Ацетаминофен перорално на 6 ч.);
Калциев антагонист	Нимодипин (60 мг перорално на 4 часа за 21 дни или венозно 2-8 мл/час според RR);
Антифибринолитици	Аминокапронова киселина (5 гр венозно за първите 24-48 часа);
Хидратация (флуиди)	Поддържане на еуволемия (ЦВН 5-8 mmHg), при данни за мозъчен вазоспазъм хиперволемия- (ЦВН 5-8mmHg)
Хранене	При съхранен гълтателен рефлекс храненето е перорално, при нужда е през сонда или парентерално.
Специфично терапевтично поведение	
Хирургично клипсиране	Във възможно кратък интервал-първите 72 часа
Ендоваскуларно емболизиране	след кръвоизлива.
Лечение на усложненията	
Хидроцефалия	Външен вентрикулен дренаж или лумбален дрен;
Реблийдинг	Осигуряване на своевременно изолиране;
Мозъчен вазоспазъм	Поддържане на хиперволемия или индуцирана хипертензия с норепинефрин или допамин, ендоваскуларно лечение (транслуминална ангиопластика или директно въвеждане на вазодилататори);
Епилептични припадъци	Лоразепам (0.1 мг/кг-2мг/мин), последван от Фенитоин 20 мг/кг венозно до 50 мг/мин, максимална доза до 30 мг/кг;
Хипонатриемия	При синдром на секреция на АДХ течностите се ограничават, а при сол-губещ синдром се въвеждат флуиди 0.9% физиологичен разтвор или хипертонични разтвори на натриев хлорид;
Миокардни увреди и исхемия	Метопролол 12.5-100 мг перорално два пъти дневно; антиаритмични при нужда;
Белодробен оток	Кислородна маска или механична вентилация при нужда, мониториране на белодробно-капилярното налягане и вентрикуларната функция;
Рехабилитация	Физикална, ситуационна и социална терапия
Нервнопсихологична оценка	Общо и доминантно специфични тестове, когнитивна рехабилитация;
Депресия	Антидепресанти и психотерапия;
Хронично главоболие	НСПВС,Трициклични антидепресанти или инхибитори на серотониновия реъптейк

Използвани съкращения: ЦВН – централно венозно налягане; *АДХ* – антидиуретичен хормон; *НСПВС* – нестероидни противовъзпалителни средства.

I.3.1. Общо терапевтично поведение след ССАХ

Системното артериално налягане трябва да се поддържа в нормални стойности, като при нужда се прилагат антихипертензивни медикаменти (27). След изолирането на аневризмата от мозъчното кръвообращение се препоръчва контролирана хипертензия, но няма единно становище за диапазона на артериалното налягане. Обезболяването е съществен елемент при повлияване на общомозъчните прояви на главоболие. При неуспех от приложението на неопиоидни аналгетици се използват силни наркотични медикаменти. Хипергликемията и хипертермията са фактори, които се асоциират с по-неблагоприятен изход и трябва да бъдат корегирани своевременно (60;76). Ранната профилактика срещу дълбока венозна тромбоза е от съществено значение (плътно-еластични чорапи, пневматична компресия). След изолиране на аневризмата се въвежда нискомолекулен хепарин подкожно. Приложението на калциеви антагонисти намалява риска от исхемични усложнения - препоръчва се перорален нимодипин (244). Продължителното приложение на антифибринолитични медикаменти намалява риска от повторно кървене, но се свързва с увеличен риск от мозъчна исхемия и системни тромбемболични усложнения (253). Поради това днес антифибринолитичните медикаменти се използват по-рядко, а за да се редуцира риска от нов кръвоизлив се предпочита своевременното изолиране на руптурираната мозъчна аневризма.

I.3.2. Специфично терапевтично поведение за изолиране на мозъчната аневризма след ССАХ

Към момента двете терапевтични опции за изолиране на кървяла мозъчна аневризма са: микроневрохирургично клипсиране и ендоваскуларно емболизиране.

I.3.2.1. Микрохирургично клипсиране на мозъчни аневризми

Въпреки, че изходът при пациенти след аневризмална САХ не се различава съществено след ранна и отсрочена хирургия, всеобщото мнение е в полза на ранната хирургия. Основен довод за това е редуциране на ре-блийдинга след ССАХ (326). Новите методи на облитериране на аневризмите (ендоваскуларни процедури) могат да увеличат ефективността от ранното лечение (31). Ранното изолиране на руптурирала мозъчна аневризма осигурява възможността и за адекватно лечение чрез контролирана хипертензивна хиперволемична хемодилуция на съдовия спазъм, коета намалява риска

от развитие на исхемични усложнения (187). Le Roux и Wallace (1995) съобщават, че ранното агресивно лечение на пациенти с добра степен по H&H се свързва с по-благоприятен изход (173). Резултатите от хирургичното лечение на пациенти с I, II и III степени по H&H, оперирани рано (до 3-тия ден) според Saiveland H, Hillman J, Brandt L, Edner G, Jakobsson KE, Algers G (1992) и Solomon R, Onesti S, Klebanoff L (1991) са добри към отлични в някои от последните хирургични серии (256;274). Ross N, Hutchinson P, Seeley H, Kirkpatrick P (2002) приемат, че късната хирургия е по-добра алтернатива и носи по-нисък риск от мозъчен вазоспазъм и исхемия (242). Интермедиерният период между 4-ти и 10-ти ден след ССАХ се приема от някои автори като рисково време за хирургия (154).

Dandy за първи път клипсира мозъчна аневризма през 1937 г. В периода 1960-1970 година с въвеждането на операционния микроскоп (75;168) и подобрението на аневризмалните клипсове се развиват основните техники на аневризмално клипсиране (105; 189;214;215;336).

При микрохирургичното изолиране обикновен (сребърен) или титаниев клипс се поставя в основата (шийката) на аневризмата, при което последната остава изключена от хранещата артерия и мозъчното кръвообращение.

Дългосрочното проследяване на пациенти след клипсиране на мозъчни аневризими и ефективността от този вид изолиране на мозъчните аневризми е добре известно. Непълното клипсиране на мозъчните аневризми крие риск от хеморагични усложнения и развитие на „de novo" аневризми. Ефективността на клипсирането като техника от дълго време се оценява с интраоперативна и/или постоперативна конвенционална ангиография. Това е наложително поради наблюдаваните хеморагични усложнения при непълно клипсиране на аневризмите. Рискът от кръвоизлив при частично клипсиране и аневризмален остатък извън клипса по литературни данни е от порядъка на 0.5% до 1.9% за година (68).

Честотата на резидуалните (остатъчни) аневризмални структури при пациенти след хирургично клипсиране варира между 3.8% до 8%.(86;156;270) Рутинната постоперативна ДСА обаче увеличава допълнително рисковете и оскъпява като цяло лечението. За разрешаване на този проблем напоследък все по-широко се прилагат постоперативно неинвазивни методи като МДКТА и МРА (171;222;258;291;310). До каква степен са съпоставими допълнителните рискове от ДСА спрямо степента на чувствителност и специфичност на неинвазивните методи (МДКТ и МР-ангиография) все още не можем да получим отговор. Бъдещи репрезентативни извадки ще наложат

съответните стандарти за поведение. Kassel N (1994) предлага постоперативна ДСА да се прилага ограничено при :

1) всички пациенти с нов следоперативен неврологичен дефицит, за който няма обяснение;

2) във всички случаи на затруднения по време на хирургичната интервенция (156).

Развитието на “de novo” аневризми след изолиране (клипсиране, койлинг) на аневризма, протекла със ССАХ е с честота 0.84-1.8% за година (68;144;245;257;262; 337). Повечето “de novo” аневризми се диагностицират между 3-20 години след диагнозата на началната аневризма. Според настоящи проучвания 44% от случаите на “de novo” аневризми стават симптоматични между 3-6 години след първата аневризмална САХ, като този интервал е значително по-кратък при пациентите с артериална хипертония (300).

Настоящите наблюдения с тенденция към формиране на “de novo” аневризми налагат необходимостта от провеждане на контролно ангиографско изследване (скрининг) на мозъчните съдове на петгодишен интервал след хирургично третиране (клипсиране) на интракраниална аневризма (68;143;245; 257;262;337).

I.3.2.2. Ендоваскуларно лечение на мозъчните аневризми

Ендоваскуларните процедури за лечение на мозъчните аневризми датират от средата на 70-те години на XX век (46;159;230;266). Първоначалната цел на това лечение произтича от необходимостта да се замени хирургичното лечение при пациенти с комплексни и трудни за микрохирургично клипсиране аневризми. Ендоваскуларната техника се осъществява под обща анестезия чрез трансфеморален подход, при който чрез система от катетри ретроградно на кръвния поток се достига до артериите, осигуряващи кръвоснабдяването на главния мозък: вътрешна сънна артерия и вертебрална артерия. По време на интервенцията се прилага рутинно хепарин с цел предотвратяване на тромбемболичните усложнения.

Ендоваскуларните процедури за изолиране на мозъчни аневризми могат да се разделят на такива, които оклузират хранещия аневризмата съд и такива, които съхраняват целостта на хранещата артерия.

Видове ендоваскуларни процедури:

I. Олузия на хранещия аневризмата съд:

- проксимална артериална оклузия и/или трапинг;
- флоу ревързал.

II. Ендоваскуларно облитериране на аневризмата:

- емболизация с метални спирали;
- балон-асистирана емболизация с метални спирали;
- ендоваскуларно въвеждане на течни емболизиращи субстанции;
- комбинация на стент и метални спирали;
- стентове, отклоняващи кръвния поток (flow diverter).

Кратък преглед върху историческото развитие и индикациите за ендоваскуларна емболизация на мозъчни аневризми

Първите средства за ендоваскуларно лечение са балон-катетрите на Serbinenko (1974), които са били използвани за оклузия на съда, хранещ аневризмата. Подобни оклузии са били прилагани ограничено при изолирани случаи, които могат да позволят пълна оклузия на съда без последващ неврологичен дефицит (266). Редица последователи: Romodanov et al. (1979), Debrun et al. (1981), Hieshima et al. (1986) **усъвършенстват техниката на балон-катетрите** (71;108;247). **Спукването на балона води** до нова реканализация и риск от руптура на аневризмата, както и риск от миграция на балона по хода на мозъчния съд с развитие на исхемичен мозъчен инсулт. С цел да се предотврати спукване на балона в него са били въвеждани различни втвърдяващи се субстанции (93;266;286). Прилагането на балон катетрите интрааневризмално не се е оказало подходящо, поради високите рискове, свързани с аневризмална руптура по време на процедурата и/или пукване на балона (107;109;110). Това е довело до неприемливо висок морбидитет и морталитет. В серия от 84 пациенти Higashida et al. (1990) съобщава за морталитет в 17.9% от случаите, който се е дължал предимно на аневризмална руптура. В 10.7% от случаите е наблюдавал исхемичен инсулт, свързан с тромбемболизъм, стесняване на лумена на хранещия съд или изтичане на втвърдяващата се субстанция от балона. За период от 3 до 68 месеца, 77.4% от аневризмите са останали оклузирани и в 11.8% се е наложило повторно лечение поради реканализация на аневризмата (109).

След 1980 г. като алтернативен емболизиращ материал навлизат различните видове метални спирали (77;92;97;111;115). Въвеждането на метални спирали по ендоваскуларен път е използвано първоначално за оклузия на хранещия съд (276) и по-късно за селективна оклузия на самата аневризма (77;283). Ендоваскуларното лечение с интрааневризмално въвеждане на метални спирали трябва да осигури образуване на коагулум в аневризмата с последаваща организация и фиброза на съсирека, като с течение на времето коагулумът откъм страната на шийката да се покрие с ендотел. Първите метални спирали са наречени „свободни" поради факта, че след като бъдат избутани към аневризмата повече не могат да се корегират. Основният проблем при този вид свободни спирали е склонността им да мигрират по посока на хранещия съд, което се е свързвало с неврологични усложнения. Най - значимият напредък на ендоваскуларното лечение на мозъчните аневризми е въвеждането на платинените спирали на Guglielmi (1991).(97;98) Системата на Guglielmi се състои от мека платинена спирала достъпна в различни размери в зависимост от големината на аневризмата. Платинената спирала е прикрепена към микрокатетър от неръждаема стомана чрез неизолирана интермедиерна зона от стомана. Спиралата може да се репозиционира неколкократно в аневризма до постигане на удачна позиция, след което бива освободена от микрокатетъра чрез елекролиза на интермедиерната стоманена зона, без да се налага извършване на движение с катетъра-водач. Приема се, че електролизата като химично явление се свързва допълнително с развитието на тромбоза в аневризмата, т.нар. електротромбоза. Електротромбозата е била описана още през 60-70-те години на XX век от Mullan et al. (1965, 1969) и Araki et al. (1966), но тогава е била прилагана по време на откритите хирургични интервенции (24;201;202). Guglielmi за първи път комбинира електротромбозата и механичната оклузия на мозъчни аневризми с платинени спирали. Платинените спирали са по-подходящи като материал в сравнение със стоманените поради: добрата биологична съвместимост: Loeb et al. (1982), рентгенова позитивност и тромбогенност (178). В допълнение меките платинени спирали по Guglielmi et al. (1991a) се адаптират към формата на аневризмата без да я деформират за разлика от балон-катетрите и ригидните стоманени спирали (97;98). След 90-те години на XX век системата на Guglielmi е била широко възприета. Публикуват се първите резултати от по-големи серии пациенти, третирани със системата на Guglielmi (58;314).

Хирургичните съобщения върху мозъчните аневризми постепенно започват да се редуцират, за сметка на съобщенията от големи серии на ендоваскуларно третирани аневризми най-вече със системата на Guglielmi от редица екипи: Murayama (1999), Regli (1999), Park H (2003), Henkes H (2004), Brisman J (2005), Cowan (2007), Jin S (2009) (38;62;103;106;139;204;223;239). Разработват се нови видове меки спирали: с различен механизъм на освобождаване на спиралите в аневризмата (механичен, хидравличен), биологично активни и радиоактивни спирали (47;54;55;182;206;237; 241;281).

От 1996 г. ендоваскуларната емболизация се използва почти рутинно при руптурирали мозъчни аневризми (183). През 2000 г. Byrne публикува абсолютни и относителни индикации за ендоваскуларна емболизация на руптурирали мозъчни аневризми (таблица 9).

Таблица 9. Индикации за ендоваскуларно лечение на руптурирали мозъчни аневризми по Byrne, 2000 (44)

Индикации	**Критерии от страна на аневризмата**	**Критерии от страна на пациента**
Абсолютни	Аневризми в задна циркулация Хирургично недостъпни аневризми Аневризми, които не са се поддали на хирургично клипсиране	Възрастни пациенти Увредено общосоматично състояние Противопоказания за оперативно лечение
Относителни	Ангиографски вазоспазъм Множествени аневризми Преди евакуация на интра-церебрален хематом Инфекциозни аневризми	Избор от страна на пациента Рандомизирани проучвания Пилоти

Нови тенденции в ендоваскуларното лечение на мозъчните аневризми (клинични и експериментални проучвания)

Ендоваскуларната емболизация първоначално се е оказала неподходяща за аневризми с широки шийки (>4 мм) (72;315). За осигуряване емболизирането на аневризми с широки шийки се въвеждат два вида ремоделиращи техники. При първият вид се използва балон-катетър като балона се раздува пред шийката на аневризмата по време на въвеждане на всяка спирала в аневризмата (199;200). При втория вид, т.нар.

стент ремоделираща техника, стент се поставя в хранещата артерия, обхващайки шийката на аневризмата и през стената на самия стент се въвеждат металните спирали (160). В сравнение с балон-ремоделиращата техника използването на стент за ремоделиране на хранещия аневризмата съд се е оказало по-малко травматично и рискът от съдова дисекация е значително по-малък (112;170;194;265). В допълнение има съобщения в полза на факта, че поставянето на стент променя кръвния поток във входната зона на аневризмата, предизвиквайки стаза (315). Поставянето само на стент също може да доведе до тромбозиране на аневризмата (312). Това е дало основание за разработване на интралуминални стентове, отклоняващи кръвния ток (flow diverter), които могат да се използват самостоятелно без необходимостта от метални спирали (149).

С оглед да се осигури ефективно сформиране на тромб с последваща фиброза и ендотелизация от страната към лумена на хранещия съд се въвеждат спирали със специално покритие. Матрикс спиралите са платинени спирали на Guglielmi, покрити с биоабсорбируем полимерен материал – полигликолова-полимлечна киселина. Резултати от проучвания с този тип спирали са все още в период на клинично изпитване (157;208;226).

С цел да се осигури максимално изпълване на аневризмата с емболизиращ материал, което да предотврати бъдеща реканализация на аневризмата се прилагат спирали, покрити с акрилен полимер – хидрогел, който увеличава обема си и осигурява по-плътно изпълване на аневризмата. Този тип спирали също са в процес на клинично изпитване (56;57). Съществуват и други покрития (матрикс-протеини, растежни фактори) на метални спирали, които се в етап на експериментално проучване (148; 203;205;235).

Като алтернативен подход за ендоваскуларно лечение на мозъчните аневризми освен металните спирали, стентовете и балоните се разработват и течни емболизиращи субстанции, които имат свойството да се втвърдяват при контакт с кръвта. Най-широко прилаган течен емболизиращ материал е етилен винил алкохол кополимер, по-известен в практиката като Оникс (79). Въпреки, че течните емболизиращи материали са по-подходящи за ендоваскуларно лечение на мозъчни артерио-венозни малформации и артерио-венозни фистули, те могат да се използват и за емболизация на аневризми. За да се задържи течният материал в аневризмата до неговото втвърдяване се използва надуваем балон при аневризмалната шийка. Втвърдяването на материала започва отвън навътре. Скоростта на инжектиране на Оникс в аневризмата е 0,1 мл/минута, след което

балонът при шийката на аневризмата остава раздут за 3 минути. След това балонът се отпуска за 2 минути и цикълът може да бъде повторен до изпълването на аневризмата. Върху ефективносттаа и сигурността на емболизацията с Оникс съществува проспективно мултицентрично проучване от Molyneux et al. (2004), което съобщава за по-дълготрайна оклузия на големи аневризми с широки шийки в сравнение с металните спирали (196). В друго проучване, Cekirge et al. (2006) съобщава за висок процент (36%) на реканализация на аневризмите след емболизация с Оникс (48).

Ефективност и сигурност на ендоваскуларните процедури за изолиране на мозъчни аневризми

Ефективността и сигурността на ендоваскуларните процедури се определя от:

- степента на оклузия на аневризмата след емболизиране;
- спепента на реканализиране на аневризмата при проследяване;
- риска от съпътстващите усложнения;
- процента на морбидитет и морталитет;

Степента на оклузия на аневризмата след ендоваскуларна емболизация се отчита по тристепенната скала на Raymond, представена на фигура 4 (255).

Фигура 4. Скала на Raymond за оценка изпълването на аневризмата
(по Roy et al., 2001)

Легенда: 1- пълна оклузия (липсва изпълване); *2*- изпълване с контраст само в областта на аневризмалната шийка; *3* - изпълване на аневризмалния сак с контрастна материя.

В таблица 10 са отразени степента на оклузия на аневризми в различни серии на ендоваскуларно емболизирани пациенти.

Таблица 10. Клинично проучване степен на оклузия на аневризми

Клинично проучване (автор и година)	**Брой пациенти**	**Степен на оклузия**		
		< 90%	**>90%**	**100%**
Raymond and Roy, 1997	70	17%	40%	43%
Eskridge et al., 1998	150	-	18%	82%
Murayama et al., 1999	120	6%	28%	66%
Byrne et al., 1999	317	2%	34%	64%
Thornton et al., 2002	196	15%	46%	39%
Raymond et al., 2003	501	14%	46%	36%
Murayama et al., 2003	916	3.5%	35.4%	55%
Henkes et al., 2004	1811	5.5%	21%	66%
Gallas et al., 2005	705	2.4%	25%	73%
Mejdoubi et al., 2006	234	8%	11%	81%
Pierot et al., 2010	622	14.6%	22.5%	63%
Plowmann et al., 2011	570	4.9%	28.5%	66.6%
Cognard et al., 2011	203	2%	11%	88%

Степента на оклузия на аневризмата след емболизация зависи от сроковете, в които се провежда контролното ангиографско изследване. Съществуват съобщения в полза на факта, че напълно оклузирани по време на емболизация аневризми могат да реканализират след време, което увеличава риска от повторна руптура (236). Проследяването на пациентите след емболизация е необходимо с оглед на това да се преоцени нуждата от ново лечение при реканализирали аневризми. Рискът от повторен кръвоизлив от руптурирала аневризма се редуцира сигнификантно, независимо дали аневризмата е напълно или частично оклузирана (таблица 11).

Таблица 11. Риск от повторен кръвоизлив при руптурирала аневризма

Клинично проучване (автор и година)	**Честота на рицидивно кървене след емболизация в % за година**
Byrne et al., 1999	1.3%
Raymond et al., 2003	1.1%
Murayama et al., 2003	4.1%
Sluzewski et al., 2005	0.5%
CARAT, 2006	1.3%
Plowmann et al., 2011	0.2-0.4%

Усложненията по време, на и след ендоваскуларна емболизация на руптурирали мозъчни аневризми варират според различните съобщения между 9.6 - 19.9% (35;106; 135;213;311;332). Според Qureshi *et al.*(2000) най-честият тип усложнения са тромбемболичните – 8.2% По-често този тип усложнения са бързопреходни и по типа на транзиторните исхемични нарешения на мозъчното кръвообращение. Друго усложнение при катетеризацията и поставянето на метални спирали в аневризмата е перфорация на аневризмалния сак или съд с последващ субарахноидален и/или паренхимен кръвоизлив, което зависи най-вече от типа на техниката на емболизиране (212;301). Това усложнение по литературни данни варира от 2% до 4% (81). От останалите по-редки усложнения са наблюдавани: артериална дисекация, хиперсенсибилност към контрастната материя, миграция на спирали(12).

Началният опит от ендоваскуларните емболизационни процедури е бил свързан с висок морбидитет и морталитет (314). Основната причина за това е подборът на пациенти. Първите серии на емболизирани пациенти включва контингент от болни, които не са били подходящи за оперативно лечение, в увредено клинично състояние и с анатомична локализация на аневризмите, която е свързана с висок хирургичен риск. Постепенно с разширяване на индикациите за прилагане на емболизационните процедури и подобрението на техниките за емболизация резултатите започват да се очертават като добри по отношение на клиничния изход, като морбидитета и морталитета по литературни данни е съответно под 9.1% и 7.8% (35;106;169;332).

Все повече се приема мнението, че съществуват аневризми, които са по-подходящи за емболизация и такива, които не могат да бъдат обект на тази интервенция. Това е и причината, поради която ISAT (INTERNATIONAL SUBARACHNOID ANEURYSM TRIAL(2002) включва само 22% от всички 9 559, които да бъдат рандомизирани за сравнителна оценка на ендоваскуларното лечение и хирургичите, познати до момента техники (coiling vs. clipping) (195). Общо 671 пациента са отказали проучването и 6745 са били изключени по причини, които не са напълно обосновани. Проучванията сравняващи двете техники са повлияни от критерии за селекция, които не са точно определени. В така проследената група пациенти руптурираните аневризми са били еднакво подходящи за хирургично клипсиране и за ендоваскуларно емболизиране. При тази подгрупа пациенти авторите намират по-добър изход при третираните с ендоваскуларно лечение, а рискът от епилепсия при тях също се е оказал по-нисък. Възможността за риск от повторен кръвоизлив (ре-блийдинг) обаче е бил по-висок при пациентите лекувани с

ендоваскуларна емболизация. На контролните ангиографски проследявания аневризмите лекувани с хирургично клипсиране са показали по-висока степен на пълно изолиране от мозъчното кръвообращение в сравнение с емболизираните аневризми.

Това към настоящия момент означава, че за всяка една аневризма е по-оправдан индививуален подход при преценка на правилното терапевтично поведение. Според Britz G (2005), Johnston S et al. (2002), Lozier A et al. (2002) някои фактори, като: възраст на пациента, придружаващи заболявания, разположение на аневризмата, аневризмална морфология и взаимоотношение с прилежащите мозъчни съдове, трябва да се вземат под внимание, за да се прецени кое е най-подходящото поведение (39;141;181). По правило по-възрастните пациенти и пациентите в увредено общо соматично състояние е по-добре да бъдат лекувани чрез ендоваскуларна емболизация. Аневризми от вертебро-базиларната система и аневризми дълбоко по-черепната основа са по-достъпни за ендоваскуларни процедури. Аневризмите с широки шийки са по-неподходящи за ендоваскуларно емболизиране. Мозъчните аневризми, които се придружават от голям паренхимен мозъчен кръвоизлив, както и аневризмите които включват в себе си хранещ съд е по-удачно да се лекуват с микрохирургична техника.

I.3.3. Усложнения след аневризмална САХ и тяхното лечение

1.3.3.1. Клинични усложнения на ССАХ

При хоспитализиране след ССАХ 40-79% от пациентите развиват поне едно от следните допълнителни състояния: миокардна исхемия, белодробни, метаболитни и диселектролитни усложнения (273;317). Тези съпътстващи клинични усложнения са причина за 23% от смъртните случаи след САХ. Този процент е съпоставим с процента на смъртните случаи, които са резултат от неврологичните усложнения на САХ (273).

Най-честото диселектролитно нарушение е хипонатриемията, която се развива между втория и десетия ден след САХ (327;330). Тя може се утежни епилептичната активност, мозъчния оток и да задълбочи увреденото ниво на съзнание при пациенти със САХ. Хипонатриемията може да бъде причинена от неправилна секреция на антидиуретичен хормон (повишен интраваскуларен обем) или поради развитие на сол – губещ синдром (нисък интраваскуларен обем)(99). При първото състояние лечението включва ограничаване на течностите и вливанията, докато при второто състояние се налага значителна хидратация предимно с хипертонични разтвори. Като общо правило

пациентите след аневризмална САХ трябва да се поддържат в еуволемия. Хиповолемията крие риск от развитие на мозъчна исхемия, която влошава изхода.

Миокардната исхемия (елевация на ST-сегмента, промени в Т-вълната на електрокардиограмата) и ритъмните нарушения (тахи- и брадикардии) се свързват с високите катехоламинови нива, които съпровождат САХ (131;150;339). Повишеното ниво на катехоламини и миокардни увреди при САХ се свързват с повишена симпатикова активност на централно ниво – хипоталамус (188). Хипоталамичните лезии наблюдавани при ССАХ са с вид на комбинация между исхемии и хеморагии (64).

Останалите, съпътстващи ССАХ клинични усложнения и състояния, описвани в литературата включват: артериална хипертензия, хипергликемия, респираторен дистрес, белодробна тромбемболия, дълбока венозна тромбоза и гастроинтестинално кървене (153;273). Поведението е обобщено в таблица 8.

I.3.3.2. Неврологични усложнения след ССАХ

Неврологичните усложнения след ССАХ са чести и включват: симптоматичен вазоспазъм (46%), хидроцефалия (20%) и повторен кръвоизлив – ре-блийдинг (7%) (273;307).

Хидроцефалията след ССАХ е описана за първи път от Bagley (1928) (18). Това усложнение е вече добре познато в неврохирургичната практика (94;303;307). Vale et al.(1997) разделя хидроцефалията на остра (0-3 ден), подостра (4-13 ден) и хронична (>14ден) (303). Хидроцефалията след аневризмална САХ е причинена най-вече поради нарушената резорбция на ликвор. Лечението на хидроцефалията е хирургично и изисква временен външен вентрикулен дренаж или поставяне на постоянен шънт, отвеждащ ликвора към коремната кухина (вентрикуло-перитонеален шънт) или към сърцето (вентрикуло-атриален шънт).

Епилептечни припадъци могат да се наблюдават при една трета от пациентите, преживели аневризмална САХ (179). Въпреки че ефективността от профилактичното приложение на антиконвулсанти при болни след ССАХ не е тествана (липсват рандомизирани проучвания), приложението на антиконвулсанти през първата седмица от кръвоизлива се препоръчва. Причината за това е потенциалната опасност от развитие

на генерализиран епилептичен припадък, който може да предизвика повторно кървене. Коматозните пациенти е добре да бъдат мониторирани на електроенцефалограма, тъй като честотата на неконвулсивните припадъци може да достигне до 20% (52).

Вече споменахме, че **ре-блийдингът** е едно от най-фаталните и инвалидизиращи усложнения след аневризмална САХ. Морталитетът при ре-блийдинг достига 70-80%, като пикът е през първите 48 часа (254;267). Ако аневризмата не бъде изключена от артериалната циркулация през първите 2 седмици след инициалната САХ степента на ре-блийдинг достига 20-30% (267).

Въпреки, че ре-блийдингът е едно от най-фаталните усложнения, **вазоспазмът** е също водеща причина за смърт и инвалидност при пациентите със ССАХ (155). Ангиографският вазоспазъм се среща между 70-90% през първите 14 дни след ССАХ. Исхемичен неврологичен дефицит като клинична изява на вазоспазъма се наблюдава само при половината от пациентите с ангиографски вазоспазъм (155). Вазоспазмът се приема като причина за неврологично влошаване след изключване на други причини като интракраниални хематоми, хидроцефалии и метаболитни нарушения. За мониториране на вазоспазъма се използва ежедневна транскраниална доплер сонография. Като вазоспазъм се приема средна скорост на кръвния ток над 120 см/секунда в основен мозъчен клон (средна мозъчна артерия и вътрешна сънна артерия) (279). При доказан симптоматичен вазоспазъм пациентът се третира с хиперволемия и индуцирана хипертензия (таблица 8). Пациентите, които не се повлияват от приложената хипертензивна терапия подлежат на ендоваскуларна транслуминална ангиопластика или локално инсуфлиране на вазодилататор.

I.3.3.3. Аневризмална САХ, усложнена с интрапаренхимен кръвоизлив

В кооперативното си проучване Locksley (1966) подчертава, че 90% от пациентите починали до 72-ия час от ССАХ, са били с различна степен на интрапаренхимна колекция (177). Между 4-17% от пациентите със аневризмална САХ имат клинично изявени интрапаренхимни кръвоизливи (288).

Добре известен е факта, че наличието на интрацеребрални кръвоизливи след аневризмална руптура, повлиява негативно клиничния ход и изход (63;113). По литературни данни морталитета при такова съчетание достига 36-58% (224;324).

Все още съществуват спорове по отношение на оптималното поведение при интрацеребрален кръвоизлив след аневризмална руптура. Tindall et Odom (1972) препоръчват спешна евакуация на хематома и облитериране на аневризмата (298). Lougheed et Marshall (1973) препоръчват спешна евакуация на хематома при пациенти с повишено интракраниално налягане (180). Papo et al.(1987) съобщават, че при някои пациенти при 5-та степен по Hunt&Hess, ако бъде наблюдавано подобрение без хирургична интервенция или с минимална такава, да се предвиди отсрочена оперативна интервенция за изолиране на кървялата аневризма (222). Wheelock, et al.(1983) обследват ретроспективно пациенти, третирани единствено с евакуация на интрацеребрален хематом, без клипсиране на аневризмата при същата операция и установяват 75% морталитет (324). Степента на морталитета намалява на 29% ако едновременно с евакуация на хематома се клипсира и кървялата аневризма.

В някои проучвания наблягат на факта, че интрапаренхимните кръвоиливи след аневризмална САХ, са свързани по-скоро с тежкото клинично състояние и висока степен по Hunt&Hess при постъпването (20;299). В тези съобщения липсва статистически значима разлика в изхода на пациенти от една и съща степен на Hunt & Hess, с или без интрапаренхимна колекция. Поради тази причина тези автори препоръчват активно поведение за евакуация на кръвоизлива и облитерация на кървялата аневризма.

На база на достъпните наблюдения пациентите с аневризмална САХ, голям хематом и в тежко клинично състояние имат неблагоприятна прогноза. Някои автори обаче приемат, че ранната декомпресивна краниотомия с евакуация на хематома и клипсиране на аневризмата, може да спаси част от пациентите в подобно критично състояние (20).

Неруптурирали несимптоматични мозъчни аневризми

Неруптурираните (инцидентни) мозъчни аневризми се диагностицират все по-често с подобряване възможностите за неинвазивната им диагностика чрез МДКТ-ангиография и МР-ангиография. Лечението на неруптурираните несимптоматични мозъчни аневризми е доста оспорвано като се вземат в предвид последните съобщения на Международното проучване на неруптурираните интракраниални аневризми: ISUIAI (2003) – таблица 7 и фигура 3 (133). Това се дължи на противоречивите данни за естествения ход на тези лезии и рисковете, свързани с тяхното лечение (31;33;35;40;132;143;231).

Много фактори трябва да се вземат под внимание при преценка на поведението при неруптурирали мозъчни аневризми: рисковете за кръвоизлив, свързани с размера, разположението и съпътстващите състояния, трябва да бъдат съпоставени с рисковете на съответната процедура за изолиране на аневризмата (328).

Като нискорискова група за бъдещ кръвоизлив, според цитираното проучване, се приемат пациенти без данни за аневризмална САХ с несимптоматични аневризми под 7мм в диаметър, разположени в предна циркулация. От друга страна, ниският риск от руптура не означава, че такава не може да настъпи. Това затруднява решението за това кои аневризми и при кои пациенти могат да бъдат проследявани консервативно. Предварителни нервнопсихологически проучвания сочат, че пациенти с неруптурирали мозъчни аневризми, оставени за проследяване, показват редуциране на качеството на живот (297). Тревожността при тези пациенти е свързана с липсата на достатъчна яснота по някои основни проблеми в поведението към неруптурираните мозъчни аневризми:

1) Интервалът на контролни изследвания?

2) Какъв вид контролни изследвания са най-подходящи за проследяване (конвенционална ангиография, МДКТ-ангиография, МР-ангиография)?

3) Какви промени в аневризмата трябва да натежат в полза за нейното лечение?

4) Какъв режим на живот трябва да водят пациентите с нетретирани неруптурирали мозъчни аневризми?

5) Какви са последиците, свързани с проследяването?

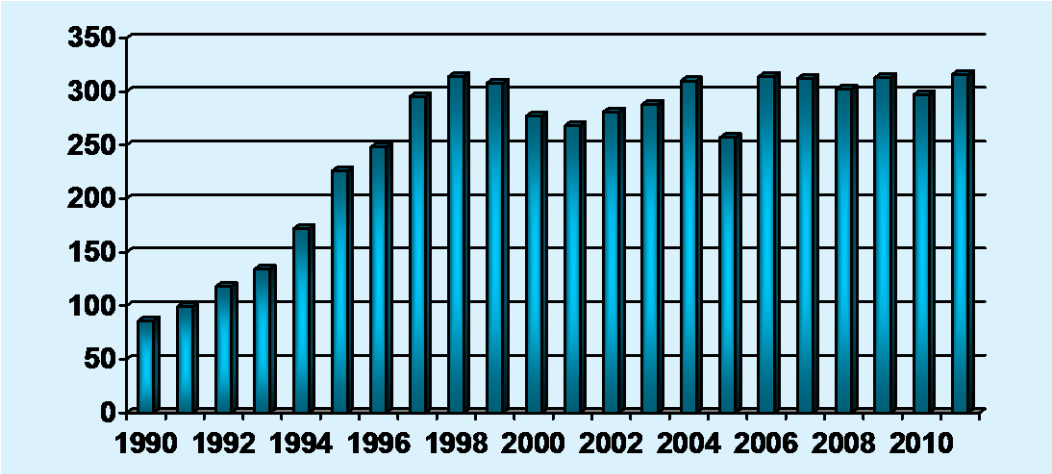
I.4. Здравна икономика

Управлението на здравните ресурси трябва да се разглежда винаги в аспекта на здравния мениджмънт като изкуството да се овладее процесът, чрез който здравните ресурси се преобразуват в здравни резултати (2). Всяка отделна дейност или комплекс от дейности и услуги, които се извършват в името на подобряване качеството на живота на болния, се определя като болничен продукт. Произвеждането и предлагането на по- качествен болничен продукт стимулира болничните заведения да търсят все по-нови и нови методи на лечение, обезпечени с най-добра медицинска техника и медицински специалисти (3). Възникналите изисквания налагат нов стил на планиране на дейността и управление на болничните заведения в конкурентна среда за запазване и

повишаване на качеството на здравния продукт, съобразен с обществения интерес и стандартите на европейското здравеопазване. Динамичната промяна на базовите количествени показатели са в изразена зависимост с качеството на медицинското обслужване (1, 15). Качеството е концепция, която трябва да се прилага във всяко лечебно заведение (16).

При доминиращи пазарни отношения с директни плащания в здравната система върху равнището на достъпност на медицинските услуги пряко влияние оказват цените и разполагаемия доход (6). Основна цел на здравната икономика е как да се постигне ефикасно използване на наличните ресурси с цел да се подобри здравето на нацията чрез вземане на решения, опиращи се на убедително подбрана информация (90). Здравната икономика заема все по-водещо място при вземане на решения върху голяма част от здравните проблеми през последното десетилетие. В някои държави здравно-икономическите оценки върху нови медикаменти и терапии са задължителни преди да бъдат реимбурсирани от здравната система (142). Ендоваскуларните техники за емболизация на мозъчните аневризми са пример за ефективно използване на технологичната медицина. Като подходящи здравни технологии се считат тези методи, процедури, техники и оборудване в здравеопазването, които са научно валидни, адаптирани към местните потребности, и се възприемат от медицинските специалисти, които ги ползват (5).

Здравноикономическите разходи и ползи от новите ендоваскуларни техники в съдовата хирургия са обект на все по-голям брой публикации. Това показват регистрирания брой публикации в Pubmed от 1990 година насам (фигура 5).



Фигура 5. Брой на публикациите в Pubmed за периода 1990-2011година с ключови думи „vascular surgery" и „cost".

Здравноикономическите оценки са важни също и при изготвяне на скринингови програми за интракраниални (мозъчни) аневризми, където е от съществено значение да се изведат максималните ползи от скрининговите програми за единица похарчени средства. Ефективна скиринингова програма е например провеждане на магнитнорезонансна ангиография при роднини на пациенти, преживели аневризмална субарахноидална хеморагия (284).

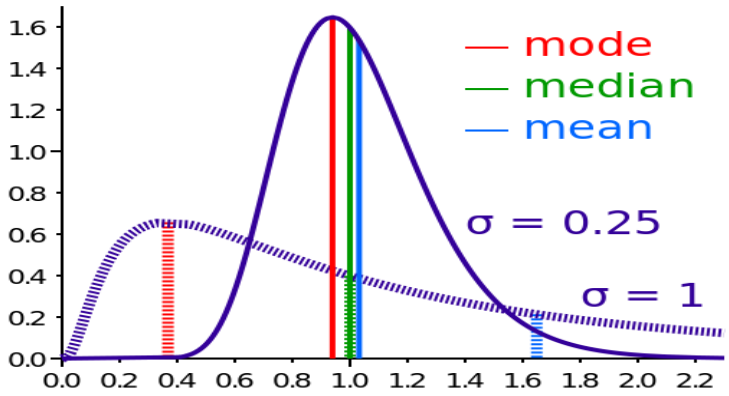
I.4.1. Здравноикономически разходи

Всички здравни интервенции са свързани с разходи. В практиката съществуват редица методи с различна степен на точност при отстойностяването. От гледна точка на здравната политика, основана на доказателства, е препоръчително прилагането на болнични информационни системи, които отчитат за всеки пациент както проведените изследвания и лечебни процедури, така и направените за тази цел разходи (4). При изготвянето на здравноикономически оценки остойностяването може да стане и въз основа на нетните публични разходи за съответните ресурси на интервенцията. Подобен произход на разходите се използва при изготвяне на здравноикономически оценки от по-общ характер (292). Разходите могат да бъдат разделени най-общо на: директни и индиректни разходи.

Директните разходи са пряко свързани с лечението и включват диагностичните и терапевтичните процедури, като например ендоваскуларна процедура за изолиране на мозъчна аневризма.

Индиректните разходи са свързани с последствията от заболяванията, като например цената на болничния период, загубата на трудоспособност, през които пациента не е в състояние да работи след съответната терапевтична процедура за изолиране на една или повече мозъчни аневризми. Когато се проучват разходите за здравните дейности в обществото като цяло е по-целесъобразно да се вземат в предвид както директните, така и индиректните разходи. Събирането на данни за индиректните разходи обаче се оказва доста по-трудно и зависи до-голяма степен от гледната точка на провеждащия оценяването. Поради това повечето проучвания сравняват различните алтернативи на здравните процедури чрез анализ на директните разходи (101;161;251; 338).

От момента на въвеждането си като минимално инвазивна техника, ендоваскуларните процедури се прилагат все по-широко при лечение на мозъчните аневризми. Въвеждането на подобно ново поведение на лечение е свързано с разходи. Структурата на разходите и разликите в разходите на различни алтернативни методи на лечение на мозъчните аневризми са важна основа към правилно разпределение на ресурсите (алокация). Въпреки по-краткия болничен престой и по-малката нужда от интензивни грижи, разходите за ендоваскуларни процедури при лечение на мозъчните аневризми надвишават тези на откритото хирургично лечение при пациенти, които могат да бъдат подложени и на двете техники (37;101;186). Голяма част от разходите при ендоваскуларните процедури е свързана с високата цена на ендоваскуларните консумативи (спирали, балони, катетри и др.). Повечето проучвания са фокусирани върху съпоставка между алтернативите за лечение на мозъчните аневризми, без да засягат клиничния избор, при който пациентите биват подбирани за ендоваскуларно или хирургично лечение на базата на критерии като: възраст, анатомия на аневризмата, съпътстващ ко-морбидитет и др.



Фигура 6. Сравнение между кривите при симетрично (непрекъснатата крива) и несиметрично (прекъснатата) разпределение на вариабилен ред база данни (Comparison of mean, median and mode of two log-normal distributions with different skewness: http://en.wikipedia.org/wiki/Median).

Легенда: *мода, mode* – стойността, която се повтаря най-голям брой пъти; *медиана, median* – величината, която заема средно положение във вариационния ред и го дели на две равни части, като броят на стойностите, които са по-малки от медианата е равен на броя на стойностите, които са по-големи от нея; *средна аритметична, mean* – сума от стойностите на всички показатели разделен на броя им: $\Sigma X/n$; σ – статистическо отклонение.

Статистическият анализ на данните, свързани с разходите за различни алтернативни здравни дейности, е истинско предизвикателство. Повечето данни свързани с разходите имат значими отклонения и несиметрична крива на разпределение (фигура 6), което прави трудно прилагането на основните статистически методи за анализ на различията между разходите за алтернативни терапевтични стратегии (295).

Средните аритметични показатели (mean data) при наличие на статистически отклонения (σ), които се използват широко в повечето сфери на медицинските проучвания, не са достатъчно информативни при здравноикономическите анализи. В условията на бюджет и наличие на широки статистически отклонения, анализите на базата на стойностите на медианата (median) намират по-широко практическо приложение при вземане на здравноикономически решения.

Съществуват няколко дедуктивни статистически методи за сравнение на разходите при различни терапевтични стратегии, всеки от който има своите силни и слаби страни (28;211;233;295;296).

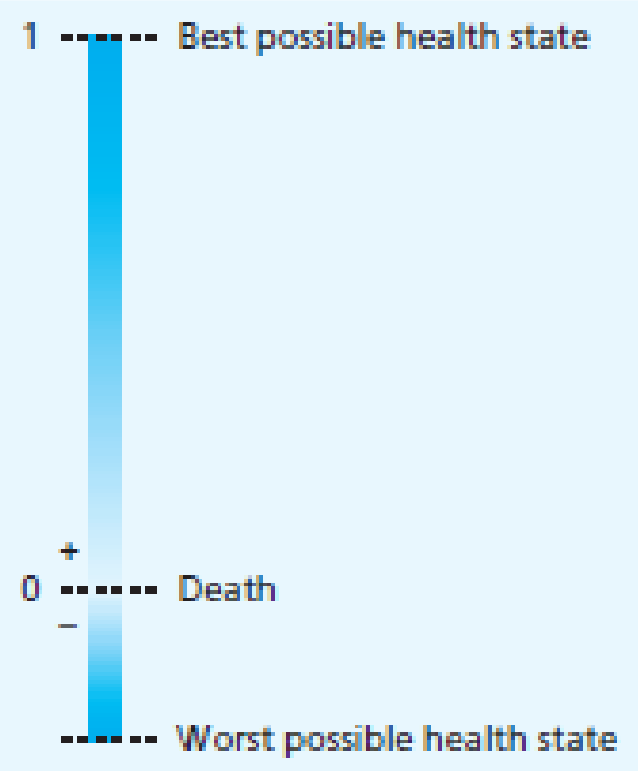
Въпреки няколкото публикации, препоръчващи статистическото сравняване на данните при здравноикономическите оценки да става на базата на Т- тест (25;295), няма единство по отношение на статистическата методология за анализиране на база данни с разходи.

I.4.2. Измерване на ефекта от здравните терапевтични дейности (ползи)

Когато лечението на дадено заболяване има позитивен резултат върху средната преживяемост, ефектът може да бъде измерен като *спечелени години живот* (LYG – *life years gained*), например брой спечелени години живот поради избягване на аневризмална руптура след терапевтична процедура за изолиране на мозъчна аневризма. В допълнение освен върху удължаване на продължителността, лечението може да повлияе и начина на живот, изразяван обикновено като *години живот, съобразени с качеството на живота* (QALYs - *quality-adjusted life year*). Въпреки, че този показател има технически и методологични недостатъци, често се използва при вземане на решения за алокация на ресурсите при конкуриращи се алтернативни технологии и терапии.

Всяка година, прекарана в отлично здраве получава оценка за QALY равна на 1 (best possible health state). Смъртта се приема за оценка 0 (death). Ако годината преживяна след дадена интервенция или терапевтично лечение, не е преминала в пълно здраве, оценката за QALY е между 0 и 1.

Приема се, че някои здравни състояния могат да бъдат по-неблагоприятни в сравнение с леталния изход и тогава скорингът за QALY е негативен (worst possible health state)(фигура7).



Фигура 7. Оценка на здравното състояние
(www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/**QALY**.pdf)

Стандартизирана форма за измерване на здравното състояние е създадена от EuroQol Group, 1990. При EQ-5D 3L се обследват пет категории:

- ✓ двигателна дейност;
- ✓ способност за самообслужване;
- ✓ болка/дискомфорт;
- ✓ тревожност/депресия;
- ✓ ежедневна активност.

Всяка от тези пет категории има три степени:

1) норма;
2) наличие на отклонения;
3) наличие на тежки отклонения (Приложение 1).

По този начин са възможни общо 245 здравни състояния. Някои от възможните здравни състояния са обобщени в таблица 12.

Таблица 12. Оценка на здравното състояние на базата на качеството на живот по EQ-5D 3L (извадка от проведена оценка на здравното състояние при 3000 души във Великобритания-www.economicsnetwork.ac.uk/health/EQ_5D_index_calculator.xls)

Здравно състояние	Описание	Оценка
11111	Норма	**1.000**
11221	Без отклонения при движение; пълен обем самообслужване; някои нарушения при извършване на ежедневни функции; известна степен на болка или дискомфорт; без вътрешно напрежение или депресия	**0.760**
22222	Известни затруднения при движение и ходене; затруднение при самообслужване (къпане и обличане); някои нарушения при извършване на ежедневни функции; умерена болка или дискомфорт; умерено напрежение или депресия	**0.516**
12321	Без отклонения при движение; затруднение при самообслужване (къпане и обличане); невъзможност за извършване на ежедневни функции (работа); умерена болка или дискомфорт; без вътрешно напрежение или депресия	**0.329**
21123	Известни затруднения при движение и ходене; пълен обем самообслужване; способен да извършва всички ежедневни функции; умерена болка или дискомфорт; изразено вътрешно напрежение или депресия	**0.220**
23322	Известни затруднения при движение и ходене; неспособност за самообслужване и извършване на ежедневните функции; умерена болка или дискомфорт; умерено напрежение или депресия	**0.079**
33332	Невъзможност за ставане от леглото; неспособност за самообслужване и извършване на ежедневните функции; изразена болка или дискомфорт; умерено напрежение или депресия	**-0.429**

При EQ-5D 5L се обследват същите пет категории, но всяка от тях може да бъде оценена в пет степени: норма, леки отклонения, умерени отклонения, значителни отклонения и тежки отклонения (Приложение 2).

Формулата за изчисляване на годините живот, съобразени с качеството на живот (QALYs) за две терапевтични интервенции (A и B) може да бъде представена по следния начин:

Интервенция A: четири години в здравно състояние 0.75 = 3 QALYs

Интервенция B: четири години в здравно състояние 0.50 = 2 QALYs

Интервенция A е свързана с една година по-висока продължителност на живота при адекватно качество на живот.

I.4.3. Здравноикономически оценки и съвременно лечение на аневризмалната субарахноидна хеморагия

Когато съществуват алтернативи за диагностика и/или лечение на дадено заболяване, в частност мозъчни аневризми, се налага да се направи избор за тяхното извършване. Вземането на решение на базата на натрупания опит невинаги води до добри резултати в сравнение със систематичната преценка на факторите, влияещи върху вземането на решението. Това от своя страна е свързано с насочване на ресурсите към дадено алтернативно поведение за сметка на друго. Силно ограничените ресурси, наложени по отношение на здравните услуги днес изискват да се изведат приоритетите при осигуряване на съответните алтернативни подходи за диагностика и лечение. Икономическите оценки дават възможност да се изберат най-продуктивните варианти за постигане на поставената цел: да се максимализира ползата за пациента при ограничени количества на достъпните ресурси. За да се извърши икономическа оценка на алтернативните диагностични и терапевтични подходи е нужно да бъдат проучени два основни аспекти на здравните дейности:

- Ресурсите, вложени в дадена дейност и резултатите, наричани понякога разходи и резултати от дейностите;
- Критериите за извършване на избор (вземане на решение) и предпочитане на даден алтернативен подход пред друг (напр. емболизация пред хирургично лечение).

Икономическата оценка дава ясна представа за разходите и ползите от различните интервенции. Въпреки, че тя не е единствения критерий при вземане на решения в медицината е от изключително важно значение, когато трябва да бъдат разпределени ресурсите в полза на една или друга алтернатива на диагностично терапевтично поведение. Лекуващият по-правило се фокусира върху отделния клиничен казус, докато здравните икономисти се интересуват как ресурсите да бъдат използвани така, че да има възможно най-голяма полза.

От изложението следва, че икономическите оценки измерват и оценяват разходите и резултатите от конкретна здравна дейност (диагностична процедура и/или лечение). Изборът зависи до голяма степен от гледната точка, която ще възприеме анализатора. Тази от страна на обществото се приема като най-подходяща, но ръководителите в сферата на здравеопазването се съобразяват с определен ограничен бюджет и са склонни да пренебрегнат социалната перспектива, концентрирайки се върху разходите, които спадат към техния бюджет.

В зависимост от това дали съществуват алтернативни варианти за сравнителен анализ, при които да са изследвани едновременно и разходите, и резултатите, могат да бъдат направени различен по вид здравни оценки. На таблица 13 са представени отличителните характеристики на здравните оценки (8:14).

Таблица 13. Отличителни характеристики на здравните оценки

<table>
<tr><td colspan="2" rowspan="2"></td><td colspan="3">Проучени ли са разходите и последиците при алтернативните варианти?</td></tr>
<tr><td colspan="2">Не</td><td>Да</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Сравнени ли са две или повече алтернативи?</td><td rowspan="2">Не</td><td colspan="2">Частична оценка</td><td>Частична оценка</td></tr>
<tr><td>Изследване и описание само на резултатите</td><td>Изследване и описание само на разходите</td><td>Изследване и описание на разходите и резултатите</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Да</td><td colspan="2">Частична оценка</td><td>Пълна икономическа оценка</td></tr>
<tr><td>Оценка на ефикастност или ефективност (рандомизирани клинични изпитвания)</td><td>Анализ на разходите</td><td>Анализ „разход-снижение”
Анализ „разход-ефективност”
Анализ „разход-полезност”
Анализ „разход-полза”</td></tr>
</table>

Обозначението частична оценка, въпреки че не позволява да се отговори на въпросите за икономическата ефективност, не означава че този вид оценки трябва да бъдат пренебрегвани. Те могат да бъдат междинен етап при изучаване на разходите и резултатите на дадена здравна услуга. Тези частични проучвания и оценки могат да дадат насоки за извършване на пълни и мащабни икономически оценки.

Пример за подобна частична оценка е определянето на директните разходи на съвременното лечение на пациенти със спонтанна субарахноидна хеморагия (251). Проучването обхваща директните медицински разходи за едногодишен период на проследяване при 110 пациенти със спонтанна субарахноидна хеморагия. Най-значимите разходи обхващат периода на болничния престой- приблизително две трети от общите разходи (таблица 14). Този тип разходи според авторите би могъл да се редуцира чрез намаляване средния период на болничен престой. Общият период болничен престой на пациентите зависи най-вече от това дали пациентите са развивали усложнения след субарахноидния кръвоизлив или не.

В предишно проучване същите автори дефинират, че ре-блийдингът е най-значимото усложнение, свързано с неблагоприятния изход на пациентите и с продължителния болничен престой (251). Поради това те заключават, че всички усилия трябва да бъдат насочени към редуциране риска от повторен кръвоизлив. Единствено изолирането на аневризмата в минимално кратък срок от началния кръвоизлив, би намалило риска от ново кървене.

Таблица 14. Разходи за болничен престой в дни на пациентите със субарахноидна хеморагия в Холандия

Клинично звено	**Болнични дни (престой)**	**Цена за 1 ден болничен престой в €/$**	**Цена за 110 пациента болничен престой в €/$**
Реанимация	942	822.70/740.43	774987/697488
Отделение	2954		939230/845307
Малък обем грижи	0	252.76/227.48	0/0
Среден обем грижи	805	287.70/258.93	231596/208436
Висок обем грижи	1884	317.65/285.89	598445/538601
Интензивни грижи	265	412.03/370.83	109189/98270
Общо	**3896**		**1714217/1542795**

Общ брой пациенти 110; средна продължителност на болничен престой: 3896/110=35,4 дни, между 1-130 дни.

В проучването дните престой на пациентите след ендоваскуларно лечение е с по-голяма продължителност в сравнение с останалите пациенти. Причината за това е, че по време на проучването (1996-1997 г.) ендоваскуларното лечение на руптурирали аневризми се е прилагало единствено при пациенти в по-тежко състояние и трудни хирургични случаи. Прилагането на нови интервенции своевременно, каквито са ендоваскуларните процедури, могат да предотвратят усложненията след субарахноидната хеморагия. Така повишаването на разходите за ендоваскуларно лечение би намалило общите разходи чрез редуциране на усложненията, а оттам и на болничния пресой.

Диагностичните и терапевтичните процедури се оказват вторите по значимост разходи (таблица 15). Най-много се били разходите за ангиография, приблизително една втора от разходите за образни изследвания и ¼ от всички диагностични и терапевтични разходи. Всяка хиррургична интервенция е била последвана от контролно компютъртомографско изследване и контролна ангиография за проверка на адекватното изолиране на аневризмата.

Таблица 15. Диагностични и терапевтични разходи за процедури по време на болничния престой

Категория	n (брой)	Обща цена разходи в €/$
Лаборатория		**52614/47353**
Кръвни изследвания	11204	37928/34135
КГА	1457	4992/4493
Бактериология	749	7834/7051
Урина	313	461/415
Ликворология	199	1399/1259
Образна диагностика		**257250/231525**
Гръден кош	632	29826/26843
КТ	450	78617/70755
МР/МРА	19	9484/8536
Ангиография	177	134534/121081
ЕхоДоплер	173	4789/4310
Медикаменти		**14181/12763**
Операция/ЕВЛ		**240327/216294**
Клипсиране	60	139401/125461
ЕВЛ	11	87857/79071
Ликвородрениращи	24	13069/11762
Физиология		**4610/4149**
ЕЕГ	33	1797/1617
ЕКГ	248	2813/2532
Общо		**568982/512084**

Използвани съкращения: КГА- кръвно-газов анализ; *МР/МРА*- магнитен резонанс/ магнитно-резонансна ангиография; *ЕВЛ*- ендоваскуларно лечение; *ЕЕГ*- електроенцефалограма; *ЕКГ*- електрокардиограма.

Анализирайки разходите авторите очертават следните тенденции:

- В случай, че ендоваскуларното лечение на мозъчните аневризми се окаже поне толкова ефективно колкото хирургичното, то би могло да измести хирургичното, което ще редуцира директните медицински разходи при пациентите със спонтанна субарахноидна хеморагия;
- Ендоваскуларното лечение би могло да се слее с диагностичната ангиографска процедура, което би намалило разходите не само чрез понижаване броя на ангиографските изследвания, но и чрез редуциране риска от рецидивно кървене, тъй като още по време на диагностициране на аневризмата, последната може да бъде и емболизирана (изолирана).

Изследването на разходите при аневризмална субарахноидна хеморагия, което представя възможните алтернативи за тяхното понижаване, поставя необходимостта от извършване на пълна икономическа оценка при всички възможни алтернативи. То очертава къде са най-значимите разходи в диагностичния и терапевтичния процес и е важна стъпка за насочване на следващи икономически оценки и анализи. Голяма част от проучванията върху различните алтернативи за лечение на мозъчни аневризми могат да дадат данни за разходите и ранните резултати, но не могат да представят съпоставими резултати, изразени като години живот, съобразени с качеството на живота (QALY) или евквивалент на години добро здраве (HYE). За целта е необходимо по-дългосрочно проследяване на пациенти, подложени на ендоваскуларно лечение, което от няколко години се прилага сравнително по-широко.

I.4.4. Видове икономически оценки и приложението им

I.4.4.1. Анализ разход-снижение (cost-minimization)

Този вид анализ се базира на възприемането, че резултатите от две или повече алтернативни здравни дейности са еквивалентни и поради това разходите са единствената основа за сравнение. Резултатите от анализа разход-снижение, който е най-простата форма на икономическа оценка, се интерпретират най-лесно. Ако дадена диагностична процедура и/или терапевтично лечение струва повече от друга и те са еквивалентни по отношение на своя резултат, то по- евтината процедура и/или лечение е икономически по-изгодна. В практиката обаче съществуват много малко проучвания върху еквивалентността на здравните резултати. Освен в случаите, когато икономическата оценка е основана на клинични опити, които са оценили еквивалентността, използването на този метод ще е неподходящо и трябва да се предприеме едновременна оценка на разходите и здравните резултати. Пренебрегването на статистически незначими, но клинично значими разлики в здравните резултати на две терапии може да доведе до погрешни решения, ако терапията с по-големи средни ползи е и с по-високи разходи.

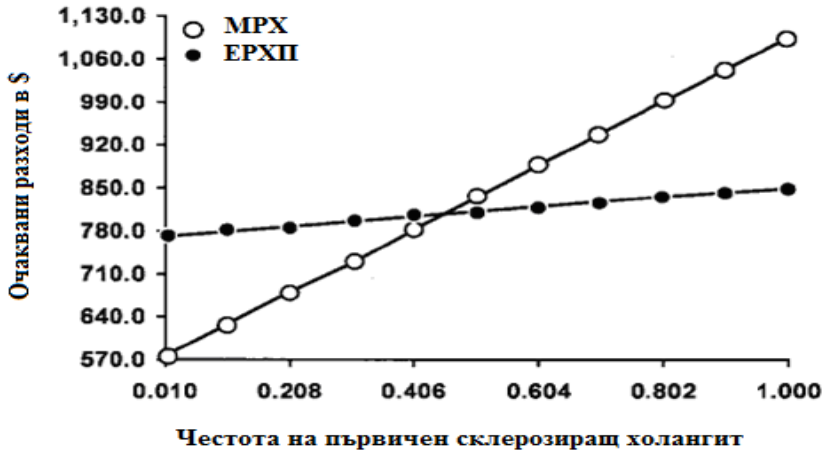
Колкото повече са допълнителните измервания на здравните резултати важни за оценката, толкова по-малко вероятно е да има доказателство за еквивалентност между две или повече алтернативни терапии. Само когато съществуват строги доказателства, че двете терапии имат терапевтично еквивалентно резултати и са еднакво безопасни

при всички съответни измервания на здравните показатели, методът разход- снижение може с основание да се използва(7:55-57).

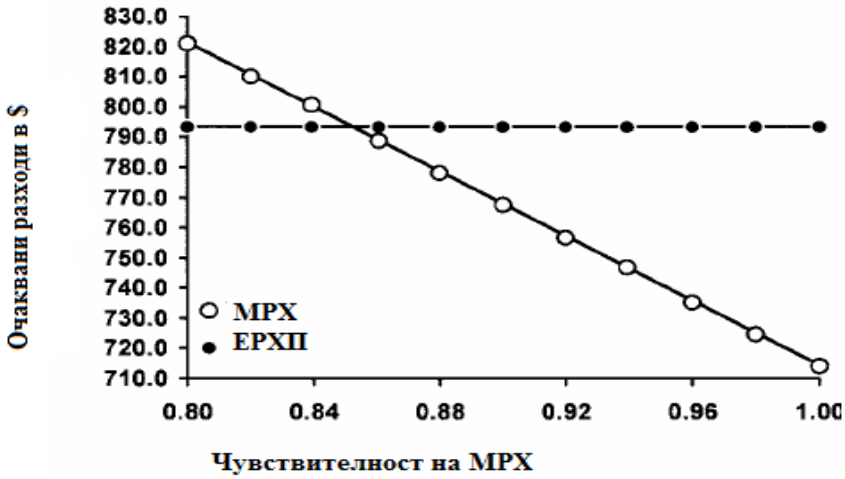
Методът разход-снижение обаче, се оказва удачен при съпоставяне разходите от алтернативни диагностични изследвания с еквивалентна диагностична стойност. Пример за такъв тип анализ е съпоставянето на алтернативни диагностични методи като магнитно-резонансна холангиография (МРХ) и ендоскопска ретроградна холангио-панкреатография (ЕРХП).(287) Целта е била да се установят средните разходи за правилно поставена диагноза чрез МРХ или ЕРХП като начален скринингов тест при поставяне на диагнозата първичен склерозиращ холангит. Авторите са предпочели методът разход-снижение, тъй като оценката на индивидуалното здравно състояние, която се използва за измерване годините живот, съобразени с качеството на живота (QALY), не са широко разпространени при пациенти с първичен склерозиращ холангит, преминали съответното диагностично изследване. В представяното проучване, предимствата при използване на анализа разход-снижение са:

- възможноттта за включване на параметрите на диагностичничните изследвания (чувствителност и специфичност) при пресмятане вероятността за истински позитивните резултати (фигура 8 и фигура 9);

- възможност да се вземе под внимание ефекта от неблагоприятните последствия, свързани с по-нататъшни диагностични изследвания, поради фалшиво негативни резултати от предходни по-малко инвазивни изследвания (318).



Фигура 8. При степен на първичния склерозиращ холангит над 45% следва ЕРХП да бъде предпочитана като инициален диагностичен тест (по Talwalkar J et al., 2004) (287:43)



Фигура 9. При специфичност на MPX изследването под 85% следва ERCP да бъде предпочитана като диагностичен тест от пръв избор
(по Talwalkar J et al., 2004) (287:43)

Анализът разход-снижение в конкретното проучване показва, че началната MPX като диагностичен метод на първичен склерозиращ холангит има същата диагностична стойност като ERCP, но се отличава с по-малко разходи.

Когато методът разходи-снижение с неговата аналитична простота бъде изключен като основа за вземане на информирани решения за провеждане на терапията, се прилагат много по-сложни методи и правила за вземане на решения за разходите, като разходи-ефективност, разходи –полезност и разходи полза.

I.4.4.2. Анализ разходи-ефективност (cost-effectiveness)

Тези анализи сравняват различни възможности (алтернативи), насочени към постигането на общоприета терапевтична цел (7:57). Например, хирургично и/или ендоваскуларно лечение с цел изолиране на мозъчни аневризми. Основни въпроси за решаване при подобни икономически анализи са свързани с:

- избор на мярка за ефективност;
- критерии за оценяване на качеството на резултатите;
- критерии за оценяване приложимостта на резултатите;

Мерките за ефективност при различните анализи разход-ефективност са свързани с избора на здравни резултати. Те могат да бъдат измервани с клинични и/или физиологични единици.

В таблица 16 сме представили различни видове здравни резултати, които могат да бъдат използвани като мярка за ефективност. Някои от тях са ***крайни здравни резултати,*** свързани с клиничния изход, като спечелени години живот или свободни от пристъпи дни, докато други са ***междинни,*** като процент на редуциране на нивата на холестерол или брой на откритите случаи.

Таблица 16. Здравни резултати, които могат да бъдат използвани като мярка за ефективност по литературни източници

Литературна справка	Клинична област	Мярка за ефективност
Logan et al., 1981	Лечение на високо кръвно налягане	MmHg понижаване на кръвното налягане
Hull et al., 1981	Диагноза на дълбока венозна тромбоза	Открити случаи на дълбока венозна тромбоза
Schulman et al., 1990	Лечение на хиперхолесеролемия	% серумно понижаване на холестерола
Sculpher and Buxton, 1993	Астма	Свободни от пристъп дни
Mark et al., 1995	Тромболиза	Спечелени години живот

Междинните здравни резултати могат да бъдат приети като критерии (мерки) за ефективност в случаите, когато е налице връзка между тях и крайните здравни резултати, или когато междинните резултати са значими сами по себе си.

След определяне на критериите, по които да бъдат изготвени резултатите от анализа разходи-ефективност, самите резултати от анализа се изразяват като разход за единица клинична ефективност (например избегнати реинфекции, спасени години живот или удължени години живот). Това изчисление се нарича *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER) - отношение на инкременталните разходи за единица ефективност, като се използва следната формула:

$$ICER = \frac{\Delta C \text{ (разлика в разходите между двете терапии: } C1 - C2)}{\Delta E \text{ (разлика в ползите между двете терапии: } E1 - E2)}$$

Отношението на инкрементална разходна ефективност показва разходите за единица полза от превключването от една терапевтична възможност към друга терапевтична възможност, включително извънредните разходи за единица допълнителна полза, получена с алтернативната терапия (7: 59).

При анализа разходи-ефективност са възможни четири резултата (7: 60):

1) ***Здравната интервенция е свързана с по-високи разходи и по-малка ефективност в сравнение с алтернативна друга здравна интервенция.*** В този случай подобна интервенция не се препоръчва;
2) ***Здравната интервенция е свързана с по-ниски разходи и по-високи здравни ползи в сравнение с алтернативната.*** В този случай тя може да бъде предпочетена;
3) ***Здравната интервенция е по-малко ефективна и с по-малко разходи от алтернативната.*** В този случай трябва да се вземе впредвид дали ползите от стандартната алтернативна терапия оправдават допълнителните разходи по обновяването на подобна терапия. Дали алтернативната стандартна интервенция ще се окаже предпочетена или не, зависи от готовността за изразходване на ресурси за допълнителна ефективност;
4) ***Здравната интервенция е по-ефективна и по-скъпа, отколкото стандартната алтарнативна терапия.*** Дали подобна интервенция ще се окаже предпочетена или не, зависи от готовността за изразходване на ресурси за допълнителна ефективност.

Последните два резултата (3 и 4) са по сложни за вземане на решения и на основата на ICER трябва да се прецени дали допълнителните ползи са по-ценни от допълнителните разходи, т.е. необходима е субективната оценка на изследователите или на ползвателите на резултатите от анализа.

Анализът разходи-ефективност е подходящ при изследване на две конкуриращи се терапии, каквито за съдовата хирургия са ендоваскуларното и хирургичното лечение на мозъчни аневризми, както и скринингът за “de novo” аневризми в сравнение с липса на скрининг.

I.4.4.3. Анализ разходи-полезност (cost-utility)

Анализът разходи-полезност е подобен на анализа разходи-ефективност с тази разлика, че здравните резултати инкорпорират в себе си и мярка за качеството на живот, като например спечелени години живот, съобразени с качеството на живота (QALYs) или еквивалентни години пълноценно здраве (HYEs). Има две различни мерки за оценяване на качеството на живот:

1) ***Специфични мерки-*** оценяват здравни показатели, специфични за даденото заболяване. Например, въпросник за пациенти с астма оценява ефекта на

астмата върху качеството на живота, тежеста на обичайните симптоми и разликата между външно и вътрешно предизвиканата астма.

2) ***Общи мерки-*** могат да се използват при всяка популация. Включват най-общи въпроси за качеството на живота и въпроси, свързани със социалната, емоционалната и психологическата дейност на пациента. Пример на общи инструменти за оценяване на качеството на живот са: EQ-5D 3L, EQ-5D 5L, SF36, SF12 (7:63).

Измерването на резултатите от EQ-5D и SF става по някои от следните три метода: размяна на време, визуална аналогова скала и стандартен риск (Приложение 2).

- ***Размяна на време:*** Тази техника изисква да се попитат респондентите дали биха искали да разменят част от времето за живот за по-добро здравословно състояние. Например, дали ще бъдат съглани да приемат лекарство, което ще подобри тяхното здраве, но ще скъси техния живот с 2 години. След това се варира с броя на годините докато респондентът стане безразличен;
- ***Визуална аналогова скала:*** Варира от 0 до 100 (Приложение 1 и 2). При тази техника се изисква пациента да покаже как се чувства в деня на изследването по отношение на здравето, използвайки скала за оценка от 0 до 100.
- ***Стандартен риск:*** Оценява нивото на риск, което индивидът желае да преодолее, за да подобри здравословното си състояние. Например за пациент с остеопороза може да бъде помолен да избира между следните възможности:

Стратегия 1: без лекарства да живее следващите 20 г. с умерена болка, последвана от смърт.

Стратегия 2: да получи ново лекарство за остеопороза, при което има риск в 95% за възстановяване до пълно здраве за следващите 20г., последвано от смърт и 5% риск от внезапна смърт.

Резултатът се получава чрез вариране на нивото на риск, при което участникът стане безразличен към двете стратегии (7:65-66).

Анализът разходи-полезност, за разлика от анализа разходи-ефективност използва унифицирана мярка за ефективност (QALYs, HYEs, DALYs), което позволява да бъде използван за сравняване на резултатите от широк кръг здравни програми. Един от основните проблеми на анализа разходи-полезност произтича от критериите за това кой ще определя, например: дали замяната на 1 година инвалидност с 9 месеца пълна подвижност е достатъчно ценна за пациента (7:66).

I.4.4.4.Анализ разходи-полза (cost-benefit)

При метода разходи-полза, ползите се измерват в същите единици като разходите, т.е. в пари (7:69). Този анализ използва три подхода за измерване на ползите в рамките на анализа разходи-полза:

1) **Подход** „***Метод на човешкия капитал”*** **-** ползите от дадена терапия или здравна програма се оценяват, като се измерва изгубената продуктивност (от гледище на бъдещите доходи) поради: отсъствие от работа или инвалидизиране при настъпване на смърт, или инвалидизация от болестен процес. Равнището на заплатата, която отразява крайната производителност на работника, зависи от пазарите на труда;
2) **Подход** „***Изразени предпочитания като мерки за ползата”*****-** ползите се извеждат след наблюдение на изборите, които индивидът ще направи в зависимост от рисковете и компенсацията, т.е. на какви рискове е съгласен да бъде изложен спрямо съответно заплащане. Основен недостатък е субективният елемент: индивидът може да бъде склонен да замени високия риск от смърт с работа при допълнително заплащане;
3) **Подход** „***Обявени предпочитания като мерки за ползата (емпирични оценки и моделиране на дискретен избор)”*** - методът е свързан с построяване на хипотетичен пазар за дадена здравна интервенция. Чрез анкетиране респондента бива помолен да посочи максималната сума, която би желал да заплати, за да получи тази здравна услуга или минималната приемлива сума за компенсиране на отказа на достъп до нея. Основния недостатък е свързан с трудността хипотетичната ситуация да се пресъздаде в реална ситуация (7: 70-72).

Сред литературните съобщения, съпоставящи ендоваскуларното и оперативно лечение на мозъчни аневризми, анализът разходи-полза не намира широко приложение. Като основна причина за това се приемат трудностите да се извърши оценка на резултатите от здравната интервенция в пари.

I.4.5. Аналитични модели на здравноикономически решения

Анализ разходи-ефективност е възможно да бъде извършен и въз основа на практически получената информация за последиците от интервенциите. Комбинирането на различни източници на информация (от клинични опити, метаанализи и др.) при вземане на здравно-икономически решения, дава основа за изграждане на модели и прилагане на моделирането за извеждане на ефективността от здравните интервенции.

Моделите в здравната икономика целят да опростят проблемите, свързани с вземането на решение и да се избегнат проблемите на неточност, които могат да станат очевидни, ако моделите са опростени.

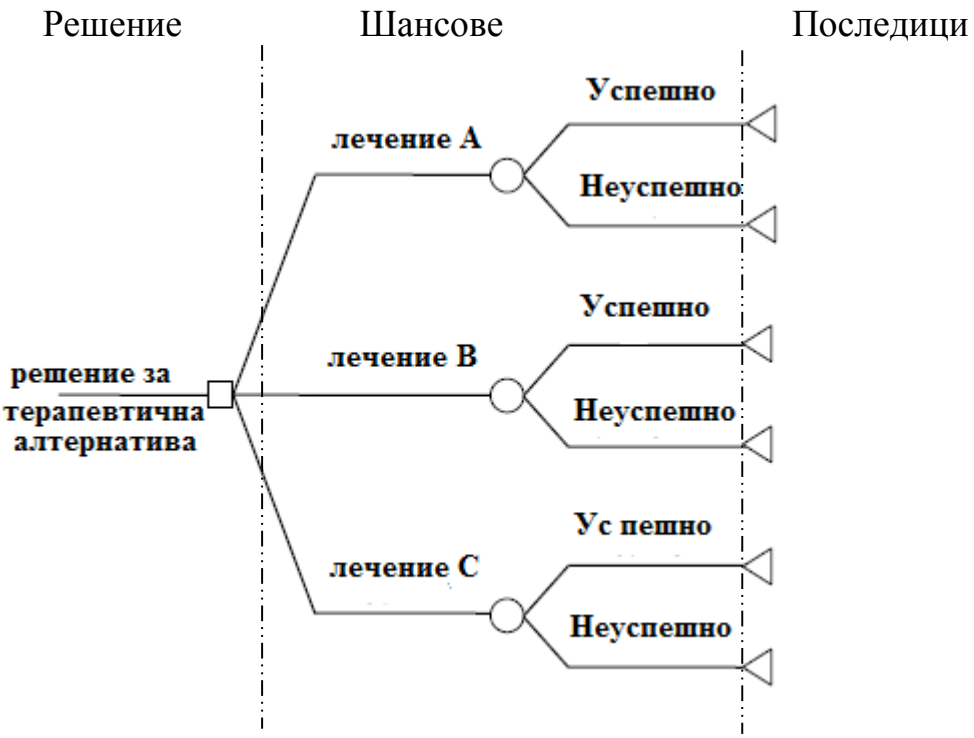
При здравно-икономическата оценка, моделите се използват често, за да се вземе решение за избор между две или повече клинични пътеки, ако не са проведени съответни клинични опити или същите не са изпълними поради различни причини (етични или логистични), или ако не са предназначени да предоставят икономически данни. Решението коя клинична пътека е оптимална ще зависи от това колко е ефективна и колко е скъпа всяка опция (7:98). Най-често този вид анализ се провежда чрез хипотетично изграден компютърен модел. Подобни модели могат да помогнат за вземане на решения по отношение на това коя стратегия е по-ефективна на базата на наличната информация, дори и да не са проведени клинични проучвания. Съществуват различни модели на икономически оценки, най-разпространените от който са: „дърво на решенията" и моделът на Марков.

Моделът от типа **„Дърво на решенията"** (фигура 10) позволява да бъдат съпоставени различни терапевтични стратегии по отношение на различни варианти на възможен изход. Този модел се използва при изучаване на ефективността от здравните интервенции при широк кръг нервно-съдови заболявания (88;126;161;294;304).

Първият елемент на дървото на решенията е основата на дървото. То представлява решението за съответната диагностична и/или терапевтична алтернатива и се отбелязва с ***квадрат*** на диаграмата. От него излизат поне две (може и повече) алтернативи, изобразени с изхождащи от квадратчето ***линии.*** Те представляват възможните опции за решение.

Вторият елемент на дървото на решенията включва шансовете, например за успешно или неуспешно лечение или клиничния изход, съответно: с подобрение, без промяна или с влошаване. Шансовете и събитията, които не могат да бъдат контролирани от взетото решение се отбелязват на диаграмата с ***кръгче***. Тези шансове и събития се получават или изчисляват на базата на клиничните опити от съответни клинични проучвания и/или мета-анализи.

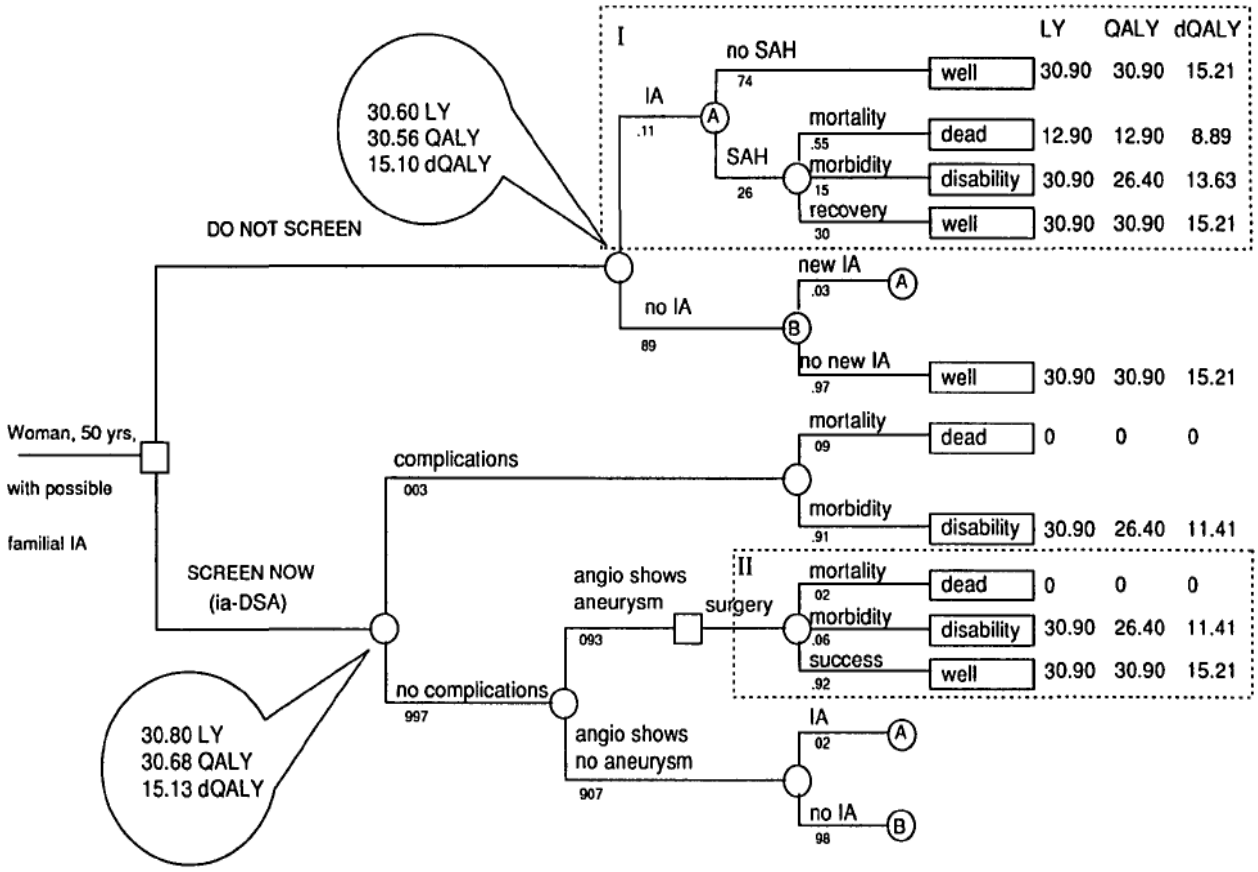
Третият елемент на дървото на решенията включва последиците, които при здравно-икономическите оценки се изразяват в разходи или ползи. Те се изобразяват ***с триъгълник*** или ***правоъгълник*** на диаграмата на дървото на решенията.



Фигура 10. Модел „Дърво на решенията”

На фигура 11 е представен модел от типа „дърво на решенията” при скрининг за фамилни мозъчни аневризми (293). Дървото отразява двете стратегии при роднини на пациенти с доказани мозъчни аневризми. Първата стратегия е при роднини на такива пациенти да не се прави скрининг, а втората стратегия е при такива пациенти да се проведе скрининг, в конкретния случай с дигитална субтракционна ангиография. В първия случай пациентът може да има мозъчна аневризма, която може да протече

безсимптомно или да руптурира с последващ морталитет, морбидитет или възстановяване. Във втория случай пациентът се подлага на скрининг с ангиография, при известен малък риск от този вид диагностично изследване. При доказване на мозъчна аневризма, последната може да бъде оперирана при нисък известен оперативен риск. На база на този анализ се препоръчва скрининг на роднини на пациенти с мозъчни аневризми, когато принадлежат във възрастовата група между 35-65 години.



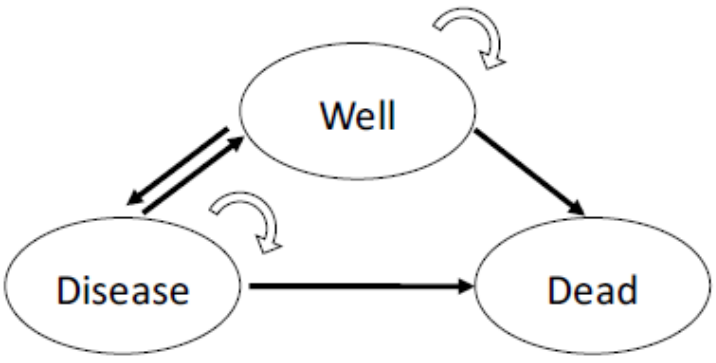
Фигура 11. Модел „Дърво на решенията” при роднини на пациенти с мозъчни аневризми (по ter Berg et al., 1992)

Недостатък на модела „Дърво на решенията” е, че не позволява да бъдат отразявани повторни събития и промяна на вероятностите на събитията с времето.

При **модела на Марков** (фигура 12) преминаването на пациента от едно състояние в друго за определен период от време се определя от редица вероятности на промяна. Моделът на Марков е подходящ за моделиране на повтарящи се събития. Чрез прикрепване на изчисленията за използваните ресурси и резултатите (например ползите) към всяко здравно състояние, и позволявайки на модела да работи продължително време (например до края на живота), е възможно да генерираме разходи за продължителен период от време за хипотетична кохорта от пациенти, получаващи лечение за дадена болест (7:110). Изходът при такава кохортна симулация, от гледна точка на ползите и разходите, може да бъде съпоставен при различни стратегии (например при скрининг за абдоминални аортни аневризми по Sonnenberg F (1993). (275)

Моделът на Марков намира приложение за вземане на решения и в различни аспекти на мозъчната аневризмална патология:

- ✓ при анализ на ползите от провеждането на ангиография по време на хирургично лечение на руптурирали мозъчни аневризми (146);
- ✓ съпоставка на ефективността на неврохирургичното и ендоваскуларното лечение на руптурирали мозъчни аневризми (285);
- ✓ съпоставка на стратегиите на поведение при неруптурирали мозъчни аневризми (23).



Фигура 12. Диграма на прост модел на Марков

Едно от предимствата на модела на Марков е фактът, че анализът на ефективността при различните алтернативи може да бъде тестван чрез анализ на чувствителността.

Buxton et al. (1997) препоръчва следните 5 пункта за съобразяване ако клиничните решения се основават върху икономическите модели (42):

- Представянето на резултатите от модела трябва да бъде колкото е възможно най-прозрачно и самият модел да е достъпен за внимателна проверка;
- Моделът е толкова по-добър, колкото са добри данните, използвани за неговото създаване. Данните не могат просто да се измислят. Анализаторът често се осланя на мнението на експертите, ако не са достъпни точни данни. При тези обстоятелства анализаторът е отговорен да изясни това на вземащите решения;
- По време на процеса на моделиране, анализаторът трябва да проучва несигурността вместо да я уравновесява. Достоверността на резултатите трябва да се тества чрез анализ на чувствителността. Трябва да се избягва недостатъчното представяне на информация за дадено решение, например съответните алтернативни терапии не трябва да се пренебрегват;
- Моделите трябва да се валидират чрез сравнение с други модели или чрез проспективно провеждане на подходящ клиничен опит. Резултатите от икономическите оценки изискват осъвременяване, когато и където е намерена нова информация (7: 112).

„Монте Карло” е друг метод, който може да бъде използван за моделиране. Симулацията „Монте Карло” може да бъде от първи ред, при който всеки пациент може да бъде проследен индивидуално през модела, със съхранена информация относно предходни събития или от втори ред, при което несигурността на някои параметри в модела бива вземана под внимание и бива включена при изчисленията със съответната й степен на вариране (34).

I.4.6. Качество на здравноикономическия анализ

Поради нарастващия брой на здравноикономическите проучвания с насоченост към повлияване на стратегиите на терапевтичните подходи, се появява необходимостта за единна оценка на качеството на здравноикономическия анализ. С тази цел е въведен инструментариум: QHES – quality of health economic studies (216), оценяващ качеството на здравноикономичните проучвания по 16 пункта с общ максимален брой точки равен на 100 (таблица 15) (Приложение 3)

Таблица 17. Инструментариум за оценка на качеството на здравно-икономическите проучвания (QHES)

1	Доколко е целенасочено проучването с ясно формулирани и измерими параметри?	7т.
2	Има ли перспективи подобен анализ?	4т.
3	Използвани ли са достатъчно добри източници на информация: - рандомизирани клинични проучвания са най-добрият вариант; - мненията на експерти- не толкова добър вариант за събиране на информация ?	8т.
4	Ако оценката е на база на анализ за дадена подгрупа , ясно ли са определени групите в началото на проучването?	1т.
5	Проведен ли е анализ на чувствителността (доколко икономическата оценка покрива различните допускания)?	9т.
6	Проведен ли е инкрементен анализ между алтернативите за ресурсите и разходите?	6т.
7	Подходяща ли е методологията на проучване на данните (включително и оценкатана здравното състояние и ползите)?	5т.
8	Взети ли са под внимание промяната на стойността на ползите и разходите с времето (дисконтиране)?	7т.
9	Подходящо ли са измерени разходите и методологията за оценка в съответни парични единици?	8т.
10	Ясно ли е дефиниран възможният изход със съответни скали, позволяващи икономическа оценка?	6т.
11	Приложена ли е валидна и изпитана скала за оценка на здравния статус? Ако не е възможно прилагане на общоприета скала, посочени ли са мотивите за приложение на друга скала?	7т.
12	Дали е ясен и прозрачен здравноикономичният модел, както и методите на проучване и анализ?	8т.
13	Посочени ли са доказателства в полза за избора на съответния икономически модел, както и основните допускания и ограничения на проучването?	7т.
14	Обсъжда ли се склонността за възможни предубеждения от страна на авторите по отношение на резултатите?	6т.
15	Направени ли са заключения и препоръки на база на наблюдаваните резултати?	8т.
16	Съществуват ли доказателствени отчети, които да разкриват източника на финансиране за проучването?	3т.
	ОБЩ БРОЙ ТОЧКИ	**100**

ОБОБЩЕНИЕ:

1. Основните инструменти, които се използват за измерване на ефективността на здравните услуги, са анализите: разходи - ползи, разходи - ефективност и разходи - полезност. Общото между тези техники е, че те всички сравняват разходи и ползи, като разходите се представят в парични единици. Различията са в начина на представяне на ползите. При анализа разходи-ползи ползите се представят в парични единици, при анализа разходи-ефикасност в непарични (натурални) единици, свързани с конкретни здравни резултати, като например години допълнителен живот, дни без проява на симптомите, а при анализа разходи-полезност - години пълноценен живот (без заболявания), като този показател обединява две натурални измерения на резултата: очаквана продължителност на живота и обвързано със здравето качество на живот.

2. Трудностите при остойностяване на ползите в здравеопазването налагат по-широкото приложение в практиката на анализа разходи-ефикасност и на производния му анализ разходи-полезност. Целта на анализа разходи-ефикасност е максимизирането на ползите (здравните резултати) по отношение на наличните остойностени ресурси. Разграничават се три вида разходи- преки (медицински: лекарства, персонал, оборудване; разходи на пациентите: транспорт, доплащания), косвени (производствени загуби, други разходи на време) и неосезаеми (болка, страдание, обратен ефект).

3. Все пак в последните години започват да се използват широките възможности за анализ на микро- и макониво, които дават математико-статистическите методи за оценка на ефективността.

4. Като основен проблем се откроява липсата на фармакоикономическа оценка за хирургичното и ендоваскуларното лечение на мозъчни аневризми в България. Големите по обем разходи без адекватна система за тяхното насочване и контрол водят до разпиляване на финансови ресурси и незадоволителни здравни резултати. Следователно, основна задача на икономическата оценка при диагностика и лечение на мозъчните аневризми е: да се идентифицират, измерят, оценят и сравнят разходите и резултатите при разглежданите алтернативи за диагностика и лечение.

II. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И МЕТОДИКА НА ПРОУЧВАНЕТО

II.1. Цел

Основна **цел** на настоящия дисертационен труд е проучване на здравно-икономичните аспекти на хирургичното и ендоваскуларно лечение на мозъчните аневризми в България и извършване на фармакоикономическа оценка.

II.2.Задачи

1.Да се извърши проучване на литературните източници относно тенденциите на лечение и разходите за лечение на мозъчните аневризми в чужбина за десетгодишен период (след 1998 година).

2.Да се проучат литературни източници, отразяващи преживяемостта и изхода от хирургично и ендоваскуларно лечение на пациенти с мозъчни аневризми в България.

3.Да се проучи изхода от хирургично лечение на пациенти с мозъчни аневризми в УМБАЛ „Софиямед" за периода януари 2013 – май 2016 година.

4.Да се проучат нормативните уредби за разходите на Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) за болнично лечение на пациенти с аневризмална САХ по клинични пътеки, както и разходите за специфични консумативи, заплащани от НЗОК.

5.Да се изчисли средния разход за хирургичо и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми в България.

6.Да се извърши фармакоикономическа оценка чрез прилагане на фармакоикономическите анализи „разходи- ефективност" и „разходи-полезност".

7.Да се проведе анализ на чувствителността.

II.3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

II.3.1. Обекти на наблюдение (материал)

II.3.1.1. Извадки от болнични епизодични статистики за следните страни: САЩ, Великобритания и Германия за десетгодишен период след 1998 година.

II.3.1.2. Рандомизирани контролни проучвания, съпоставящи хирургичното и ендоваскуларно лечение при руптурирали мозъчни аневризми.

II.3.1.3. Нерандомизирани клинични проучвания върху неруптурирали мозъчни аневризми за 10- годишен период (след 2000-та година).

II.3.1.4. Фармакоикономически проучвания на хирургичното и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми за различни страни за десетгодишен период (2002- 2012 год.)

II.3.1.5. Клинични проучвания и съобщения, отразяващи изхода след хирургично и ендоваскуларно лечение на пациенти с мозъчни аневризми в България.

II.3.1.6. Пациенти с мозъчни аневризми, които са оперирани в УМБАЛ "Софиямед " за период от 3,5 година (януари 2013 - май 2016 година).

II.3.1.7. Нормативни уредби за разходите на Националната здравно-осигурителна каса (НЗОК) за болнично лечение (вкл. консумативи) на пациенти с аневризмална САХ по клинични пътеки.

II.3.2. Признаци на наблюдение и период на проучване

II.3.2.1. Изход и преки медицински разходи на ендоваскуларното и хирургично лечение на мозъчни аневризми, сравняващи двете алтернативни терапии по литературни данни

II.3.2.2. Наблюдение и анализ на:

- епидемиологичните фактори, свързани с наличие на мозъчни аневризми;
- хода на заболяването;
- клинико- терапевтичните резултати при пациентите след хирургично и ендоваскуларсно лечение;
- преките медицински разходи за хирургично и ендоваскуларно лечение на пациенти с мозъчни аневризми според публичните разходи на НЗОК за болнично лечение на пациенти с аневризмална САХ по клинични пътеки (стойност на клинични пътеки и консумативи).

II.3.3. Методи

Поради специфичността на характера на проучването: строго насочено към пациенти с конкретна патология /мозъчни аневризми/, за изпълнение на поставените задачи са използвани следните методи:

II.3.3.1. Проучвания на литуратурата – Включват проучвания върху тенденциите на лечение на пациенти с мозъчните аневризми през последното десетилетие, както и разходите за хирургично и ендоваскуларно лечение на мозъчните аневризми в чужбина.

II.3.3.2. Ретроспективни проучвания на базата на статистическите методи – те се опират на изучаването на медицинската документация на вече преминалите през лечение болни с мозъчни аневризми. Основно използван метод е този на **ретроспективния клинико-статистически анализ**.

II.3.3.3. Аналитичен епидемиологичен метод е използван основно за установяване факторите на външната и вътрешна среда, засилващи разпространението на заболяването при обследване на пациентите с мозъчна аневризмална патология /т. нар. рискови фактори/. Значимостта на прилагането на този метод се свързва с необходимостта от изграждане на профилактични програми за ограничаване на рисковите фактори, отговорни за развитието на тази съдова патология.

II.3.3.4. Сравнителен анализ като метод е използван основно при съпоставка на резултатите от изхода и разходите след ендоваскуларно и хирургично лечение на мозъчни аневризми.

II.3.3.5. От социологичните методи е използван основно **метода на наблюдение.** Предимствата на метода на наблюдение е, че позволява проучване на хода и динамиката на заболяването, а недостатъците се свързват с възможностите за субективизъм от страна на наблюдаващия и от страна на самия обект на наблюдение.

II.3.3.6. Фармакоикономически методи: „разходи- ефективност" и „разходи-полезност" и Модели: „Дърво на решенията".

II.3.3.7. Статистически методи: тестове за определяне на статистическа значимост при съпоставяне на изхода и разходите след хирургично и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми: **тест на Fisher (**Fisher`s exact test, 1922), **методът** χ^2 (interactive chi-square test - Karl Pearson, 1900; Preacher, K. J., 2001), **корелационни коефициенти за определяне на зависимост между две променливи величини:**

параметрични (Pesrson R, Stigler, Stephen M., 1989**) и непараметрични (**ANOVA, T-тест).

Наличие на статистическа значимост определяме при стойност на p<= 0.05; при стойност на p > 0.05 липсва статистически значима разлика.

Тълкуването на корелационните коефициенти е както следва:

- (-) 1 – пълна негативна корелация;
- от (-)0.99 до (-) 0.5 – силна негативна корелация;
- от (-) 0.49 до 0 – слаба негативна корелация;
- 0 – няма корелация;
- от 0 до 0.49 – слаба позитивна корелация;
- от 0.5 до 0.99 – силна позитивна корелация.
- 1 – пълна позитивна корелация.

II.3.3.8. Освен това за отразяване на резултатите е използван **табличен и графичен анализ**.

II.3.4.Източници и инструментариум на събиране на информацията

Използвани източници за настоящите проучвания са:

II.4.1. Официално публикувани сайтове за болничната статистика на Великобритания, САЩ и Германия.

II.4.2. Официално публикувани резултати от рандомизирани и неконтролирани клинични проучвания върху мозъчни аневризми за периода след 1998 год.

II.4.3. Официално публикувани резултати върху изхода след хирургично и ендоваскуларно лечение на пациенти с мозъчни аневризми в България.

II.4.4. Информацията от историите на заболяванията, оперативните протоколи, образната диагностика (компютърни томографии, конвенционални артериографии, 64 - срезови тридименсионални КТ ангиографии) от УМБАЛ “Софиямед” за периода януари 2013 – май 2016 година.

II.4.5. Нормативни уредби за разходите на НЗОК за болнично лечение на пациенти с аневризмална САХ по клинични пътеки (разходи по стойността на клиничните пътеки и консумативи).

III. СОБСТВЕНО ПРОУЧВАНЕ

III.1. ПРОУЧВАНЕ НА ТЕНДЕНЦИИТЕ НА ЛЕЧЕНИЕ ПРИ МОЗЪЧНИ АНЕВРИЗМИ В ЧУЖБИНА

Ендоваскуларните спирали и системи за емболизация на мозъчни аневризми, които са получили одобрение в повечето развити страни са много по брой и видове. (Приложение 4).

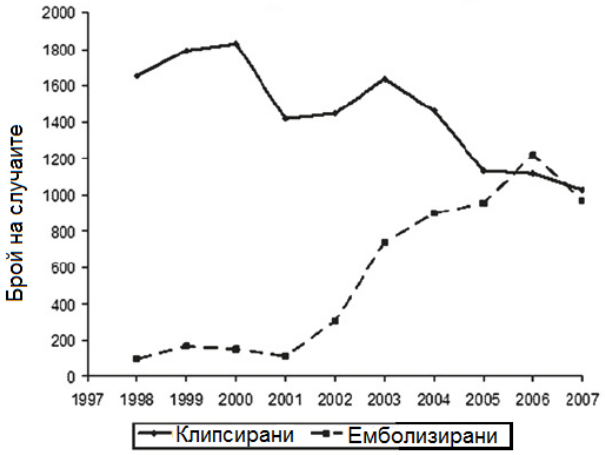
Информацията от Европа и САЩ сочи нарастващата роля на ендоваскуларните емболизационни процедури при лечение на мозъчните аневризми. Клиничните наблюдения в тези страни показват, че руптурираните мозъчни аневризми трябва своевременно да бъдат изолирани от мозъчното кръвообращение, за да се предотврати повторен кръвоизлив. Поради това, политиката на развитите страни налага своевременно лечение на пациенти със ССАХ в районните лечебни заведения. Транспортирането на подобни пациенти до отдалечените болнични центрове и всяко забавяне на хоспитализацията се отразява негативно върху клиничния изход (151).

В голяма част от центровете при наличие на развита интервенционална неврохирургия с възможност за прилагане на техниките за емболизация до 40-50% от интракраниалните аневризми биват емболизирани. От 1990 година насам ендоваскуларните процедури за лечение на мозъчни аневризми се прилагат все по-често. Например във Великобритания през 1998 година 30% от интракраниалните аневризми са били емболизирани, а през 2003 година емболизираните аневризми са достигнали 44%. (313). В следващите години делът на емболизациите придължава да нараства (таблица 18).

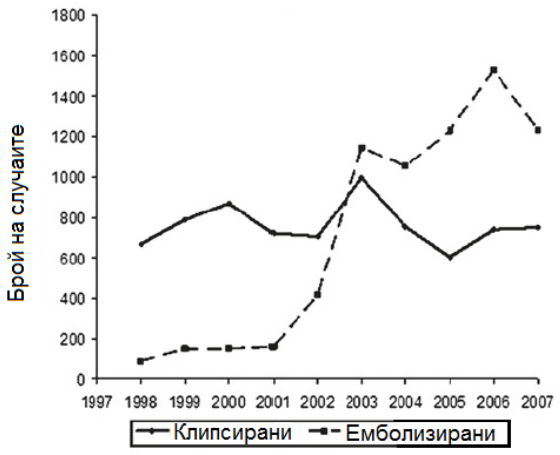
Таблица 18. Интервенции върху мозъчни аневризми по брой и вид за периода 2006-2013 година във Великобритания (HES – Hospital Episode Statistics) (343)

Година	Хирургични интервенции	Ендоваскуларни емболизиращи интервенции		
		Койлинг	Стент и балон асистирани емболизации	Течни емболизиращи субстанции
2006-2007	881	1147	150	42
2007-2008	674	1790	339	26
2008-2009	605	1807	399	28
2009-2010	606	1902	514	29
2010-2011	600	1847	508	30
2011-2012	589	1899	598	84
2012-2013	484	1889	721	110

Анализите в САЩ, обобщени от NIS (Nationwide Inpatient Sample) (344) за периода от 1998 до 2007 година отразяват промяната в тенденциите за лечение на мозъчните аневризми с увеличаване приложението на ендоваскуларните процедури (фигура13 и фигура 14).



Фигура 13. Тенденции в лечението при руптурирали мозъчни аневризми в САЩ за периода 1998-2007 г. по данни на NIS (Nationwide Inpatient Sample)

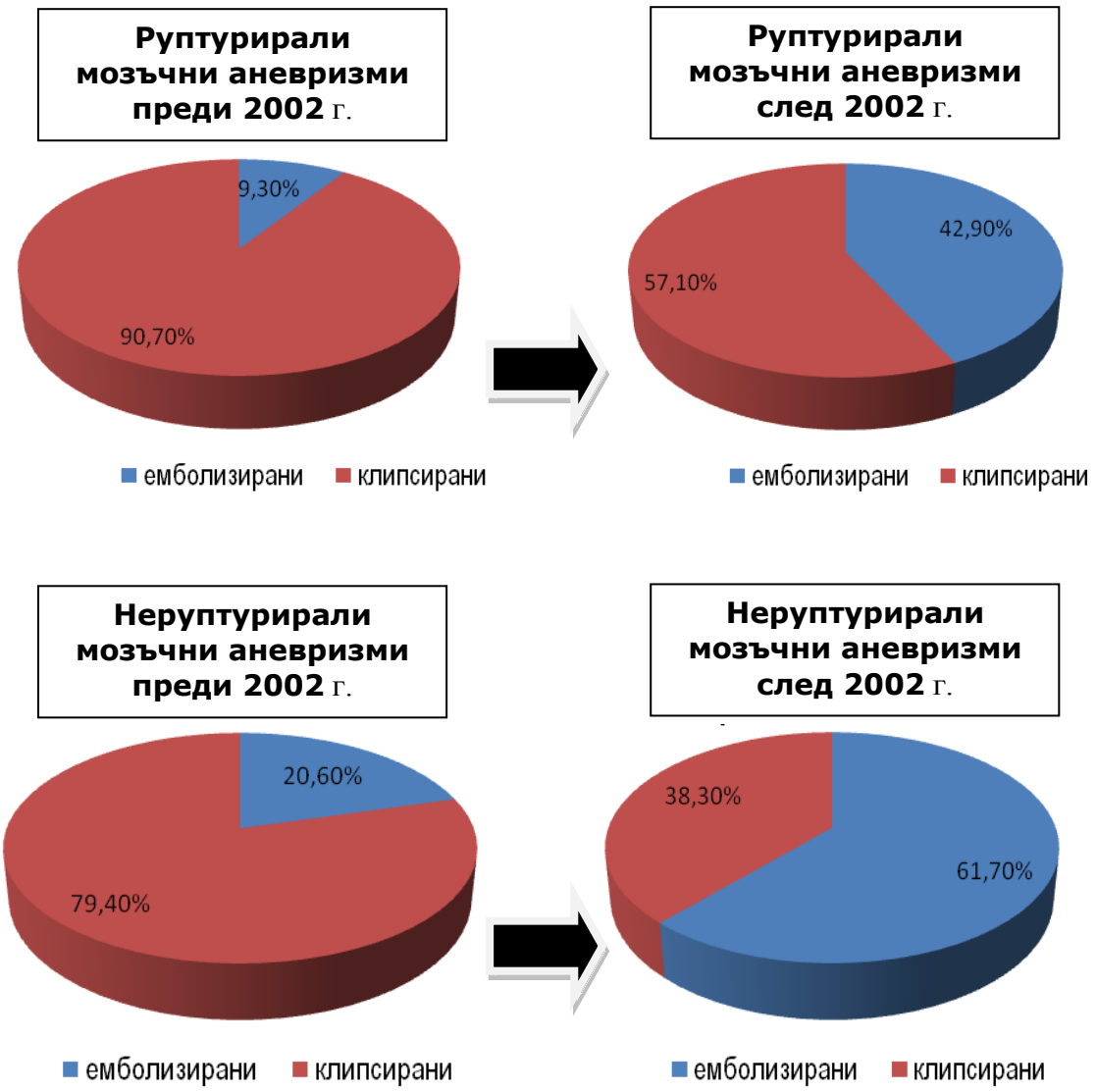


Фигура 14. Тенденции в лечението при неруптурирали мозъчни аневризми в САЩ за периода 1998-2007г. по данни NIS (Nationwide Inpatient Sample)

Данните от NIS за САЩ съдържат информация от над 1000 болници или приблизително 20% от болниците в страната. Според тези данни броят на аневризмите, които биват лекувани годишно в САЩ показва тенденция за нарастване, като това нарастване е най-значимо за неруптурираните мозъчни аневризми (фигура 15).

Фигура 15. Брой руптурирали и неруптурирали мозъчни аневризми, лекувани годишно в САЩ за периода 1998-2007 година.

Въпреки, че броят на руптурираните аневризми, които биват лекувани годишно в САЩ се задържа почти постоянен за периода 1998-2007 година, за същия период броят на лекуваните неруптурирали мозъчни аневризми значително е нараснал - почти двойно. Ендоваскуларното лечение при неруптурираните мозъчни аневризми е било предпочитано в периода след 2002 г. (фигура 16).



Фигура 16. Промяна в терапевтичното поведение спрямо руптурирали и неруптурирали мозъчни аневризми в САЩ след публикуване на данните от голямото международно проучване (International Subarachnoid Aneurysm Trail) върху мозъчни аневризми през 2002 година (187).

Отчита се увеличение на емболизационните процедури както за руптурирали, така и за неруптурирали мозъчни аневризми.

Подобни са наблюденията и в развитите европейски държави. Например, в Германия (Медицински университет в Есен) за периода от юли 1997 година до декември 2000 година са били емболизирани 164 руптурирали аневризми и 82 неруптурирали. За същия период са били оперирани 169 руптурирали мозъчни аневризми. За периода от септември 2008 година до декември 2010 година в същия университет са третирани (оперирани или емболизирани) 492 мозъчни аневризми, от тях 138 са руптурирали и останалите 354 не са руптурирали. За този период 41.1% от пациентите са били лекувани хирургично и 58.2% с интервенционални емболизационни процедури (74).

Ендоваскуларно лечение (с поставяне на стент/койл в кръвоносния съд) на мозъчни аневризми се прилага за първи път у нас през февруари 2007 година от специалисти на ВМА. До края на 2013 година във ВМА са проведени 380 емболизации на мозъчни аневризми (12). При 5-7% са наблюдавани усложнения, включително и смърт, при двама пациенти.

През март 2010 година ендоваскуларното лечение е въведено и в МБАЛ „Токуда", като до ноември на 2012 година са извършени около 47 емболизации за мозъчни аневризми.

В останалите лечебни заведения емболизациите за лечение на мозъчни аневризми предстои да бъдат въведени. От 2011 година на територията на УМБАЛ „Св. Иван Рилски"-София заработва съвременен бипланарен ангиограф и относителният дял на интервенционалните неврорадиологични методи нараства.

Според световната статистика от заболяването страдат 11 на всеки 100 000 души, т.е. у нас подобна диагноза получават средно около 300 пациенти годишно. От тях за 2011 година са емболизирани 76 аневризми при 69 пациенти.

От направеното проучване могат да се направят следните **ИЗВОДИ**:

1.Благодарение на новите технологии през последните 20-30 години специално в неврохирургията се извърши огромен успех с въвеждането на ендоваскуларното лечение на мозъчно-съдови заболявания и в частност – мозъчни аневризми.

2.Ендоваскуларното лечение на мозъчни аневризми се налага като съвременно интервенционално лечение, но у нас все още се прилага значително по-ограничено.

3.Здравеопазването в момент на финансов недостиг в България неизбежно се отразява върху достъпността за прилагане на ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми.

III.1.1. Съпоставка на изхода и ефективността от ендоваскуларното и хирургично лечение на мозъчни аневризми въз основа на големи клинични проучвания

Инклузионни критерии за съпоставка на двете алтернативни терапии за лечение на мозъчни аневризми (хирургично и ендоваскуларно) в настоящото проучване са:

1) Пациенти с руптурирали и неруптурирали мозъчни аневризми, независимо от вида и етиологията на аневризмата (сакуларни, фузиформени, дисециращи, инфекциозни, фамилни);

2) Ендоваскуларните иновативни процедури по вид са: койлинг на аневризмата (с или без балонна асистенция); поставяне на стент при аневризмата; течни емболизиращи материали; оклузия на хранещия съд;

3) Хирургичните утвърдени методи за изолиране на мозъчни аневризми са чрез клипсиране, и/или обвиване;

4) За сравняване на изхода от лечението са използвани показатели като: пери- и постпроцедурен морталитет и морбидитет; функционален и неврологичен изход; психометрични показатели;

5) За сравняване на ефикасността от лечението са включени показателите: степен на аневризмална облитерация; ре-блийдинг; реканализация и повторно нарастване на аневризмата; продължителност на интервенциите.

6) Предпочитани са рандомизирани клинични проучвания върху руптурираните мозъчни аневризми;

7) Поради липса на рандомизирани проучвания за изхода от двете алтернативни интервенции при неруптурирали мозъчни аневризми, са използвани нерандомизирани такива.

Ексклузионни критерии:

- проучвания, които не представят продължителността на интервенциите;
- проучвания, при които не могат да бъдат разделени показателите за руптурирали и неруптурирали аневризми;
- проучвания без данни по отношение на изолирането на аневризмата от мозъчното кръвообращение.

III.1.2. Рандомизирани контролни проучвания при руптурирали мозъчни аневризми

Въпреки големият брой проучвания върху ендоваскуларното и хирургичното лечение на руптурираните мозъчни аневризми, към момента са известни само две рандомизирани проспективни проучвания, сравняващи двете алтернативни интервенции при руптурираните мозъчни аневризми.

Първото проучване е на Koivisto et al. (2002) в източна Финландия и обхваща периода 1999-2000 година. То е рандомизирано уницентрично проспективно проучване, сравняващо ендоваскуларното и хирургично лечение на руптурираните мозъчни аневризми. Обхваща 109 пациенти с данни за аневризмална субарахноидна хеморагия, еднакво подходящи за ендоваскуларно и хирургично лечение (165).

Второто проучване (Molyneux et al., 2005) е мултицентрово рандомизирано проучване в Европа, известно като ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trail). Обхваща периода между 1994 и 2002 година. Включва 2 143 пациенти (197). И при двете проучвания липсва сигнификантна разлика в ранната смъртност между хирургичното и ендоваскуларно лечение на руптурираните мозъчни аневризми. Резултатите от дългосрочното проследяване на пациентите от проучването ISAT са публикувани в The Lancet Neurology през 2009 година.(198)

На таблица 19 в обобщен вид са представени резултати от двете рандомизирани контролни проучвания по (по Koivisto et al., 2002 и Molyneux et al.,2005) върху изхода и ефикастността от хирургично и ендоваскуларно лечение на руптурирали мозъчни аневризми.

Ранната смъртност и при двете рандомизирани контролни проучвания е по-висока при хирургично лекуваните пациенти- 3.5% в серията на Koivisto et al. (2002) и 7.9% в серията на Molyneux et al. (2005), в сравнение с ендоваскуларно лекуваните- 1.9% в серията на Koivisto et al. (2002) и 7.0% в серията на Molyneux et al. (2005). Въпреки това разликата не е приета за статистически значима.

В серията на Molyneux et al. (2005) **ре-блийдингът** след първата емболизационна процедура е 1.9% и е два пъти по-висок в сравнение с този след хирургично клипсиране. Koivisto et al. (2002) докладва за един смъртен случай от ре-блийдинг до 30 ден след ендоваскуларна процедура. След неврохирургично клипсиране няма случай на ре-блийдинг до 30 ден. След първата година авторът няма случай на ре-блийдинг и за двете групи.

Таблица 19. Изход и ефективност на ендоваскуларното и неврохирургично лечение на руптурирали мозъчни аневризми

Изход и ефикасност	Ендоваскуларно лечение	Неврохирургично лечение
Морталитет до 30 ден		
Koivisto *et al.* (2002)	1/52 (1,9%)	2/57 (3.5%)
Морталитет до 2 месец		
Molyneux *et al.* (2005)	75/1065 (7.0%)	84/1063 (7.9%)
Ре-блийдинг след първата процедура до 30 ден		
Molyneux *et al.* (2005)	20/1073 (1.9%)	8/1070 (0.8%)
Ре-блийдинг след 30 ден до първата година		
Molyneux *et al.* (2005)	8/1073 (0.8%)	3/1070 (0.3%)
Ре-блийдинг след първата година		
Koivisto *et al.* (2002)	0/45 (0.0%)	0/48 (0.0%)
Molyneux *et al.* (2005)	7/1073 (0.7%)	2/1070 (0.2%)
Епилептични припадъци след процедурата		
Molyneux *et al.* (2005)	57/1073 (5.3%)	101/1070 (9.4%)
Повторна интервенция върху кървялата аневризма до 30 ден		
Molyneux *et al.* (2005)	81/1073 (7.5%)	28/1070 (2.6%)
Повторна интервенция върху кървялата аневризма до 1 година		
Koivisto *et al.* (2002)	12/45 (27%)	3/48 (6.3%)

Епилептични припадъци и синдроми са наблюдавани значително по-често при хирургично лекуваните пациенти (9.4%) в сравнение с ендоваскуларно лекуваните (5.3%). Останалите усложнения след двете алтернативни интервенции за изолиране на мозъчните аневризми в рандомизираното проучване на Koivisto et al. (2002) са както следва:

⇨ ***В ендоваскуларната група***: три случая на перфорация на аневризмата, два случая на миграция на емболизиращите спирали, един случай на запушване на хранещ съд, един случай на интрапаренхимен кръвоизлив, един случай на преходно нарушение в мозъчното кръвообращение, три случая на хидроцефалия;

⇨ ***В хирургичната група:*** три случая на интраоперативна руптура на мозъчната аневризма, един случай на абсцес в челния дял, единадесет случая на хидроцефалия. Случаите на следпроцедурна хидроцефалия са сигнификантно повече (p=0.045) сред хирургичната група (19%) в сравнение с ендоваскуларната група (3%).

В проучването на Molyneux et al. (2005) до тридесетия ден след първата ендоваскуларна процедура, при 7.5% се е наложило повторно лечение (хирургично или ендоваскуларно). За същия период в хирургичната група 2.6% от болните са се нуждаели от повторно лечение (хирургично или ендоваскуларно). В проучването на Koivisto et al. (2002), 27% от болните в ендоваскуларната група са лекувани повторно

през първата година след ендоваскуларната процедура. В хирургичната група значително по-малко пациенти (6.3%) са преминали повторно ендоваскуларно или хирургично лечение.

Изходът от лечението в проучването на Koivisto et al. (2002), оценен по Glasgow Outcome Scale (GOS) не показва значима разлика за ендоваскуларната и хирургичната групи както на третия месец (p=0.36), така и на дванадесетия месец (p=0.319) – таблица 20.

Таблица 20. Изход на пациентите след ендоваскуларно (емболизация) или неврохирургично лечение на руптурирали мозъчни аневризми.

Изход	Емболизация	Неврохирургия	p-value
GOS на третия месец (Koivisto *et al.* 2002)			
GOS 4-5 (добър)	42/52 (80.8%)	45/57 (78.9%	0.36
GOS 2-3 (лош)	4/52 (7.7%)	6/57 (10.5%)	
GOS 1 (смърт)	6/52 (11.5%)	6/57 (10.5%)	
GOS на дванадесетия месец (Koivisto *et al.* 2002)			
GOS 5 (добро възстановяване)	40/52 (76.9%)	38/57 (66.7%)	0.319
GOS 4 (умерена инвалидност)	1/52 (1.9%)	5/57 (8.8%)	
GOS 3 (тежка инвалидност)	3/52 (5.8%)	4/57 (7.0%)	
GOS 2 (вегитативен статус)	1/52 (1.9%)	1/57 (1.8%)	
GOS 1 (смърт)	7/52 (13.5%)	9/57 (15.8%)	
MRS на втория месец (Molyneux *et al.* 2005)			
0 (без клинични симптоми)	203/1065 (19.1%)	144/1063 (13.6%)	Няма данни
1 (леки клинични симптоми)	310/1065 (29.1%)	273/1063 (25.7%)	
2 (известни ограничения в рутинните дейности)	274/1065 (25.7%)	254/1063 (23.8%)	
3 (значимо ограничение в рутинните дейности)	107/1065 (10.1%)	189/1063 (17.8%)	
4 (частично зависим от чужда помощ)	34/1065 (3.2%)	46/1063 (4.3%)	
5 (напълно зависим от чужда помощ)	62/1065 (5.8%)	73/1063 (6.9%)	
6 (смърт)	75/1065 (7.0%)	84/1063 (7.9%)	
MRS на дванадесетия месец (Molyneux *et al.* 2005)			
0 (без клинични симптоми)	260/1063 (24.5%)	187/1055 (17.7%)	Няма данни
1 (леки клинични симптоми)	301/1063 (28.3%)	292/1055 (27.7%)	
2 (известни ограничения в рутинните дейности)	252/1063 (23.7%)	250/1055 (23.7%)	
3 (значимо ограничение в рутинните дейности)	107/1063 (10.1%)	141/1055 (13.4%)	0.0019
4 (частично зависим от чужда помощ)	30/1063 (2.8%)	42/1055 (4.0%)	
5 (напълно зависим от чужда помощ)	28/1063 (2.6%)	38/1055 (3.6%)	
6 (смърт)	85/1063 (8.0%)	105/1055 (9.9%)	

Molyneux et al. (2005) използват модифицирана скала на Rankin (Modified Rankin Scale - MRS) за оценка на клиничния изход съответно на втория и дванадесетия месец от неврохирургичната или ендоваскуларната интервенция. До края на първата година 250 от 1 063 пациенти (23.5%), лекувани с ендоваскуларна интервенция за кървяла мозъчна аневризма, са починали или са напълно зависими от чужда помощ (MRS 3-6). За същия период 326 от 1 055 пациенти (30.9%), лекувани хирургично за кървяла мозъчна аневризма, са починали или са останали зависими от чужда помощ. Тази разлика в изхода е приета като абсолютен риск на редукция – 7.4% (p=0.0019). Относителният риск на редукция е от порядъка на 23.9% (95% CI: 12.4 to 33.9) – таблица 20.

Пациентите, лекувани с ендоваскуларна емболизация са с по-добро функционално възстановяване в сравнение с тези, лекувани хирургично.

Психометричните оценки по Koivisto et al. (2000), извършени по WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale) и WMS (Wechsler Memory Scale) на 3 и 12 месеци, не показват статистически значима разлика между пациентите, лекувани с хирургия и ендоваскуларна емболизация (164). Някои нерандомизирани клинични проучвания, сравняващи ендоваскуларното и неврохирургичното лечение на руптурирали мозъчни аневризми съобщават, че пациентите след ендоваскуларна емболизация се справят значително по-добре на психометричните тестове, проведени на шестия и дванадесетия месец от интервенцията (32;139;140).

Степента на аневризмална оклузия, оценена с постоперативни ангиографски изследвания, в проучването на Koivisto et al. (2002) дава значително предимство на хирургичното лечение пред ендоваскуларната емболизация (p=0.0015) – таблица 21. През първата година обаче няма статистически значима разлика в степента на аневризмална оклузия в двете групи – неврохирургична и ендоваскуларна. В проучването на Molyneux et al.(2005) не са осъществявани следоперативни ангиографии при всички пациенти. Ангиография е провеждана в случаите, при които е имало съмнение относно изолирането на аневризмата от мозъчното кръвообращение. Независимо от това, при неврохирургичната група процентът на пълно изолираните руптурирали аневирзми е значителна по-висок (82.2%) в сравнение с процентът на пълно изолираните руптурирали аневризми в ендоваскуларната група (66.2%).

Таблица 21. Ангиографски изход след ендоваскуларно и неврохирургично изолиране на руптурирали мозъчни аневризми

Степен на аневризмална оклузия	Ендоваскуларно лечение	Неврохирургично лечение	p value
Степен на оклузия непосредствено след процедурата Koivisto *et al.* 2002			
Пълна оклузия	26/52 (50%)	42/57 (74%)	p=0.0015
Изпълване в шийката	18/52 (35%)	9/57 (16%)	
Изпълване във фундуса	3/52 (6%)	5/57 (9%)	
Липса на оклузия	5/52 (10%)	1/57 (2%)	
Степен на оклузия на 12 месец след процедурата Koivisto *et al.* 2002			
Пълна оклузия	40/52 (77%)	49/57 (86%)	p=0.41
Изпълване в шийката	10/52 (19%)	7/57 (12%)	
Изпълване във фундуса	2/52 (4%)	0/57 (0%)	
Липса на оклузия	0/52 (0%)	1/57 (2%)	
Степен на оклузия на 12 месец след процедурата Molyneux *et al.* 2005			
Пълна оклузия	584/881 (66%)	370/450 (82%)	Няма данни
Частична оклузия	228/881 (26%)	55/450 (12%)	
Липса на оклузия	69/881 (8%)	25/450 (6%)	

III.1.3. Клинични проучвания върху неруптурирали мозъчни аневризми

През последното десетилетие интересът към поведението спрямо неруптурираните мозъчни аневризми нараства, и една от причините за това е тяхното по-често диагностициране, свързано с развитието на нови неинвазивни диагностични методи като МДКТ-ангиография и МР-ангиография. Терапевтичното поведение спрямо неруптурираните мозъчни аневризми е все още доста противоречиво. Липсват публикувани рандомизирани контролни клинични проучвания, съпоставящи естествената еволюция на неруптурираните аневризми със своевременното им лечение (хирургично или ендоваскуларно). Няма и рандомизирани проучвания, които съпоставят изхода от ендоваскуларното и хирургичното лечение на неруптурираните мозъчни аневризми. В процес на изготвяне са рандомизирани проучвания, които да отговорят на въпроса дали активното лечение на неруптурираните мозъчни аневризми подобрява изхода при пациентите.

Най-голямото проучване върху неруптурираните мозъчни аневризми, което е в процес на изготвяне, е TEAM (Trail on Endovascular Aneurysm Management). Представлява международно рандомизирано мултицентрово контролирано проучване, съпоставящо ендоваскуларното лечение и консервативното поведение при неруптурирали мозъчни аневризми (238). Проучването е предвидено да включва

вероятността за настъпване на хеморагичен инцидент, морталитета и морбидитета при ендоваскуларно емболизиране и консервативно проследяване, морфологична характеристика на аневризмите, клиничен изход и качество на живот. Проучването се провежда в 60 международни центъра и обхваща около 2000 пациенти, равномерно разпределени в две групи. Продължителността му е от порядъка на 14 години и включва 10 години период на проследяване.

Резултатите, свързани с **перипроцедурната смъртност** от известните нерандомизирани клинични проучвания върху ендоваскуларното и хирургично лечение на неруптурираните мозъчни аневризми, са съпоставими. Морталитетът след ендоваскуларно лечение на неруптурирали мозъчни аневризи варира от 0% до 3%. Морталитетът след неврохирургично лечение на неруптурирали мозъчни аневризми варира от 0% до 4%. На таблица 22 са обобщени шест такива проучвания.

Таблица 22. Ефикасност и изход след ендоваскуларно и неврохирургично лечение на пациенти с неруптурирали мозъчни аневризми

Изход	Ендоваскуларно лечение	Неврохирургично лечение
Перипоративен морталитет		
Sano *et al. 2000*	1/33 (3%)	1/95 (1%)
Singh *et al. 2002*	1/62 (2%)	3/68 (4%)
Manabe *et al. 2004*	0/15 (0%)	0/75 (0%)
Regli *et al. 2002*	0/14 (0%)	0/60 (0%)
Porter *et al. 2001*	0/55 (0%)	1/122 (<1%)
Gruber *et al. 1999c*	0/10 (0%)	1/5 (–)
Интраоперативна руптура		
Singh *et al. 2002*	4/62 (6%)	4/68 (4%)
Исхемичен инфаркт		
Brilstra *et al. 2004*	1/19 (5%)	5/32 (16%)
Vindlacheruvu *et al. 2003*	1/26 (4%)	5/29 (17%)
Епилептични припадъци		
Singh *et al. 2002*	0/62 (0%)	2/68 (3%)

Интраоперативната руптура в едно от проучванията, проведено от Singh et al. (2002), е била наблюдавана при 6% от случаите в ендоваскуларната група и при 4% от случаите в неврохирургичната група (271). Някои **усложнения,** като исхемичен инфаркт и епилептични припадъци, са наблюдавани значително по-често след неврохирургичо изолиране на неруптурирали мозъчни аневризми в сравнение с ендоваскуларна емболизация (36;271;313). Резултатите от проучванията са обобщени в таблица 23.

Таблица 23. Ангиографски изход след ендоваскуларно и неврохирургично изолиране на неруптурирали мозъчни аневризми

Степен на аневризмална оклузия	Ендоваскуларно лечение		Неврохирургично лечение	
	Пълна	Частична	Пълна	Частична
Iihara *et al. 2003a*	51/77 (66%)	26/77 (34%)	25/35 (71%)	10/35 (29%)
Kai *et al. 2001*	4/4 (100%)	0/4 (0%)	5/5 (100%)	0/5 (0%)
Linskey *et al. 1991*	9/11 (82%)	2/11 (18%)	6/6 (100%)	0/6 (0%)

Изходът от лечението на неруптурираните мозъчни аневризми в проучванията направени от Singh et al. (2002), е оценен по скалата на Rankin (271). Проучването показва, че 92% от пациентите в ендоваскуларната група са запазили същата степен по Rankin скалата, както преди интервенцията. За сравнение, 59% от пациентите в неврохирургичната група не са имали промяна в степента на Rankin скалата след оперативното лечение. Изменението в скора по Rankin скалата при изписване е значително по-изразено в неврохирургичната група в сравнение с ендоваскуларната ($p<0.0001$). Съобщават за значително по-неблагоприятен изход при неврохирургично лекуваните пациенти.

III.1.4. Проучване на разходите за ендоваскуларно и хирургично лечение на мозъчни аневризми от литературни източници

Bairstow et al. (2002) проучват разходите за ендоваскуларно и хирургично лечение на руптурирали мозъчни аневризми, използвайки извадка от пациенти, включени в международно рандомизирано контролно проучване (ISAT). Разходите включват директните разходи за интервенцията (хирургична или ендоваскуларна), както и постинтервенционалните разходи. Последните са свързани с пролежаването в реанимация, в неврохирургично, неврологично и/или рехабилитационно отделение. Анализът показва, че разходите за ендоваскуларно лечение на руптурирали мозъчни аневризми са по-големи, което е свързано с по-високата себестойност на консумативите за ендоваскуларно лечение в сравнение с хирургичното лечение. Тези разходи могат да бъдат компенсирани от по-ниските постинтервенционални разходи на ендоваскуларното лечение на руптурираните мозъчни аневризми (26). Разходите са представени в австралийски парични единици (таблица 24).

Таблица 24. Разходи за ендоваскуларно и хирургично лечение на руптурирали мозъчни аневризми, включени в ISAT в австралийски долари

Разходи	Неврохирургично лечение (в AUD)	Ендоваскуларно лечение (в AUD)
Консумативи	1 034	4 351
Персонал	985	738
Общ разход за интервенцията	2 020	5 078
Реанимационни	10 068	11 327
В отделението	4 476	2 984
Рехабилитационни	10 819	5 933
Общи постинтервенционални разходи	19 718	13 005

Koguchi et al. (2004) не намират сигнификантна разлика между разходите за хирургично и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми (таблица 25). (163)

Maud A et al. (2009) проучват изхода и разходите за лечение на болни с руптурирали мозъчни аневризми, еднакво подходящи за хирургично и ендоваскуларно лечение. Разходите за ендоваскуларното лечение са по-големи, но изходът е по-благоприятен (таблица 25). (186)

Таблица 25. Разходи за ендоваскуларно и хирургично лечение на мозъчни аневризми

Страна	Автор, година	Среден разход за пациент		Аневризми Тип
		Неврохирургично лечение	Ендоваскуларно лечение	
Австралия	Bairstow (2002)	21 738 AUD	18 083 AUD	руптурирали
Япония	Koguchi (2004)	4 560 840 JPY	4 778 900 JPY	руптурирали
САЩ	Barker (2004)	21 800 $	13 200 $	неруптурирали
Южна Африка	Le Feuvre (2004)	44 104 ZAR	37 041 ZAR	руптурирали и неруптурирали
Швейцария	Halkes (2006)	8 865 €	10 370 €	неруптурирали
ISAT	Wolstenholme (2008)	20 176 £	18 436 £	руптурирали
САЩ	Maud (2009)	41 769 $	45 493 $	руптурирали
САЩ (NIS)	Brinjikji (2012)	23 574 $	25 734 $	неруптурирали без усложнения
		36 188 $	40 502 $	неруптурирали с усложнения
		68 165 $	56 020 $	неруптурирали със смъртени изход

Разходите за ендоваскуларно лечение на неруптурирали мозъчни аневризми са по-големи от хирургично лекуваните, като основна причина за това се посочва отново стойността на скъпоструващите ендоваскуларни устройства (36;101;338).

III.2. ПРОУЧВАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ И ИЗХОДА СЛЕД ХИРУРГИЧНО И ЕНДОВАСКУЛАРНО ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С МОЗЪЧНИ АНЕВРИЗМИ В БЪЛГАРИЯ

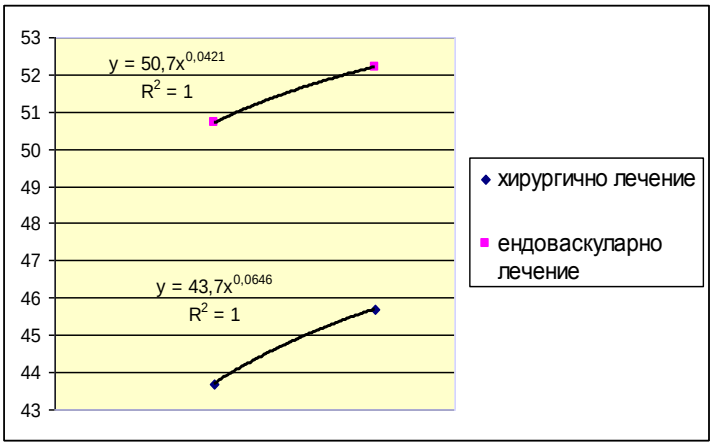
III.2.1. Демографска характеристика

Възрастовата характеристика на пациентите от известните за страната клинични проучвания и съобщения за хирургично и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми показва преобладаване на пациентите в активна и работоспособна възраст. Приблизително половината от пациентите (55,4%) са на възраст между 40 и 60 години (Наков Вл., 2015).

Прави впечатление, че **възрастовия пик е между 5 до 10 години по-голям при ендоваскуларно лекуваните пациенти** (таблица 26). Разликата е статистически значима (p-value ANOVA = 0,0326; p<0,05). Може да се направи извод, че ендоваскуларното лечение е било предпочитано като по-малко инвазивно при пациенти в по-напреднала възраст (фигура 17). Причините за това най-вероятно са свързани с факта, че по-възрастните пациенти имат повече придружаващи заболявания в сравнение с по-младата група.

Таблица 26. Възрастова характеристика на хирургично и ендоваскуларно лекувани пациенти в България (p-value ANOVA = 0,0326; p<0,05)

Клинични проучвания и съобщения	Средна възраст
Неврохирургично лечение	
Романски К., 1998	43,7 години
Габровски Ст., 2000	45,7 години
Ендоваскулерно лечение	
Лилов М., 2011	50,7 години
Алиоски Н., 2013	52,2 години



Фигура 17. Възрастов пик на пациентите с мозъчни аневризми в групите на ендоваскуларно и хирургично лечение.

Както сред повечето хирургични серии от пациенти, така и сред ендоваскуларните серии от пациенти, публикувани в нашата страна, **преобладава женския пол**. Този факт се свързва с по-високата заболеваемост на жените от мозъчна аневризмална патология.(таблица 27)

Таблица 27. Разпределение на пациентите по пол

Публикувани серии на пациенти с мозъчни аневризми (оперирани или емболизирани)	**Разпределение по пол**	
	мъже	**жени**
Неврохирургично лечение		
Романски К., 1998*	101/194 (52%)	91/194 (47%)
Бъчваров Ч., и сътр. 2000	17/41 (41,5%)	24/41 (58,5%)
Наков Вл., 2015	36/92 (39,1%)	56/92 (60,9%)
Ендоваскуларно лечение		
Лилов М., 2011	55/132(42%)	77/132(58%)

*В публикуваната серия децата са отделени и заемат 1% от случаите.

III.2.2. Характеристика на мозъчните аневризми (разпределение по циркулация и размер)

Най-честата локализация на аневризмите от публикуваните неврохирургични и ендоваскуларни серии на пациенти е била предна мозъчна цирукулация. **Относителният дял на емболизираните аневризми в задна мозъчна циркулация (вертебробазиларна система) превишава този на оперираните.** Разликата е статистически значима (p-value=0,00772; p<0,05; Fisher exact test) – таблица 28.

Таблица 28. Разпределение на мозъчните аневризми в предна и задна мозъчна циркулация (p-value=0,00772; p<0,05; Fisher exact test)

Публикувани серии на пациенти с мозъчни аневризми (оперирани или емболизирани)	**Мозъчна циркулация**	
	Предна мозъчна циркулация	**Задна мозъчна циркулация**
Неврохирургично лечение		
Романски К., 1998*	194/201 (96,6%)	7/201 (3,4%)
Петков А., 2001	248/254 (97,6%)	6/254 (2,4%)
Наков Вл., 2015	88/92 (95,7%)	4/92 (4,3%)
Ендоваскуларно лечение		
Лилов М., 2011	121/149(81,2%)	28/149(18,8%)
Алиоски Н., 2013	31/47(66%)	16/47(34%)

Данните от разпределението на аневризмите според ангажиране на предната и задната мозъчна циркулация, говорят в полза на факта, че **ендоваскуларното лечение на аневризми в задна мозъчна циркулация е било предпочитано пред хирургичното.**

Единични хирургични и ендоваскуларни серии от пациенти, публикувани в нашата страна, описват в пълнота разпределението на аневризмите според големината им. Преобладават аневризмите с големина до 10мм**. Процентът на големите аневризми в ендоваскуларните серии пациенти е по-голям** (p-value ANOVA=0,02837; p<0,05) – таблица 29.

Таблица 29. Разпределение на мозъчните аневризми според големината им (p-value ANOVA=0,02837; p<0,05).

Публикувани серии на пациенти с мозъчни аневризми (оперирани или емболизирани)	**Размер на аневризмите**		
	Малки (до 10 мм)	**Големи (от 11 до 25 мм)**	**Гигантски (над 25 мм)**
Неврохирургично лечение Романски К., 1998	153/201 (76%)	38/201 (19%)	10/201 (5%)
Ендоваскуларно лечение Лилов М., 2011	96/149(64,4%)	45/149(30,2%)	8/149(5,4%)

III.2.3. Проучване на резултатите от клинико-диагностичните наблюдения на хирургични и ендоваскуларни серии от пациенти в България

Повечето проучвания и научни съобщения за хирургичното и за ендоваскуларното лечение на мозъчни аневризми в България обхващат обединени серии, включващи едновременно пациенти с руптурирали и пациенти с неруптурирали мозъчни аневризми. В повечето серии преобладава делът на пациенти, при които клиничната изява е аневризмална САХ. Делът на пациенти с клинична изява различна от аневризмална САХ и инцидентно открити аневризми е относително по-малък (таблица 30). Диагностицирането на неруптурираните мозъчни аневризми както в хирургичните серии от пациенти, така и в ендоваскуларните е било свързано с множественост на аневризмалната патология и аневризмална САХ. Това означава, че в хода на диагнозата на спонтанната субарахноидна хеморагия и руптурираната аневризма, едновременно инцидентно са открити една или повече други неруптурирали

аневризми при същия пациент (таблица 31). Към момента в страната няма публикувани серии от пациенти с неруптурирали мозъчни аневризми и без данни за прекаран субарахноиден кръвоизлив.

Таблица 30. Относителен дял на пациентите с клинична изява на аневризмална САХ и без данни за аневризмална САХ от клинични проучвания и съобщения в България.

Публикувани серии на пациенти с мозъчни аневризми (оперирани или емболизирани)	**Клинична изява**	
	С диагностицирана аневризмална САХ	**Без диагностицирана аневризмална САХ**
Неврохирургично лечение		
Романски К., 1998	187/194 (96,4%)	7/194 (3,6%)
Габровски Ст., 2000	217/228 (95,2%)	11/228 (4,8%)
Наков Вл., 2015	92/92 (100%)	0/92 (0%)
Ендоваскуларно лечение		
Лилов М., 2011	132/132(100%)	0/132(0%)
Бъчваров Ч., Енчев Я., Аврамов Т., 2014	17/17 (100%)	0/17 (0%)

Таблица 31. Честота на руптурирали и неруптурирали мозъчни аневризми от клинични проучвания и съобщения в България.

Публикувани серии на мозъчни аневризми (оперирани или емболизирани)	**Руптурирали мозъчни аневризми**	**Неруптурирали мозъчни аневризми**
Неврохирургично лечение		
Наков Вл., 2015	92/102 (90,2%)	10/102 (9,8%)
Ендоваскуларно лечение		
Лилов М., 2011	132/149 (88,6%)	17/149 (11,4%)

За оценка на клиничното състояние на пациентите с данни за аневризмална САХ е използвана широко възприетата скала на Hunt&Hess (1968, таблица 32), като някои от авторите са използвали нулев стадий за случаите без данни за САХ или без клинични данни за менинго-радикулерно дразнене (Лилов М., 2011). За класифициране степента на аневризмална САХ на компютър-томографското изследване на главен мозък е

използвана скалата на Fisher (1980, таблица 33). Сравнителните данни за клиничното състояние по H&H и оценката по Fisher са обобщени на таблица 34 и таблица 35. Пациентите са групирани в благоприятен (нулев, първи и втори стадий по Hunt&Hess) и неблагоприятен стадий (трети, четвърти и пети стадий по Hunt&Hess)

Таблица 32. Скала на Хънт и Хес

Стадий	Описание
0 стадий:	без данни за субарахноидна хеморагия/ липсват белези на менинго-радикулерно дразнене;
1-ви стадий:	болен в съзнание, асимтоматичен или с леко изразено главоболие и леко доловима вратна ригидност;
2-ри стадий:	болен в съзнание с умерено или тежко главоболие изразена вратна ригидност и синдром на менинго-радикулерно дразне (СМРД), без неврологичен дефицит, с изключение на пареза на черепно-мозъчен нерв (III-ти ЧМН);
3-ти стадий:	сомнолентен, СМРД, лек неврологичен дефицит;
4-ти стадий:	сопор, умерен до тежък неврологичен дефицит (хемипареза), децеребрационна ригидност и вегетативни нарушения;
5-ти стадий:	дълбока кома, децеребрационна ригидност.

Таблица 33. Скала на Фишер

Степен	Описание
1	без данни за кръвни колекции;
2	дифузни или локални колекции с дебелина на слоя под 1 мм;
3	локализирани колекции с дебелина на слоя над 1 мм;
4	интрацеребрален или интравентрикулен кръвоизлив с или без дифузна субарахноидална хеморагия (САХ).

Таблица 34. Разпределение на пациентите според клиничното състояние по Hunt&Hess (p-value ANOVA=0,3227; p>0,05)

Публикувани серии на пациенти с мозъчни аневризми (оперирани или емболизирани)	**Клинично състояние**	
	Благоприятен стадий (нулев, първи и втори по H&H)	**Неблагоприятен стадий (трети, четвърти и пети по H&H)**
Неврохирургично лечение		
Романски К., 1998	162/194 (83,5%)	32/194 (16,5%)
Петков А., 2001	121/235 (51,5%)	114/235 (48,5%)
Наков Вл., 2015	60/92 (65,2%)	32/92 (34,8%)
Ендоваскуларно лечение		
Лилов М., 2011	104/132(78,8%)	28/132(21,2%)

Предоперативният стадий по Hunt&Hess за хирургичните серии от пациенти до голяма степен е свързан със срока на изолиране на аневризмата от мозъчното кръвообращение след настъпването на аневризмалната САХ. Сериите от пациенти, които се отличават с по-ранно изолиране на руптурираната аневризма от мозъчното кръвообращение, включват по-висок процент пациенти в III-V стадий по Hunt&Hess.

Таблица 35. Предоперативна/Прединтервенционална оценка по Fisher (p-value ANOVA=0,4428; p>0,05)

Публикувани серии на пациенти с мозъчни аневризми (оперирани или емболизирани)	**Скала на Fisher**			
	I	**II**	**III**	**IV**
Неврохирургично лечение Наков Вл., 2015	4/92 (4,4%)	50/92 (54,3%)	15/92 (16,3%)	23/92 (25%)
Ендоваскуларно лечение Лилов М., 2011	31/132 (23,5%)	34/132 (25,8%)	32/132 (24,2%)	35/132 (26,5%)

III.2.4. Проучване на изхода и ефективността от неврохирургичното и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми

За сравнителен анализ на изхода и ефективността от неврохирургичното и ендаваскуларното лечение на мозъчни аневризми бяха проучени следните показатели: **ранна смъртност, кръвоизлив по време на интервенция за изолиране на мозъчна аневризма, повторни интервенции за изолиране на мозъчна аневризма, изход на пациентите по** GOS **(Glasgow Outcome Scale), степента на аневризмална оклузия и усложненията на двете алтернативни интервенции за изолиране на мозъчни аневризми.**

На таблица 36 в обобщен вид са представени резултатите от клинични проучвания и съобщения в България върху изхода и ефективността от хирургичното и ендоваскуларното лечение на мозъчните аневризми (с преобладаване делът на пациентите с руптурирали мозъчни аневризми).

Ранната смъртност при хирургично лекуваните пациенти е: 6,18% (Романски К., 1998), 9,6% (Габровски Ст., 2000) и 14,1% (Наков Вл., 2015). Ранната смъртност при ендоваскуларното лечение е: 3,35% (Лилов М., 2011), 2 % (Алиоски Н., Петров И., 2013) и 5,9% (Бъчваров Ч., Енчев Я., Аврамов Т., 2014). Разликата обаче не може да се приеме като статистически значима (Fisher exact test p- value=0,199; p>0,05; p- value

ANOVA= 0,06736; p>0,05), но разликата по брой случаи е статистически значима (Fisher exact test p- value=0,0110; p<0,05).

Таблица 36. Изход и ефективност на ендоваскуларното и неврохирургичното лечение на мозъчни аневризми според клинични проучвания и съобщения в България.

Показатели оценяващи изхода и ефективността	**Ендоваскуларно лечение**			**Неврохирургично лечение**		
Ранен морталитет	5/132 (3,35%)	Лилов М., 2011		12/194 (6,18%)	Романски К., 1998	
	1/47 (2 %)	Алиоски Н., Петров И., 2013		22/228 (9,6%)	Габровски Ст., 2000	
	1/17 (5,9%)	Бъчваров Ч., Енчев Я., Аврамов Т., 2014		13/92 (14,1%)	Наков Вл., 2015	
Степен на аневризмална оклузия	Пълна оклузия	Непълна оклузия	Липса на оклузия	Пълна оклузия клипсиране трапинг	Непълна оклузия проксим. лигатура	Липса на оклузия обвиване
Лилов М., 2011	93/127 (73,2%)	34/127 (26,8%)	5/149 (3,35%)			
Романски К., 1998				184/201 (91,54%)	9/201 (4,48%)	8/201 (3,98%)
Петков А., 2001				239/254 (94%)	3/254 (1,2%)	12/254 (4,8%)
Наков Вл., 2015				66/70 (94,3%)	-	4/70 (5,7%)
Интраинтервенционална/ Интраоперативна руптура	1/160 (0,63%)	Лилов М., 2011		15/194 (7,7%)	Романски К., 1998	
				43/228 (18,8%)	Габровски Ст., 2000	
				15/92 (16,3%)	Наков Вл., 2015	
Повторна интервенция за изолиране на аневризмата	11/55 (20%)	Лилов М., 2011		2/92 (2,2%)	Наков Вл., 2015	

Степента на аневризмална оклузия, оценена с постоперативни/ постинтервенционални ангиографски изследвания дава предимство на неврохирургичното лечение пред ендоваскуларната емболизация. Разликата обаче не е статистически значима (p-value ANOVA=0,9434; p>0,05), когато се съпоставят две от проучванията с проведени следоперативни ангиографски изследвания (Наков Вл., 2015 и Лилов М., 2011).

Кръвоизлив по време на интервенцията **(интрапроцедурна руптура)** е наблюдаван значително по-рядко при ендоваскуларното лечение (0,63%) в сравнение с хирургичното лечение (7,7% ,16,3% и 18,8%). Анализът показва липса на статистическа значимост по този показател (p-value ANOVA= 0,0557; p>0,05) при съпоставяне на процентните разлики. Налице е статистически значима разлика при съпоставка на броя случаи (Fisher exact test p- value=0,0001; p<0,05).

Повторните интервенции за ендоваскуларна емболизация на аневризма са значително по-висок процент в сравнение с повторните хирургични интервенции за изолиране на аневризма.

Изходът от лечението, оценен по Glasgow Outcome Scale (GOS) след неврохирургично и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми е сравнен на таблица 37. Липсва статистически значима разлика при така сравнените данни (p-value ANOVA=0,0966; p>0,05). Налице е статистически значима разлика при съпоставяне на процентните данни на двата клнични изхода (добро възстановяване спрямо смърт и вегетативен статус) за двете терапевтични алтернативи (p-value Fisher exact test = 0,01659; p<0.05).

Таблица 37. Изход на пациентите след ендоваскуларно (емболизация) и неврохирургично лечение на мозъчни аневризми

Терапевтично поведение	**Добро възстановяване, умерен дефицит и инвалидност (GOS 3,4 и 5)**	**Смърт и вегетативен статус (GOS 1, 2)**
Хирургично лечение		
Габровски Ст., 2000	**90,4%**	**9,6%**
Наков Вл., 2015	**83,6%**	**16,4%**
Ендоваскуларно лечение		
Лилов М., 2011	**96,65%**	**3,35%**
Алиоски Н., 2013	**98%**	**2%**
p-value ANOVA	**0,0966**	

Честотата на усложненията след двете алтернативни интервенции за изолиране на мозъчните аневризми според известни клинични проучвания и съобщения в нашата страна е приблизително два до три пъти по – висока в хирургичните серии от пациенти в сравнение с ендоваскуларните (таблица 38). Разликата е статистически

значима според анализът ANOVA (p- value ANOVA= 0,0229; p<0,05). Въпреки това разликата не се приема за статистически значима според тестът за статистическа значимост на Фишер (p-value = 0,1388; p>0,05 Fisher`s exact test).

От постоперативни усложнения най-чести са: епидурални, интрацеребрални и паренхимни кръвоизливи, исхемични и паренхимни мозъчни увреди, хидроцефалия и инфекциозни усложнения (следоперативни менингити, абсцеси и инфекции на меките тъкани).

От усложненията след ендоваскуларно лечение преобладават рехеморагии, тромбемболични усложнения, вазоспазъм, миграция на емболизиращи спирали, оклузия на хранещ съд.

Таблица 38. Честота на постоперативните/ постинтервенционалните усложнения след изолиране на мозъчни аневризми

Публикувани серии на пациенти с мозъчни аневризми (оперирани или емболизирани)	**Честота на усложненията (в %) след изолиране на мозъчна аневризма**
Неврохирургично лечение	
Романски К., 1998	32,6%
Габровски Ст., 2000	23%
Петков А., 2001	32%
Ендоваскуларно лечение	
Лилов М., 2011	6,25%
Алиоски Н., 2013	9%
Бъчваров Ч., Енчев Я., Аврамов Т., 2014	11,7%

III.3. РЕЗУЛТАТИ И ИЗХОД ОТ ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С МОЗЪЧНИ АНЕВРИЗМИ В УМБАЛ СОФИЯМЕД

III.3.1. Алгоритъм за събиране на данните

Данните от проучването са получени от медицинската документация на УМБАЛ "Софиямед" за периода месец януари 2013 - месец май 2016 година. При изпълнение на неврохирургичната дейност, свързана с оперативното лечение на мозъчните аневризми е спазван медицинския стандарт „Неврохирургия" – трето ниво на компетентност, утвърден с Наредба № 37 от 20 август 2010 г. на Министерство на здравеопазването.

Пациентите включени в настоящото проучване отговарят на следните изисквания: 1) Имат доказана интракраниална аневризма чрез конвенционална ДСА или МДКТ – ангиография; 2) Включени са пациенти както с данни за аневризмална субарахноидна хеморагия, така и пациенти с инцидентно открити мозъчни аневризми и клинична изява различна от аневризмалната субарахноидна хеморагия.

Ретроспективно анализираната база данни от пациенти с мозъчни аневризми отговаря на опростен алгоритъм: пол, възраст, клиничен стадий, размер и разположение на аневризмите, изход.

Поради хетерогенността на пациентите (с данни за ССАХ и с инцидентно открити аневризми) оценяването на клиничното състояние (стадий) при постъпването беше извършено по модифицирана скала. Тя е идентична с широко приетата скала на Hunt&Hess, но с добавен нулев стадий за случаите без данни за спонтанна субарахноидна хеморагия (таблица 32).

За да класифицираме степента на аневризмална САХ на КТ използвахме скалата на Fisher (1980) в модифицираният вид от Classen (2001), отразяващ адитивният риск, свързан с размера на ССАХ и наличието на паренхимна и/или интравентрикулна компонента (таблица 33)

Изходът от проведеното лечение е оценяван по Glasgow outcome scale (GOS) на първия месец от изписването (138). (Виж таблица 3).

При пациенти след хирургично клипсиране на мозъчна аневризма извършването на контролно ангиографско изследване (МДКТ- ангиография, ДСА) не е било задължително, освен в случаите на следоперативно неврологично влошаване и при съмнение за непълно изолиране на аневризмата от страна на оператора.

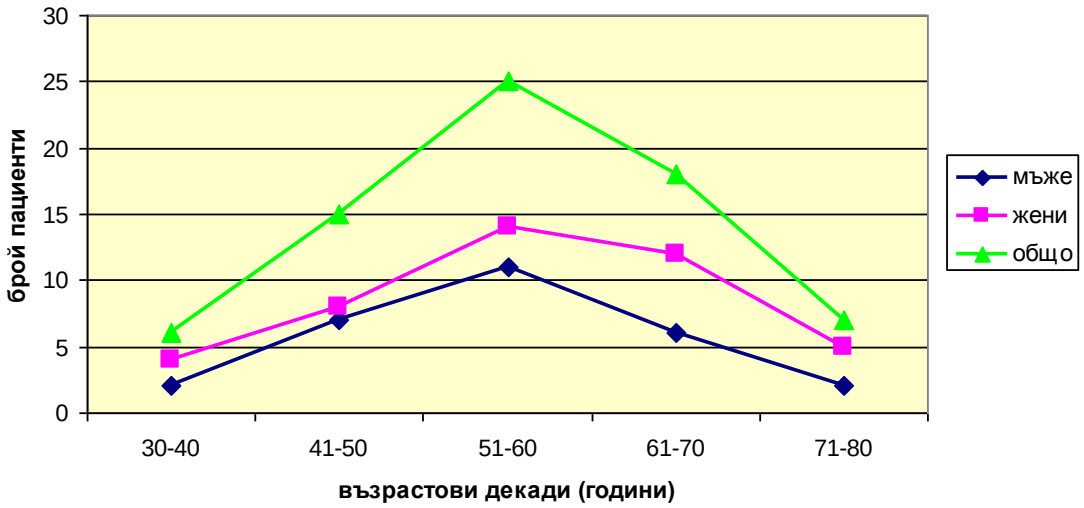
III.3.2. Общи резултати

За период от 3,5 години в неврохирургичната клиника на УМБАЛ "Софиямед" са оперирани общо 71 пациенти с 84 мозъчни аневризми. От тях при 13 пациенти са диагностицирани множествени мозъчни аневризми, което съставлява 18,3 % от оперираните пациенти. При 61 (85,9%) пациенти е доказана аневризмална субарахноидна хеморагия и са оперирани за руптурирали мозъчни аневризми. Пациентите без данни за аневризмална субарахноидна хеморагия и оперирани неруптурирали аневризма са 10 (14,1%).

III.3.2. 1. Демографска характеристика на пациентите:

Обхванатите в хирургичната серия 71 пациенти са били на възраст между 33 - 77 години (средна възраст 55,37 години; SE 1,22). От тях 43 са жени и 28 – мъже в съотношение съответно жени:мъже 1,53:1, което съответства на популационната честота с умерено преобладаване на женския пол.

Възрастовият пик за мъжете е между 40-50 години, докато този при жените се задържа до 60 години – с десет години повече (фигура 18).



Фигура 18. Възрастово разпределение на пациентите с мозъчни аневризми в хирургичната серия

Липсва статистически значима разлика в средната възраст на пациентите с руптурирали мозъчни аневризми (55,2 години) и тези с клинична изява различна от аневризмална САХ и неруптурирали мозъчни аневризми (56,1 години). Съотношението жени:мъже при пациентите с неруптурирали мозъчни аневризми (2,33:1) е по-високо в сравнение със съотношението жени:мъже при пациентите с руптурирали мозъчни аневризми (1,44:1). Резултатите са обобщени на таблица 39.

Таблица 39. Демографска характеристика на 71 пациенти

Характеристика		**Пациенти с аневризмална САХ(n=61)**	**Пациенти без аневризмална САХ (n=10)**	**P-value**
Средна възраст		55.2 (SE 1.35)	56.1 (SE 2.8)	P_{value}=0.809 ANOVA
Пол	**Мъже**	25 (40.99%)	3 (30%)	P_{value}=0.048 ANOVA
	Жени	36 (59.01%)	7 (70%)	

III.3.2.2. Етиологични фактори и патогенеза

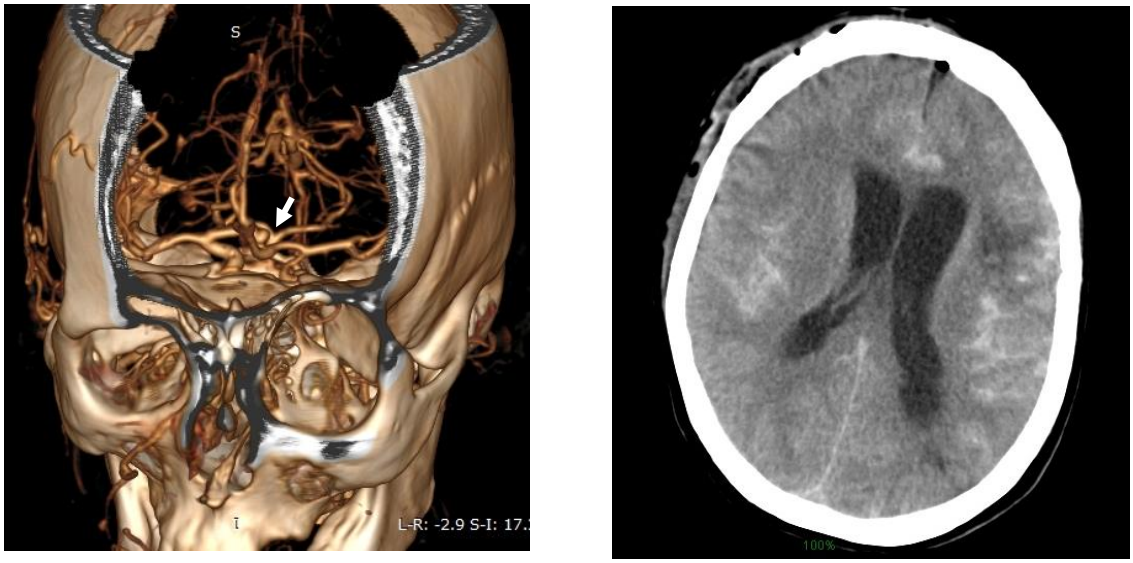
На таблица 40 са представени основните групи придружаващи заболявания. Сред тях преобладават: артериалната хипертония, бъбречната поликистоза и ендокринологичните заболявания (тиреотоксикоза, хипотиреоидизъм, тиреоидит на Хашимото и захарен диабет), мозъчно съдова болест от исхемичен тип.

Таблица 40. Основни групи придружаващи заболявания

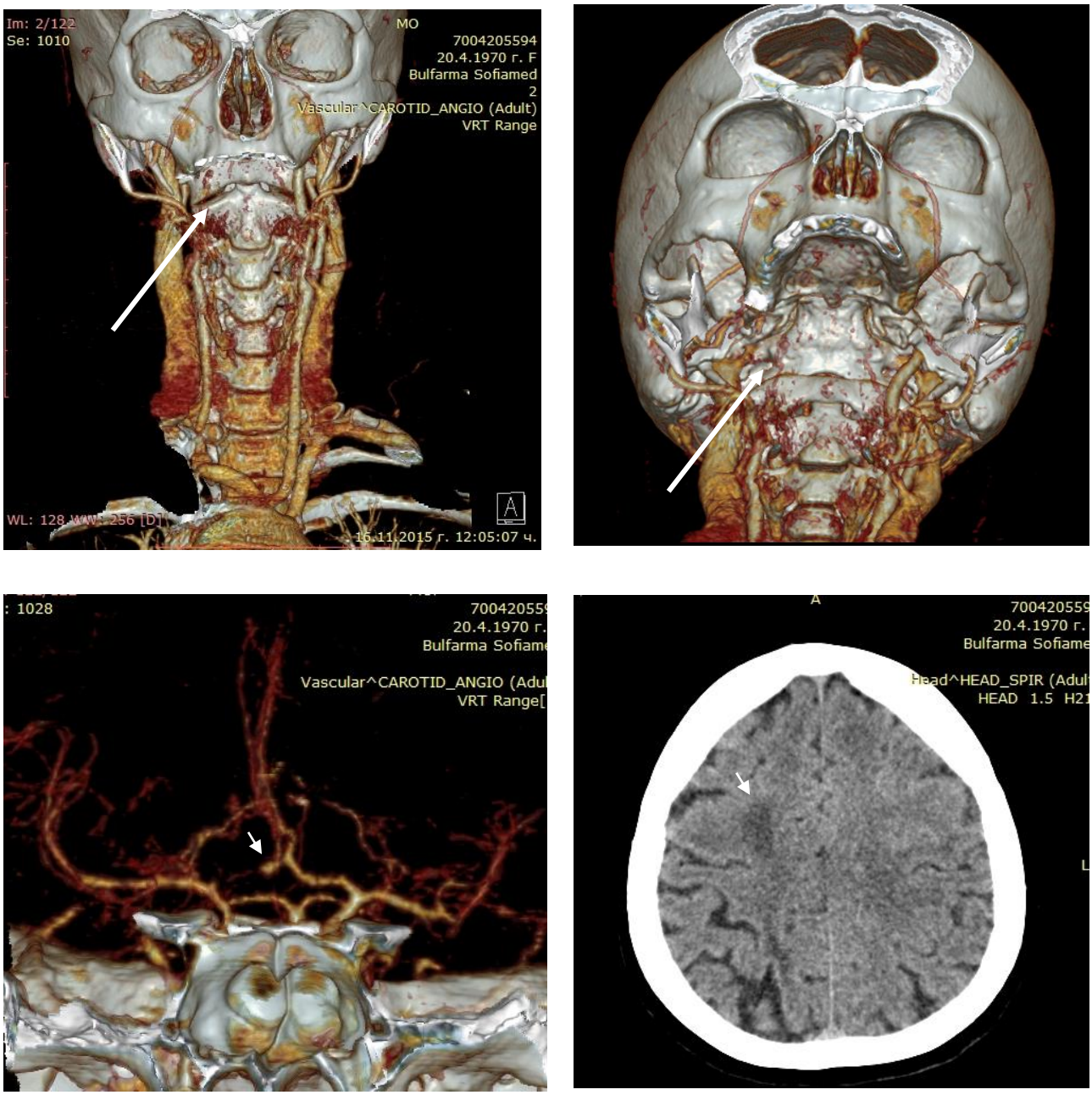
Придружаващи патологични състояния/заболявания	**Честота (n=61; 85.9%)**
Артериална хипертония	55/77.5%
Бъбречна поликистоза, паренхимна бъбречна увреда	5/7.04%
Ендокринологични заболявания /тиреотоксикоза, хипотиреоидизъм, тиреоидит на Хашимото, захарен диабет /	6/8.45%
След химио- и лъчетерапия с доказано онкологично заболяване	6/8.45%
Други заболявания: ▪ **Преживян исхемичен мозъчен инсулт** ▪ **Тромбофлебит** ▪ **Бронхиална астма** ▪ **ХУХК, язвена болест** ▪ **Аномолии на аортата и вътрешните сънни артерии** ▪ **Сърдечни пороци** ▪ **Артрити /с ревматична и неревматична етиология/** ▪ **Сепсис и фебрилитет** ▪ **След лигатура и оклузия на ВСА** ▪ **Остър панкреатит**	 6 2 1 2 3 2 2 2 2 1
Мозъчна АВМ	1

Останалите по-редки придружаващи заболявания са: артрити с ревматична и неревматична етиология, тромбофлебит, аномалии на аортата и вътрешните сънни артерии, панкреатит, артерио-венозни малформации, сърдечни пороци и хроничен улцерозен хеморагичен колит. Като **патогенечина връзка предположихме, че настъпилата руптура на мозъчна аневризма в хода на развиващ се остър панкреатит може да се дължи на високото серумно ниво на протеолитични ензими.**

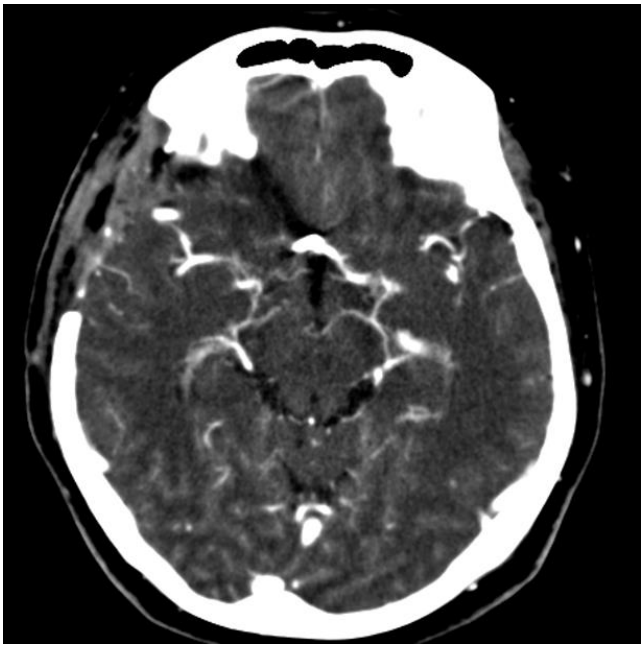
Наблюдавахме сформиране на **“de novo” аневризма петнадесет години след лигатура на лявата вътрешна сънна артерия за изолиране на кавернозна аневризма. Увеличеното системно налягане в контралатералната дясна страна**, като компенсаторен механизъм осигуряващ кръв към лява мозъчна половина през Велизиевия кръг **е най-вероятната причина за сформиране на аневризма**, която клинично протече с кръвоизлив (фигура 19). Подобна еволюция наблюдавахме при пациентка на 45 години с четири годишна давност за пълна оклузия на дясна вътрешна сънна артерия поради наследствен протромботичен статус (фигура 20 а). Клинично се наблюдаваха трикратни инсулти. Лечението изискваше изолиране на аневризмата и възстановяване на кръвоснабдяването на дясното мозъчно полукълбо чрез двоен мозъчно – съдов байпас (фигура 20 б).

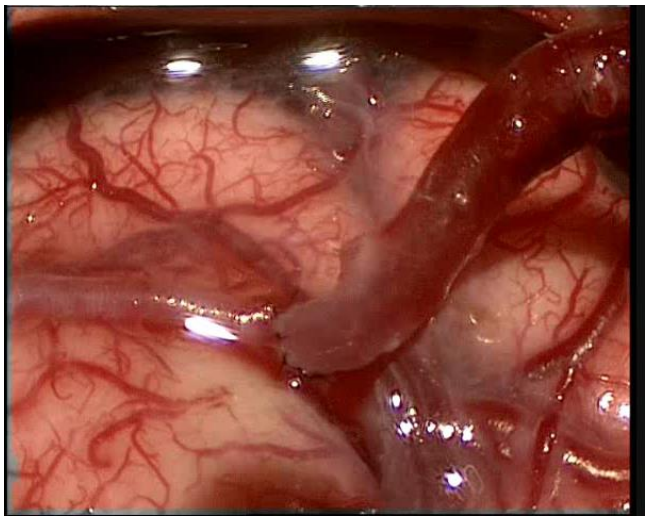


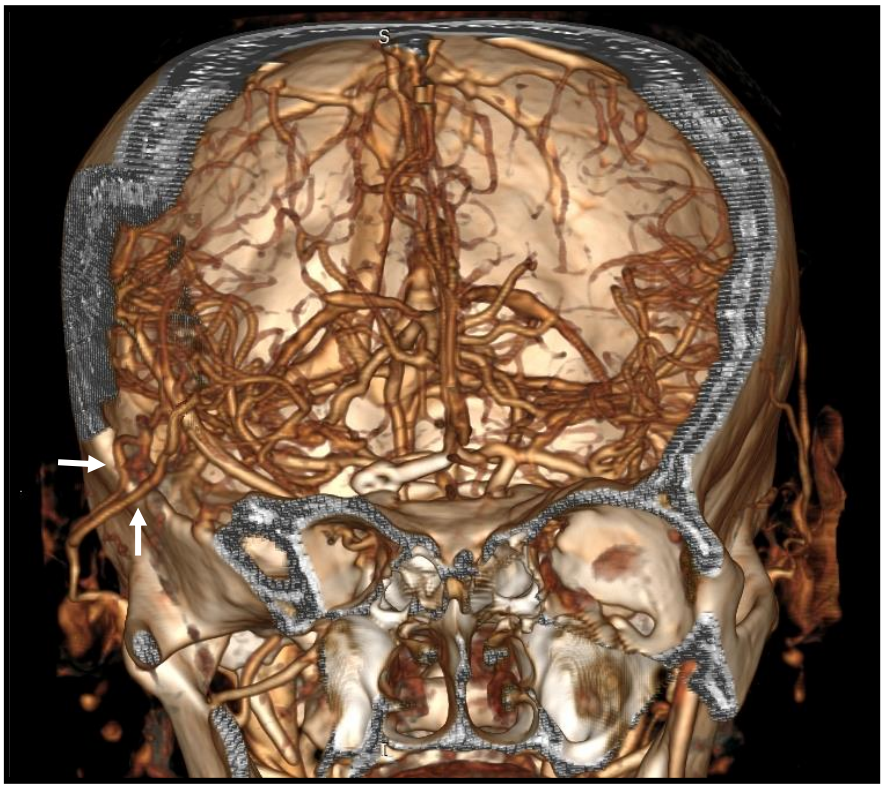
Фигура 19. Увеличеното системно налягане в дясната половина на Велизиевия кърг, поради лигатура на лявата вътрешна сънна артерия преди 15 години като причина за сформиране на de novo аневризма в областта на предна съединителна артерия с последваща аневризмална субарахноидна хеморагия.



Фигура 20 а. Пълна липса(тромбоза) на дясна вътрешна сънна артерия, довела до недостатъчност на кръвоснабдяването на дясното мозъчно полукълбо и исхемични трикратни инсулти при 45 годишна жена, както и до развитие на фузиформена аневризма поради увеличеното системно налягане в контралатералната лява страна, като компенсаторен механизъм осигуряващ кръв към дясна мозъчна половина през Велизиевия кръг







Фигура 20 б. Двоен байпас на дясно мозъчно полукълбо (към челния и слепоочния дял) - двата съда навлизат под черепната кост и захранват мозъка (пълна проходимост на първия месец след изписването). Аневризмата на предна съединителна артерия е изключена с аневризмален клипс.

III.3.3. Клинико-диагностични наблюдения (клиничен стадий по H&H, степен по Fisher, клиничен изход)

III.3.3.1. Оценка на клиничното състояние по Hunt&Hess

При пациентите, които са лекувани консервативно през острия период на ССАХ в друго лечебно заведение и са постъпили по-късно в клиниката за хирургично лечение, беше използвана медицинската документация, за да се оцени тежестта на клиничното състояние по скалата на Hunt&Hess. На таблица 41 е представено разпределението на пациентите в зависимост от клиничното състояние по H&H непосредствено след последния САК.

Таблица 41. Разпределение на пациентите (71) от серията в зависимост степента по Hunt&Hess в първите часове на последния САК

Степен по H&H	Брой пациенти	Процент
0	10	14.1%
1	10	14.1%
2	13	18.3%
3	26	36.6%
4	10	14.1%
5	2	2.8%

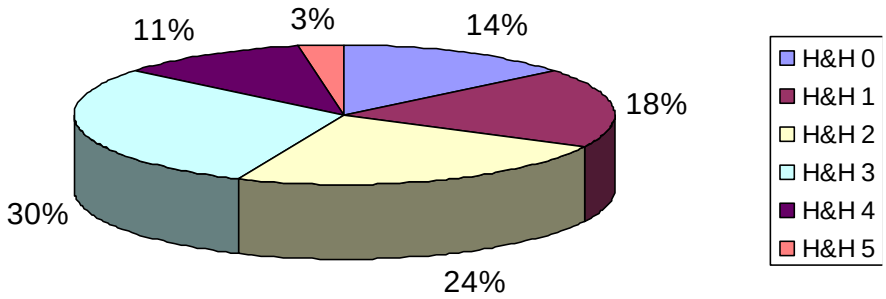
Таблица 42. Изход (GOS) и степен по Hunt&Hess при постъпването (Pearson chi-square =35.588; p-value χ^2= 0.0172; p<0.05; Pearson R = - 0.30571).

H&H	GOS 5	GOS 4	GOS 3	GOS 2	GOS 1	Общо
0	6	1	2	0	1	10
1	9	1	0	0	0	10
2	9	4	0	0	0	13
3	11	8	3	1	3	26
4	5	1	3	0	1	10
5	0	0	0	0	2	2
Общо	**40**	**15**	**8**	**1**	**7**	**71**

Таблица 43. Изход (GOS) и предоперативна степен по Hunt&Hess (Pearson chi-square = 43.31; p-value χ^2 = 0.00186; p<0.05; Pearson R= -0.40008)

H&H	GOS 5	GOS 4	GOS 3	GOS 2	GOS 1	Общо
0	6	1	2	0	1	10
1	11	2	0	0	0	13
2	12	5	0	0	0	17
3	8	7	3	1	2	21
4	3	0	3	0	2	8
5	0	0	0	0	2	2
Общо	**40**	**15**	**8**	**1**	**7**	**71**

На таблица 42 и 43 е представена зависимостта на клиничния изход (оценен по GOS на първия месец) от клиничния стадий по Hunt&Hess при постъпването и непосредствено предоперативно. Наблюдаваните резултати показаха изключително висока статистическа зависимост (таблица 43) между изхода (GOS) и предоперативната оценка по Hunt&Hess (p-value χ^2= 0.00186; p<0.05) и малко по-слабо изразена такава между изхода (GOS) и оценката по Hunt&Hess (p-value χ^2=0.0172; p>0.05) при постъпването (таблица 42). Това даде основание да се предпочете предоперативния скор по Hunt&Hess (фигура 21) при анализа на резултатите в по-нататъшното изложение.



Фигура 21. Разпределение на болните според предоперативната степен по H&H.

Прави впечатление, че в благоприятния първи и втори стадий по Hunt&Hess са били 42% от пациентите. Почти еднаквото разпределение на пациентите по стадия на Hunt&Hess говори в полза на факта, че е даван равен шанс на пациентите кандидати за хирургично лечение.

В добавения нулев стадий по Hunt&Hess бяха включени случаите без данни за спонтанна субарахноидна хеморагия, но с клинична изява както следва:

- В три от случаите се наблюдаваха епилептиформени гърчове;
- При два от случаите наблюдавахме рецидивиращи исхемични мозъчни инсулти;
- При една пациентка наблюдавахме лезия на III- ти и V – ти черепно-мозъчни нерви;
- Останалите четири случая бяха на инцидентно открити аневризми при пациенти с: артериовенозна малформация, мозъчен тумор, в хода на лъче - и химиотерапия и пулсиращо главоболие.

III.3.3.2. Компютъртомографска оценка (степен по Fisher)

Инициална КТ като диагностичен метод е била осъществена при 57 от пациентите. Магнитнорезонансна томография е използвана при 14 пациенти като инициално изследване. При трима от пациентите тези данни не са били убедителни за наличие на субарахноиден кръвоизлив, поради което се е наложило допълнително да бъде направена диагностична лумбална пункция. Следователно, чувствителността на КТ изследването в групата от болни с клинични данни за ССАХ, при които е бил осъществен инициален КТ е била 95.08%.

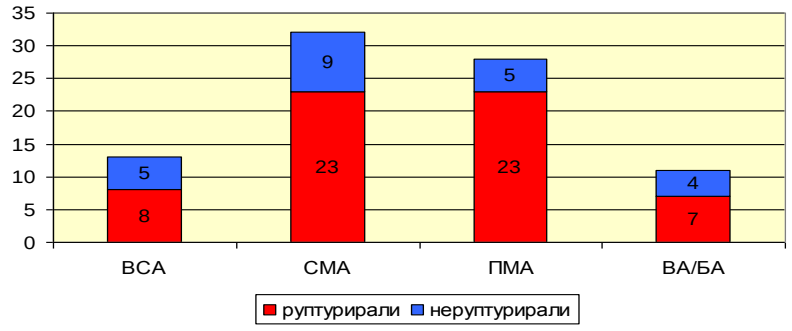
На таблица 44 е представена зависимостта на изхода (GOS) от компютъртомографската оценка по Fisher. Резултатите показват, че по-високата степен по Fisher се свързва с по-неблагоприятен изход (GOS), като зависимостта е статистически значима (p-value χ^2 = 0.01689; p<0.05).

Таблица 44. Изход (GOS) и предоперативна степен по Hunt&Hess (Pearson chi-square = 12.062; p-value χ^2 = 0.01689; p<0.05; Pearson R= -0.2893)

Fisher	GOS 5	GOS 4	GOS 3	GOS 2	GOS 1	Общо
1 и 2	23	2	3	0	1	29
3 и 4	17	13	5	1	6	42
Общо	**40**	**15**	**8**	**1**	**7**	**71**

III.3.3.3. Характеристика на мозъчните аневризми

Настоящата хирургична серия обхваща 84 аневризми: общият брой на руптурираните аневризми е 61 (72,6%), а този на неруптурираните е 23 (27,4%).



Фигура 22. Локализация на руптурирали и неруптурирали аневризми по съдови басейни (ВСА-вътрешна сънна артерия; СМА-средна мозъчна артерия; ПМА-предна мозъчна артерия; ВА-вертебрална артерия; БА-базиларна артерия; p-value χ^2 = 0.4689; p>0.05).

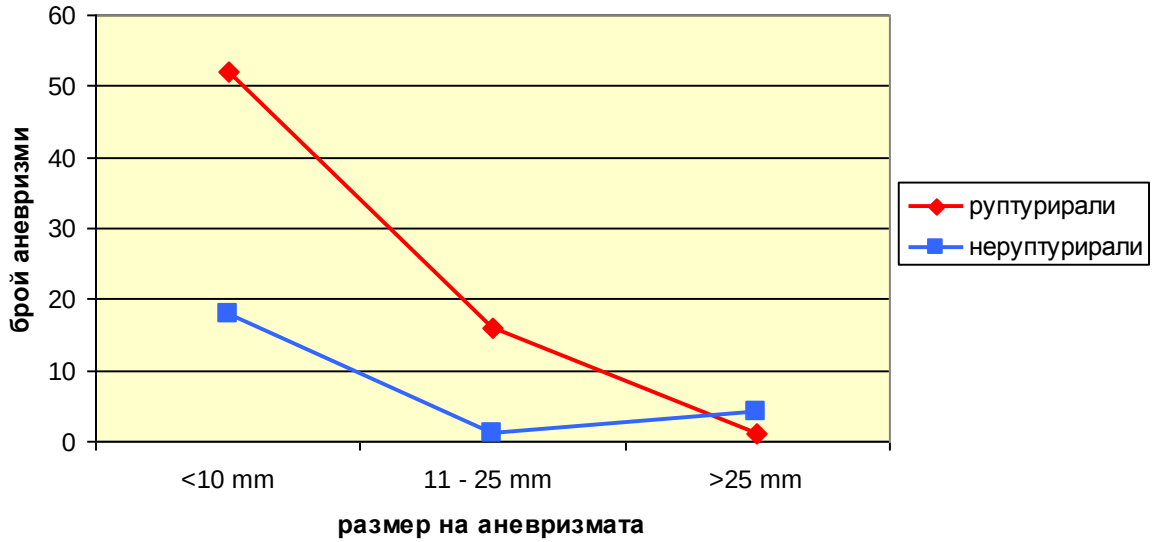
Относителният дял на руптурираните аневризми в басейна на ПМА е малко по-висок от този на СМА, ВСА и ВБС (p-value χ^2 = 0.4689; p>0.05) – фигура 22.

Диагностиката на мозъчните аневризми и тяхната характеристика (размер и локализация) е осъществена при 57 пациенти (80,3%) въз основа на МДКТ – ангиография. При 14 пациенти (19,7%) е използвана МР – ангиография. При четирима от пациентите допълнително е проведена ДСА за диагностично уточняване.

Таблица 45. Характеристика на аневризмите при 71 пациенти (84 аневризми)

Характеристика		**Руптурирали Аневризми (n=61)**	**Неруптурирали Аневризми (n=23)**	**P-value**
Среден размер в милиметри		8.09(SE 0.518)	8.73(SE 1.599)	P value= 0.6209 ANOVA
Разположение	**Предна циркулация**	54 (88.5%)	19 (82.6%)	$P_{\text{two tailed}}$= 0.1966 Fisher exact test
	Задна циркулация	7 (11.5%)	4 (17.4%)	

Не се установи статистически значима разлика в средния размер и локализацията на руптурираните и неруптурираните аневризми в предна и задна мозъчна циркулация. Неруптурираните аневризми са с преобладаващи размери под 10 мм и над 25 мм (фигура 23)



Фигура 23. Разпределение на руптурираните и неруптурираните аневризми според размера (Chi-square: 11.399; p-value χ^2 = 0.00334; p<0.05).

Причината за подобно разпределение на аневризмите без руптура в два пика по отношение на размера се дължи най-вероятно на факта, че в групата на малките аневризми попадат инцидентно откритите аневризми в рамките на множествената аневризмална патология, а в групата на големите неруптурирали аневризми попадат аневризмите с клинична изява различна от аневризмална САХ (исхемичен инсулт, епилепсия, лезия на черепно-мозъчни нерви).

III.3.3.4. Изход и ефективност на неврохирургичното лечение за изолиране на мозъчни аневризми

Показатели, които повлияват изхода и ефективността на неврохирургичното лечение за изолиране на мозъчни аневризми са: предоперативният стадий по Hunt&Hess, сроковете на изолиране на кървяла или симптоматична мозъчна аневризма от мозъчното кръвообращение, болничният престой и продължителността на интервенцията.

Налице е статистически значима зависимост на клиничния изход оценен по GOS на първия месец от изписване (5- GR /good recovery/; 4- MD / moderately disabled/; 3- SD /severely disabled/; 2- VS /vegetative state/; 1- D /death/) от предоперативния стадий по Hunt&Hess (таблица 46)

Таблица 46. Клиничен стадий по Hunt&Hess и изход при 61 пациенти с аневризмална САХ (Chi sqare = 15.988; p-valueχ^2 = 0.00006375; p<0.001)

Предоперативен стадий по H&H	**Благоприятен изход**		**Неблагоприятен Изход**			**Общо (n=61)**
	GOS 5 GR	**GOS 4 MD**	**GOS 3 SD**	**GOS 2 VS**	**GOS 1 D**	
1 и 2 стадий	23	7	0	0	0	**30 (49.18%)**
	30(100%)		**0(0%)**			
3, 4 и 5 стадий	11	7	6	1	6	**31 (50.82%)**
	18 (58.1%)		**13 (41.9%)**			

Равномерното разпределение на пациентите в хирургичната серия както следва: 49.18% (30 случая) в благоприятен 1 и 2 стадий по Hunt&Hess и 50.82% (31 случая) в неблагоприятен стадий по Hunt&Hess подкрепя факта, че хирургичното лечение е давало равен шанс на пациентите. В известни хирургични серии на пациенти с мозъчни аневризми в България за периода 1998-2005 година, делът на пациентите в 1 и 2 стадий

по Hunt&Hess варира около 80%, а този на пациентите в 3, 4 и 5 стадий по Hunt&Hess е от порядъка на 20%. По-високият процент пациенти от 3, 4 и 5 стадий по Hunt&Hess в настоящото проучване говори в полза на факта, че през последните години пациентите биват все по-често своевременно диагностицирани в районните лечебни заведения и насочвани макар и в по-тежко състояние в кратки срокове до специализирани лечебни заведения. Подобрило се е качеството на обслужване и достъпността до специализирана медицинска помощ на пациентите от 3,4 и 5 стадий по Hunt&Hess.

Благоприятен изход при пациенти в първи и втори стадий по Hunt&Hess е наблюдаван в 100% от случаите.

Пациентите в по-неблагоприятен 3, 4 и 5 стадий по Hunt&Hess са имали 58.1% благоприятен изход. Може да се направи извод, че агресивното поведение при тежките предоперативни степени по Hunt&Hess е препоръчително.

Ранното изолиране на кървяла мозъчна аневризма е от съществено значение за изхода, тъй като редуцира риска от нов кръвоизлив. Поради това са отчетени сроковете за изолиране на мозъчната анивризма от настъпването на аневризмалната САХ при 61 паценти с клинична изява на аневризмална САХ. Проучи се влиянието на срока на изолиране на мозъчната аневризма върху смъртността и клиничния изход оценен по GOS. Резултатите са обобщени в таблица 47 и таблица 48.

Таблица 47. Време (в дни) до изолиране на руптурираната аневризма при 61 пациенти с аневризмален кръвоизлив и смъртност (p-value =0.01296; p<0.05)

Срокове за изолиране на мозъчна аневризма след аневризмална САХ в дни	**Брой пациенти**	**Смъртност (брой и процент)**	**p-value ANOVA**
Ранна хирургия до 3-тия ден (до 72-рия час)	24 (39.35%)	3 (4.9%)	
Интермедиерна хурургия от 4-тия до 14-тия дни	25 (40.98%)	0 (0%)	
Късна хирургия след 14-тия ден	12 (19.67%)	3 (25%)	
Общо	61	6 (9.8%)	P=0,01296 P<0.05 (ANOVA)

Таблица 48. Време (в дни) до изолиране на руптурираната аневризма при 61 пациенти с аневризмален кръвоизлив и клиничен изход (GOS)*; Chi square=18.08; p-value $\chi^2 = 0.02063$; $p<0.05$)

Срокове за изолиране на мозъчна аневризма след аневризмална САХ в дни	**GOS 5 GR**	**GOS 4 MD**	**GOS 3 SD**	**GOS 2 VS**	**GOS 1 D**	**Общо**
Ранна хирургия до 3-тия ден (до 72-рия час)	12 (50%)	4 (16.7%)	5 (20.8%)	0 (0%)	3 (12.5%)	24 (39.3)
Интермедиерна хурургия от 4-тия до 14-тия дни	18 (72%)	7 (28%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	25 (41%)
Късна хирургия след 14-тия ден	4 (33.3%)	3 (25%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	3 (25%)	12 (19.7%)
Общо	**34**	**14**	**6**	**1**	**6**	**61**

GOS*- клиничният изход е оценен в края на първия месец след изписването от болничното заведение.

Резултатите са много добри в полза на ранната и интермедиерната хирургия.

Причини за смъртността и неблагоприятния изход (GOS1,2 и 3) след ранна хирургия (до 72-ия час) са били:

- тежкият стадий по Hunt&Hess (V ст.), съчетан с висока степен по Fisher (IV ст.) при постъпването и предоперативно при двама пациенти, довели до фатален изход;
- тежка инвалидност (контралатерална хемиплегия и афазия) при трима пациенти се дължеше отново на по- високия стадий по Hunt&Hess (IV ст.), съчетан с висока степен по Fisher (IV ст.) при постъпването и предоперативно при трима пациенти;
- тежка инвалидност (контралатерална хемиплегия и афазия, вертебро-базиларна недостатъчност) при двама пациенти се дължеше на преживяни исхемични мозъчни инсулти в сравнително кратки срокове (до половин година) преди настъпване на аневризмална субарахноидна хеморагия
- трапингът и пълното изолиране на хранещия съд с фатално развитие на исхемичен инсулт следоперативно
- аневризмална САХ, развила се в хода на остър панкреатит (при един пациент).

Причини за смъртността и неблагоприятния изход (GOS1,2 и 3) след късната хирургия (след 14-тия ден) са били:

- рецидивни кръвоизливи (повторно кървене от аневризмата), когато пацентите са постъпили късно в специализираното лечебно заведение и в предоперативната анамнеза са налице данни за неколкократни рецидивиращи хеморагии (трима пациенти);
- задържащ се тежък стадий по Hunt&Hess (III - IV ст.), съчетан с висока степен по Fisher (IV ст.) непосредствено в предоперативния период (при трима пациенти). ;
- съпътстваща инфекциозна етиология (нелекувано септично състояние, провокирано след диариен синдром) 2-3 месеца преди фаталната аневризмална САХ (един пациент);
- преживян скоро исхемичен мозъчен инсулт във ВБС (един пациент);
- тежък хипотиреоидизъм (един пациент)

Проучен беше клиничният изход след аневризмална хирургия при 61 пациенти с аневризмална САХ и при 10 пациенти с клинична изява различна от субарахноидна хеморагия (мозъчен инсулт, епилепсия, лезия на черепно-мозъчни нерви). Резултатите са обобщени на таблица 49.

Таблица 49. Клиничен изход (GOS) при 71 пациенти на първия месец (p-value = 0.1236 ANOVA; p>0.05)

Клиничен изход **GOS**	**Клинична изява аневризмална САХ (n=61)**	**Клинична изява различна от ССАХ (n=10)**	**Общо**
GOS 5	34 (55.8%)	6 (60%)	40 (56.4%)
GOS 4	14 (23%)	1 (10%)	15 (21.1%)
GOS 3	6 (9.8%)	2 (20%)	8 (11.3%)
GOS 2	1 (1.6%)	0 (0%)	1 (1.4%)
GOS 1	6 (9.8%)	1 (10%)	7 (9.8%)
Общо	61	10	71

От таблица 49 е видно, че липсва статистически значима разлика в клиничния изход след аневризмална хирургия при пациенти с аневризмална САХ и с клинична изява на заболяването, която е различна от САХ (мозъчен инсулт, епилепсия, лезия на черепно-мозъчни нерви).

Причини за смъртността и неблагоприятния изход (GOS1,2 и 3) след аневризмална хирургия в групата на пациентите с клинична изява различна от ССАХ са били и при тримата пациенти исхемичните мозъчни инсулти.

Средният болничен престой (медиана) в натоящата серия пациенти е бил 14 дни (средноаритметичната стойност е 16,1 дни; SE 1,077). Средният болничен престой на пациентите с клинични данни за аневризмална САХ е 16,45 дни, а средният болничен престой на пациентите с клинична изява различна от аневризмална САХ е 14,2 дни.

Средната продължителност на оперативната интервенция за изолиране на мозъчна аневризма е 5 часа и 10 минути. Когато изолирането на мозъчна аневризма е било предшествано от мозъчно-съдов байпас и последващо клипсиране на аневризмата, интервенцията е продължила средно 8,57 часа.

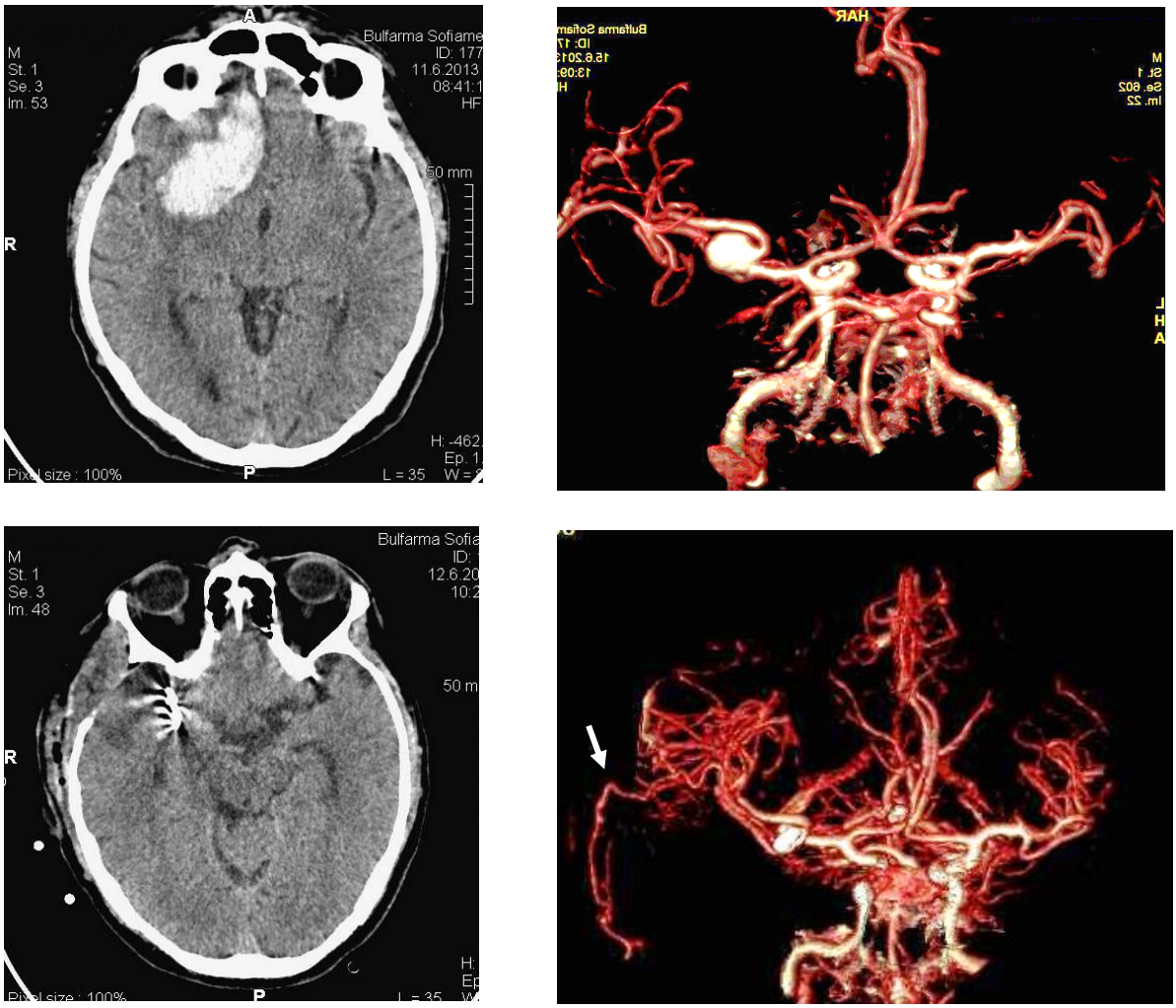
Четири аневризми от общо 84 (4,76%) не са могли да бъдат изолирани от мозъчното кръвообращение.

Периоперативните усложнения са наблюдавани при 28 пациенти (39.4%) и са представени на таблица 50.

Таблица 50. Периоперативни усложнения

Периоперативни усложнения	**Клинична изява аневризмална САХ (n=61)**	**Клинична изява различна от ССАХ (n=10)**
Интраоперативни руптури	4 (6.56)	-
Исхемични усложнения	10 (16.39%)	4 (40%)
Постоперативни кръвоизливи	8 (13.1%)	-
Постоперативни инфекции (остеомиелит, менингит и др.)	3 (4.9%)	-
Сърдечно-съдова недостатъчност	2 (3.27%)	1 (10%)
Хидроцефалия	8 (13.11%)	1 (10%)
Лезия на ЧМН	2 (3.28%)	-
Мозъчен оток (с клинична дислокационна изява)	1 (1.63%)	-

В настоящата хирургична серия са използвани познатите техники за изолиране на мозъчните аневризми: клипсиране, трапинг, техники на проксимална лигатура и обвиване на мозъчните аневризми. В случаите при които по една или друга причина изолирането на аневризмата е налаголо пълно изключване на хранещ съд или на клон излизащ от аневризмалния сак е прилагана техниката на мозъчно-съдов байпас (фугура 24).



Фигура 24. Клипсиране и едноклонов байпас при изолиране на руптурирала мозъчна аневризма

III.4. Проучване на директните медицински разходи за хирургично и ендоваскуларно лечение на пациенти след аневризмална субарахноидна хеморагия в България

Остойностяването на неврохирургичното и ендоваскуларното лечение на мозъчни аневризми в България беше осъществено чрез изготвяне на справка върху публичните разходи за съответните ресурси на интервенциите за 2015 година. Основните мотиви за подобно остойностяване бяха:

1 – С цел по-пълно представяне на резултати, отразяващи ефективността след неврохирургично и ендоваскуларно лечение, базата от обследваните пациенти се оказа разнородна (включва пациенти от различни лечебни заведения), което възпрепядства еднаквото остойностяване на лечението.

2- Времевият интервал на хирургичното и ендоваскуларното лечение се разминава, което налага прилагането на концепцията за дисконтиране (промяна на стойността на парите във времето). Това от своя страна увеличава несигурността в достоверността на остойностяването.

III.4.1. Проучване на нормативната уредба за разходите на Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) за болнично лечение на пациенти с аневризмална САХ по клинични пътеки

Лечението на пациенти с данни за аневризмална субарахноидна хеморагия в България се осъществява в рамките на приетите клинични пътеки чрез скючения за всяка календарна година национален рамков договор между НЗОК и БЛС. Консервативното лечение на тези пациенти за периода от 2014 година до 2015 година е включено в клинична пътека № 4 (Субарахноиден кръвоизлив). Хирургичното и ендоваскуларно лечение на пациентите с мозъчни аневризми за същия период е включено в клинични пътеки №200 (Краниотомии, неиндицирани от травма, чрез съвременни технологии - невронавигация, невроендоскопия и интраоперативен ултразвук) и №201 (Краниотомии, неиндицирани от травма по класически начин). В **приложение 16 на националния рамков договор за 2015** са публикувани клиничните пътеки (http://www.nhif.bg/web/guest/700).

► Пакетът от болнични здравни дейности, които НЗОК заплаща, е задължителен за изпълнение и в обобщен вариант включва следния **диагностично – лечебен алгоритъм за клинична пътека №4:**

Основни диагностични процедури и методи за доуточняване на диагнозата и състоянието на пациента:

- ЕКГ;

- очни дъна – по клинични показания;

- рентгенография на бял дроб и сърце – по клинични показания;

- след негативен КТ- задължителна е лумбалната пункция;

- доплерова сонография (ДС);

- ангиография на мозъчни артерии и КТ- /МРТ- съдови програми – при I-III степен по Хънт и Хес – задължителна консултация с неврохирург;

- RR, пулс, анамнеза за артериална хипертония, сърдечно заболяване, захарен диабет.

Основните терапевтични процедури включват комбинирани оперативни и консервативни терапевтични подходи (физикални методи и медикаменти), които са насочени към преодоляване на основните причини за лошата прогноза:

рецидив на САК;

развитие на вазоспазъм;

хидроцефалия.

► Пакетът от болнични здравни дейности, които НЗОК заплаща, е задължителен за изпълнение и в обобщен вариант включва следния **диагностично – лечебен алгоритъм за клинични пътеки №200 и №201:**

Специфичното лечение при болните включва комбинирани оперативни и консервативни терапевтични подходи.

- **Оперативното лечение се състои във** ранно или късно клипсиране/емболизиране на аневризмата; лигиране на хранеща артерия; отстраняване на част от черепните кости и нежизнеспособни мозъчни участъци за облекчаване на повишеното вътречерепно налягане.
- **В консервативното (специфично) лечение са** включени освен съблюдаването на съответен режим, така също и необходимите медикаменти (за контрол на артериалното налягане, противооточни, антиконвулсанти, средства за обезболяване, антибиотична профилактика, хиперволемична

хемодилуция чрез аведкватни водно-солеви разтвори, калциеви антагонисти).

Може да се обобщи, че **стойността на клиничните пътеки** (КП 4, КП 200 и КП 201) за лечение на пациент с аневризмална субарахноидна хеморагия включва **основните директни медицински разходи без разходите за скъпоструващите консумативи** (аневризмални клипси и сетове за ендоваскуларна емболизация). Стойността на клиничните пътеки за лечение на пациент с аневризмална субарахноидна хеморагия за 2014 и 2015 години са обобщени в таблици 51 и 52.

Таблица51. Обеми и цени на дейностите в болничната помощ за 2014 година по клинични пътеки №4, №200 и №201 (Извадка от Договор № РД-НС-01-4 от 18 декември 2013 г. за приемане на обеми и цени на медицинската помощ за 2014 г. между Националната здравноосигурителна каса и Българския лекарски съюз)

Код на КП	**Наименование**	**Обеми (брой)**	**Цена на КП (в лв.)**
4	Субарахноиден кръвоизлив	255	1 000
200	Краниотомии, неиндицирани от травма, чрез съвременни технологии (невронавигация, невроендоскопия и интраоперативен ултразвук)	2 100	3 550
201	Краниотомии, неиндицирани от травма, по класически начин	900	2 300

Таблица 52. Обеми и цени на дейностите в болничната помощ за 2015 година по клинични пътеки №4, №200 и №201 (Извадка от Договор № РД-НС-01-2 от 29.12.2014 г. за приемане на обеми и цени на медицинската помощ за 2015 г. между Националната здравноосигурителна каса и Българския лекарски съюз)

Код на КП	**Наименование**	**Обеми (брой)**	**Цени на КП (в лв.)**
4	Субарахноиден кръвоизлив	284	1 000
200	Краниотомии, неиндицирани от травма, чрез съвременни технологии (невронавигация, невроендоскопия и интраоперативен ултразвук)	2 613	3 550
201	Краниотомии, неиндицирани от травма, по класически начин	948	2 300

Може да се обобщи, че стойността на лечение на пациент с аневризмална субарахноидна хеморагия за покриване на **директните медицински разходи без разходите по скъпоструващи консумативи** (аневризмални клипси и сетове за ендоваскуларна емболизация) възлиза на сумата от клиничната пътека за консервативно лечение (КП №4) и сумата от клиничната пътека за хирургично или ендоваскуларно лечение (КП №200). Сумата на така образуваните разходи на здравния сектор (НЗОК) възлиза на 4 550 лева за пациент.

Някои от дехосипитализираните пациенти, които са развили по-късни усложнения поради вида на кръвоизлива или в резултат от хирургичното или ендоваскуларно лечение, биват рехоспитализирани и лекувани често по КП 201. В този случай стойността на директните медицински разходи без разходите по скъпоструващи консумативи възлиза на 6 850 лева. Относителният дял на реемболизациите е приблизително 20 % (11 пациенти от 55 контролни ангиографии; Лилов М., 2011), а относителният дял на реоперациите е 28,3% (26 пациенти от 92; Наков Вл., 2015).

III.4.2.Проучване на нормативните уредби за разходите на НЗОК при заплащане на медицински изделия (аневризмални клипси и сетове за ендоваскуларна емболизация) извън цената на клиничните пътеки в условията на болничната медицинска помощ при лечение на пациенти с аневризмална САХ

От началото на 2013 година НЗОК реимбурсира медицински изделия, включително и скъпоструващите сетове за ендоваскуларна емболизация на аневризми. Тези медицински изделия се заплащат извън цената на клинична пътека 200 и 201 в условията на болничната медицинска помощ при провеждане на определени медицински процедури от МКБ 9КМ. На таблица 53 е отразено приложение 5 от постановление № 5 на МС от 10.01.2013 г. за приемане на обемите и цените на медицинската помощ по чл. 55, ал. 2, т. 2 от Закона за здравното осигуряване за 2013 г.

Таблица 53. Приложение 5 от постановление № 5 на МС от 10.01.2013 г.

Приложение № 5

Обеми и цени на медицинските изделия в болничната медицинска помощ

№ по ред	Название на медицинското изделие	Пределна цена до (в лв.)	Прогнозен годишен обем
1.	сърдечна клапна протеза	3 600	2 559
2.	съдова протеза за гръдна аорта	1 800	322
3.	съдова протеза за коремна аорта и дистални съдове	1 200	1 716
4.	съдов стент	1 200	27 490
5.	ставна протеза за тазобедрена става	1 080	5 570
6.	ставна протеза за колянна става	2 700	1 280
7.	кохлеарен имплантант	33 600	38
8.	постоянен кардиостимулатор	2 400	3 101
9.	комплект с електрод за временна кардиостимулация	150	190
10.	електроди с активна фиксация за имплантиране на пейсмейкър при лица под 18 години	612	3
11.	мозъчна ликводренираща клапна система при лица под 18-годишна възраст	1 800	3
12.	Ресинхронизираща система за стимулация или кардиовертер дефибрилатор	6 000	257
13.	устройство за механично подпомагане на циркулацията (изкуствено сърце)	50 000	5
14.	транскатетърни клапни протези	50 000	20
15.	медицински изделия за ендоваскуларна терапия при заболявания на мозъчни съдове (койлове и др.) · за 50 случая до 10 000 лв. на 1 случай	10 000	50 случая

През 2013 и 2014 година Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) заплаща медицинските изделия за ендоваскуларна терапия при заболявания на мозъчните съдове над прогнозния брой (прогнозния годишен обем) след решение на Надзорния съвет на НЗОК в зависимост от наличните бюджетни средства. През 2014 се разширява спецификацията за провеждане на ендоваскуларни процедури по договаряне (таблица 54).

Таблица 54. Спецификация за провеждане на процедура по договаряне на стойността, до която се заплащат от НЗОК медицинските изделия в условията на болничната медицинска помощ 10.01.2014 г.

Пореден номер от приложение № 5 на ПМС № 5 на МС от 10.01.2013 г.	Група	Тип	№ група технически характеристики	Описание на групите по технически характеристики съгласно становищата на националните консултанти	Прогнозен брой заплащани от НЗОК МИ до:
15	МЕДИЦИНСКИ ИЗДЕЛИЯ ЗА ЕНДОВАСКУЛАРНА ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА МОЗЪЧНИ СЪДОВЕ				48
15.1.	Сет за емболизация на мозъчни аневризми, прилаган в неврохирургията	Включващ 1 бр. микрокатетър, 1 бр. микроводач, 5 бр. платинена спирала	1	С допълнителна система за вторично отделяне на спиралите	До 48 случая след решение на НС на НЗОК
			2	Без допълнителна система за вторично отделяне на спиралите	
15.2.	Сет за емболизация на комплексни мозъчни аневризми, прилаган в неврохирургията	Включващ 2 бр. микрокатетър, 2 бр. микроводач, 6 бр. платинена спирала и 1 бр. от посочените в т. 1, 2 и 3 характеристики	1	Балон за асистиране на койлинга	
			2	Стент за асистиране на койлинга	
			3	Устройство за отклоняване на кръвния поток	

През 2014 и 2015 година скъпоструващите медицински изделия (аневризмални клипси и сетове за ендоваскуларна емболизация на мозъчни аневризми) се заплащат извън цената на клинични пътеки, в условията на болничната медицинска помощ при провеждане на определени медицински процедури отразени по кодове в МКБ 9КМ

(Таблица 55).

Таблица 55. Кодове на медицински процедури по МКБ 9КМ, с които могат да бъдат поставени съответните подгрупи медицински изделия (01.07.2015г.)- извадка. http://www.nhif.bg/web/guest/243

Номенклатура на медицинските изделия, които се заплащат извън цената на клиничните пътеки, включваща клиничните пътеки, по които могат да се отчитат и медицинските процедури по МКБ 9КМ, с които се поставят

КП №	КП име	код на процедура по МКБ 9КМ за поставяне на МИ	Наименование на процедура	Група	Наименование на група	Подгрупа от спецификация	Наименование на подгрупа
200,201	Краниотомии, неиндицирани от травма, чрез съвременни технологиии (невронавигация, невроендоскопия и интраоперативен ултразвук)	39.51	клипсиране на аневризма	15	медицински изделия за неврохирургично лечение на мозъчно-съдови заболявания	15.5	Клипси аниризмални
200	Краниотомии, неиндицирани от травма, чрез съвременни технологиии (невронавигация, невроендоскопия и интраоперативен ултразвук)	39.72	ендоваскуларна корекция или оклузия на съдове на глава и шия	15	медицински изделия за неврохирургично лечение на мозъчно-съдови заболявания	15.1	Сет за емболизация на мозъчни аневризми,
200	Краниотомии, неиндицирани от травма, чрез съвременни технологиии (невронавигация, невроендоскопия и интраоперативен ултразвук)	39.72	ендоваскуларна корекция или оклузия на съдове на глава и шия	15	медицински изделия за неврохирургично лечение на мозъчно-съдови заболявания	15.2	Сет за емболизация на комплексни мозъчни аневризми
200	Краниотомии, неиндицирани от травма, чрез съвременни технологиии (невронавигация, невроендоскопия и интраоперативен ултразвук)	39.79	друга ендоваскуларна корекция на аневризма на други съдове	15	медицински изделия за неврохирургично лечение на мозъчно-съдови заболявания	15.1	Сет за емболизация на мозъчни аневризми,
200	Краниотомии, неиндицирани от травма, чрез съвременни технологиии (невронавигация, невроендоскопия и интраоперативен ултразвук)	39.79	друга ендоваскуларна корекция на аневризма на други съдове	15	медицински изделия за неврохирургично лечение на мозъчно-съдови заболявания	15.2	Сет за емболизация на комплексни мозъчни аневризми

Таблица 56. Списък и стойност на медицинските изделия за група №15 (сетове за ендоваскуларна емболизация и аневризмални клипси), които НЗОК заплаща в условията на болничната медицинска помощ (2015г.)

Приложение 5

Пореден №		Код НЗОК	Наименование на продукта	Стойност, до която НЗОК заплаща в лева	Производител/ Притежател на СЕ сертификат
15			**Медицински изделия за ендоваскуларна терапия при заболявания на мозъчни съдове**		
15	15,1	Подгрупа	Сет за емболизация на мозъчни аневризми, прилаган в неврохирургията: включващ 1 бр. микрокатетър, 1 бр. микроводач, 5 бр. платинена спирали	10 000,00	
15	15,1	Група по технически изисквания	С допълнителна система за вторично отделяне на спиралите		
15	15,2	Подгрупа	Сет за емболизация на комплексни мозъчни аневризми, прилаган в неврохирургията: включващ 2 бр. микрокатетър, 2 бр. микроводач, 6 бр. платинена спирала и 1бр. от посочените в 1, 2 и 3 основни технически характеристики	10 000,00	
15	15,2	Група по технически изисквания	Балон за асистиране на койлинга		
15		Група	**Медицински изделия за неврохирургично лечение на мозъчно-съдови заболявания**		
15	15,2	Подгрупа	Сет за емболизация на комплексни мозъчни аневризми, прилаган в неврохирургията: включващ 2 бр. микрокатетър, 2 бр. микроводач, 6 бр. платинена спирала и 1 бр. от посочените в 1, 2 и 3 основни технически характеристики	10 000,00	Balt Extrusion S.A.S/ Embo Flussigkeiten AG/Balton EV3/ Covidien Stryker Neurovascular EV3/ Covidien MicroVention
15	15,2	Група по технически изисквания	Стент за асистиране на койлинга		
15		Група	**Медицински изделия за неврохирургично лечение на мозъчно-съдови заболявания**		
15	15,2	Подгрупа	Сет за емболизация на комплексни мозъчни аневризми, прилаган в неврохирургията: включващ 2 бр. микрокатетър, 2 бр. микроводач, 6 бр. платинена спирала и 1 бр. от посочените в 1, 2 и 3 основни технически характеристики	10 000,00	
15	15,2	Група по технически изисквания	Устройство за отклоняване на кръвния поток		
15		Група	**Медицински изделия за неврохирургично лечение на мозъчно-съдови заболявания**		
15	15,5	Подгрупа	Клипси аниризмални	1 596,00	Aesculap AG Peter Lazic GmbH
15	15,5	Техническа характеристика	Титаниеви аниризмални клипси на Яшъргил		

На таблица 56 са представени в обобщен вид медицинските изделия за неврохирургично и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми, както и стойността, която НЗОК заплаща в лева. Поради значителия брой на видовете катетри и сетове за ендоваскуларна емболизация в група № 15 от списъка на медицинските изделия, за които НЗОК заплаща, търговските наименования не са включени, но са представени в пълен вид в приложение № 5

Видно е, че цената на ендоваскуларните консумативи превишава в пъти тази на неврохирургичните – 10 000,00 лева за ендоваскуларните сетове за емболизация спрямо 1 596,00 лева за аневризмалните клипси.

Цената на клиничните пътеки за лечение на пациент с аневризмална субарахноидна хеморагия, стойността на медицинските изделия (аневризмални клипси и ендоваскуларни сетове за емболизация), които се заплащат извън цената на клиничната пътека, но в условията на болничната медицинска помощ, както и резултатите от публикуваните проучвания и собственото проучване върху лечението на пациенти с аневризмална САХ, могат да се използват при образуване на разходите за следните показатели, които отразяват **директните медицински разходи**:

- продължителност на хоспитализацията;
- времетраене на интервенцията;
- разходи за хирургични и ендоваскуларни консумативи за еднократна употреба (клипси, микрокатетри, спирали и стентове);
- разходи за лечение на усложненията;
- разходи за образни изследвания (ангиограми, КТ и МРТ и др.);
- разходи за лабораторни изследвания (кръвна картина, кръвно-газов анализ, бактериология, урина, ликворология);
- разходи за електрофизиологични изследвания (електрокардиограма, електро-енцефалограма);
- разходи за предписаните медикаменти (антибиотици, аналгетици, антикоагуланти, антиепилептични, съдоразширяващи, и невропротективни средства).

Таблица 57. Произход на разходите (инклузионни показатели)

Ендоваскуларно лечение	Хирургично лечение
Болничен престой в дни	Болничен престой в дни
Продължителност на интервенцията	Продължителност на операцията
Образни изследвания	Образни изследвания
Лабораторни изследвания	Лабораторни изследвания
Електрофизиологични изследвания	Електрофизиологични изследвания
Продължителност на емболизационната интервенция	Продължителност на операцията
Медикаменти: антибиотици; тромболитици; антикоагуланти; калциеви антагонисти; аналгетици	Медикаменти: антибиотици; антикоагуланти; калциеви антагонисти; аналгетици
Консумативи: катетри; метални спирали; водачи; балони, стентове	Консумативи: сутури; метални клипси; дренажи

Като се вземе впредвид така извършеното проучване върху стойността на клиничните пътеки и медицинските изделия за лечение на пациенти с аневризмална субарахноидна хеморагия могат да се измерят с приблизителна точност разходите за хирургичното и ендоваскуларното лечение на пациент с аневризмална субарахноидна хеморагия (таблица 58 и 59).

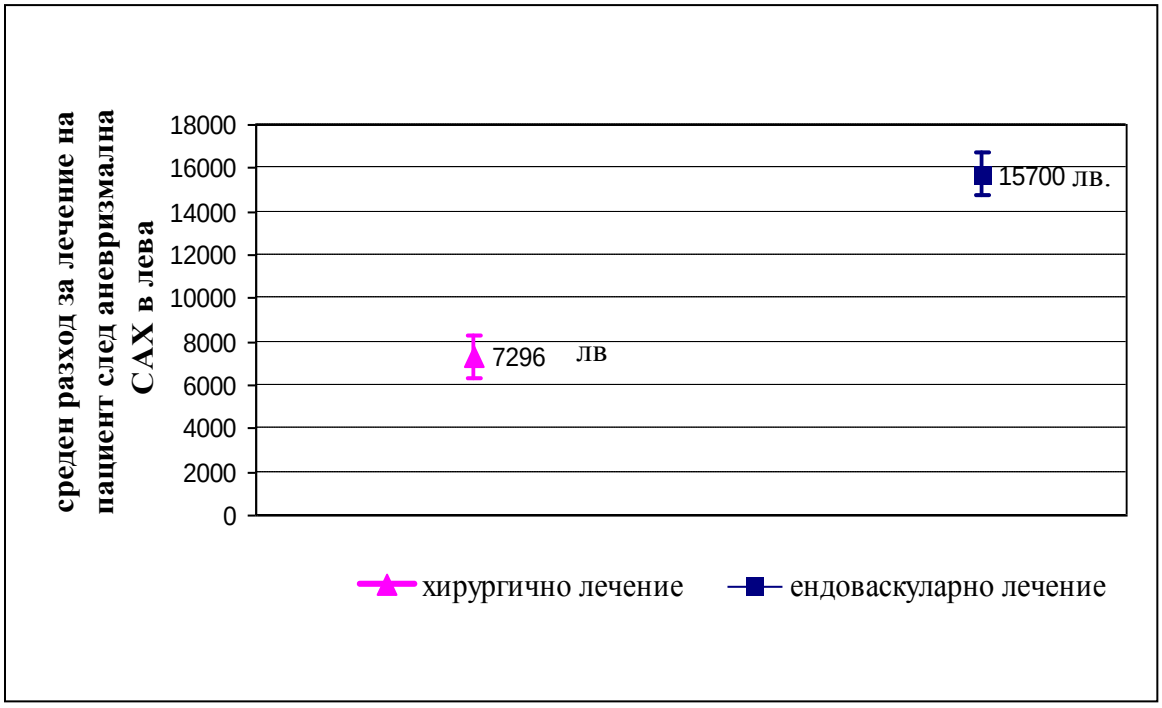
Таблица 58. Разход на пациент за лечение след аневризмална субарахноидна хеморагия (Pearson Chi-Square =71,465; ρ - value χ^2<0,0001)

Категория	Стойност на Хирургичното лечение в лева	Стойност на Ендоваскуларното лечение в лева
Еднократна хоспитализация за изолиране на мозъчна аневризма	**6 146**	**14 550**
Първична хоспитализация и рехоспитализация, налагаща повторна интервенция	**8 446**	**16 850**

Таблица 59. Дискриптивна статистика на разходите за хирургично и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми

	Хирургична група	Ендоваскуларна група
Sample size	2	2
Arithmetic mean	7296	15700
95% CI for the mean	5042,04 to 9549,96	13446,04 to 17953,96
Standard deviation	1626,345	1626,345
Standard error of the mean	1150	1150

Налице е статистически значима разлика в стойността на хирургичното и ендоваскуларното лечение на аневризмалната субарахноидна хеморагия (Pearson Chi-Square =71,465; ρ - value χ^2<0,0001). Така образуваните разходи могат да се използват за сформиране на среден разход за лечение на пациент след аневризмална субарахноидна хеморагия (фигура 25)



Фигура 25. Среден разход на пациент с аневризмална САХ за хирургично и ендоваскуларно лечение в лева.

III.4.3. Болничен престой и продължителност на интервенцията

Проучванията в страната показват средна продължителност на болничния престой между 5,9 и 10 дни (средно 7,95 дни) при ендоваскуларно лечение (Алиоски Н.,

Бъчваров Ч.) и 16,1 дни при хирургично лечение на мозъчна аневризма (хирургична серия на пациенти от УМБАЛ Софиямед). Продължителността на интервенцията е между 2 часа и 40 мин. за ендоваскуларната емболизация (Бъчваров Ч.,2014) и 5 часа 10 мин. за неврохирургичната операция (хирургична серия на пациенти от УМБАЛ Софиямед, 2016). Данните са обобщени в таблица 60.

Таблица 60. Средна продължителност на болничния престой и средна продължителност на интервенцията

	Хирургично лечение	**Ендоваскуларно лечение**	**p-value ANOVA**
Болничен престой (в дни)	16,1 дни	7,95 дни	P=0,000463 P<0.05
Средна продължителност на интервенцията (в часове)	5 ч. и 10 мин	2 ч. и 40 мин.	-

III.5. ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСКИ АНАЛИЗ

III.5.1. Анализ „Разходи- ефективност”

Анализът „разходи-ефективност” е използван за изготвяне на икономическа оценка, при която са изследавни и разходите, и резултатите от двете алтернативни терапии за мозъчни аневризми (хирургична и ендоваскуларна).

III.5.1.1. Избор на мярка за резултатност (ефективност)

Основната цел е свързана с влиянието на вида на терапевтичното поведение (хирургично и ендоваскуларно) върху изхода, оценен по GOS:

GR- good recovery (добро възстановяване) - GOS 5;

MD - moderately disabled (умерена инвалидност) - GOS 4;

SD - severely disabled (тежка инвалидност) - GOS 3;

VS - vegetative state (вегетативен статус) - GOS 2;

D - death (смърт) - GOS 1;

За да оценим влиянието на вида на терапевтичното поведение за изолиране на мозъчни аневризми върху изхода, чрез изчисляване на относителния и атрибутивния риск, събраната информация обобщихме в таблица 61 . Използвали сме по две авторски серии за хирургичното и две авторски серии за ендоваскуларното лечение, които са възприели в поведението си и ранното изолиране на мозъчната аневризма след аневризмална САХ.

Таблица 61. Обобщение на данните от изхода на пациенти, лекувани хирургично или ендиваскуларно за мозъчни аневризми според наличните научни съобщения за изхода след хирургично и ендоваскуларно лечение за България.

Терапевтично поведение	**Добро възстановяване, умерен дефицит и инвалидност (GOS 3,4 и 5)**	**Смърт и вегетативен статус (GOS 1, 2)**
Хирургично лечение		
Габровски Ст, 2000	**90,4%**	**9,6%**
Наков Вл, 2015	**83,6%**	**16,4%**
	87%	**13%**
Ендоваскуларно лечение		
Алиоски Н., 2013	**98%**	**2%**
Лилов М., 2011	**96,65%**	**3,35%**
	97,33%	**2,67%**
p-value ANOVA	**0,0966**	

Липсва статистически значима разлика при сравняване на данните между двете терапевтични алтернативи за съответен клиничен изход (p-value ANOVA=0,0966; p>0,05). Налице е статистически значима разлика при съпоставяне на процентните данни на двата клнични изхода (добро възстановяване спрямо смърт и вегетативен статус) за двете терапевтични алтернативи (p-value Fisher exact test = 0,01659; p<0.05).

Изчисленият относителен риск (ОР) е 1,1187 (95% CI от 1.0302 до 1.2149). Относителният риск е по-голям от 1 (ОР>1), което означава, че благоприятният изход по GOS се наблюдава значително по-често след ендоваскуларно лечение. Доверителният интервал е от 1.0302 до 1.2149 (1.0302 < ОР <1.2149). Т –тестът показва p-value one tail = 0,1031 (p>0.05) и p-value two tail = 0,2062 (p>0.05). Липсва статистически значима разлика и от данните на ANOVA -анализът (p-value = 0,09664; p> 0.05). Разликата е статистически значима от Fisher exact test (p-value =0,01659; p<0.05).

$$OP = \frac{97{,}33/100}{87/100} = 1{,}1187$$

Relative risk	1,1187
95% CI	1.0302 to 1.2149
Absolute risk reduction	-0,1033
95% CI	-0,1851 to -0,0287

Данните показват, че приблизително 2,67% от пациентите провели ендоваскуларно лечение за аневризмална САХ се починали или са останали във вегетативно състояние, в сравнение с 13% от оперираните. Това прави разлика в абсолютния атрибутивен риск (АР) от порядъка на: -0,1033(95% CI от - 0,1851 до -0,0287).

$$AP = 2{,}67/100 - 13/100 = -0{,}1033$$

Рискът от смърт и вегетативно състояние (абсолютен риск на редукция) след ендоваскуларно лечение на аневризмалната САХ е 10,33% по – малък в сравнение с хирургичното лечение. Доверителният интервал е от - 0,1851 до -0,0287 (- 0,1851 <

AP <-0,0287). Разликата е статистически значима (p-value Fisher exact test=0,01659; p<0.05).

Инкременталните разходи за единица ефективност (ICER) на базата на абсолютния атрибутивен риск са представени както следва:

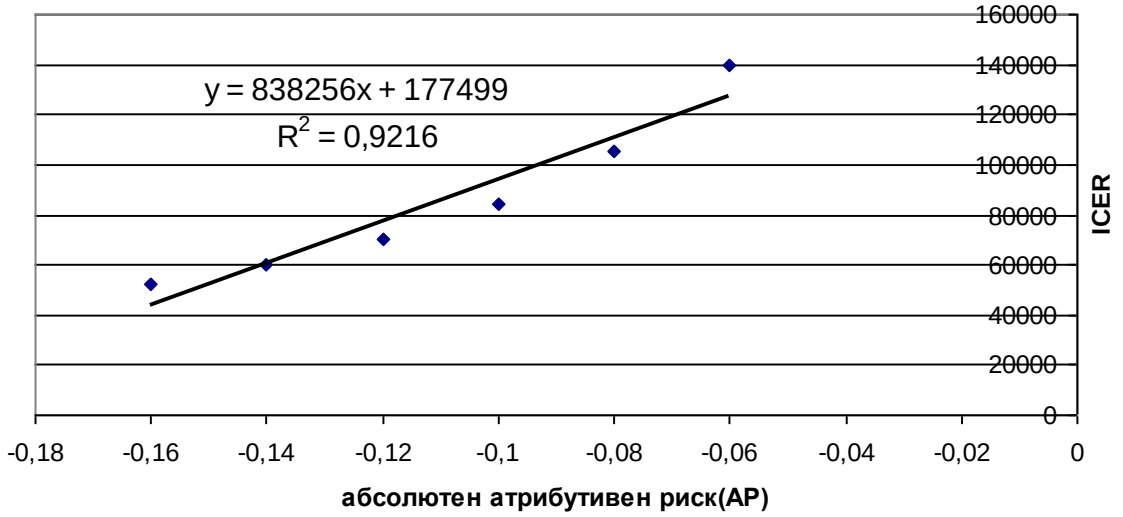
$$ICER = \frac{7\ 296 - 15\ 700}{-\ 0.1033} = 81\ 355{,}28$$

Това означава, че за да се избегне всяка допълнителна смърт или инвалидност трябва да бъдат похарчени допълнително 81 355,28 лева.

III.5.1.2. Анализ на чувствителността

III.5.1.2.1. Унивариантен анализ в зависимост от промяната в абсолютния риск на редукция на смъртността от двете интервенции (хирургична и ендоваскуларна).

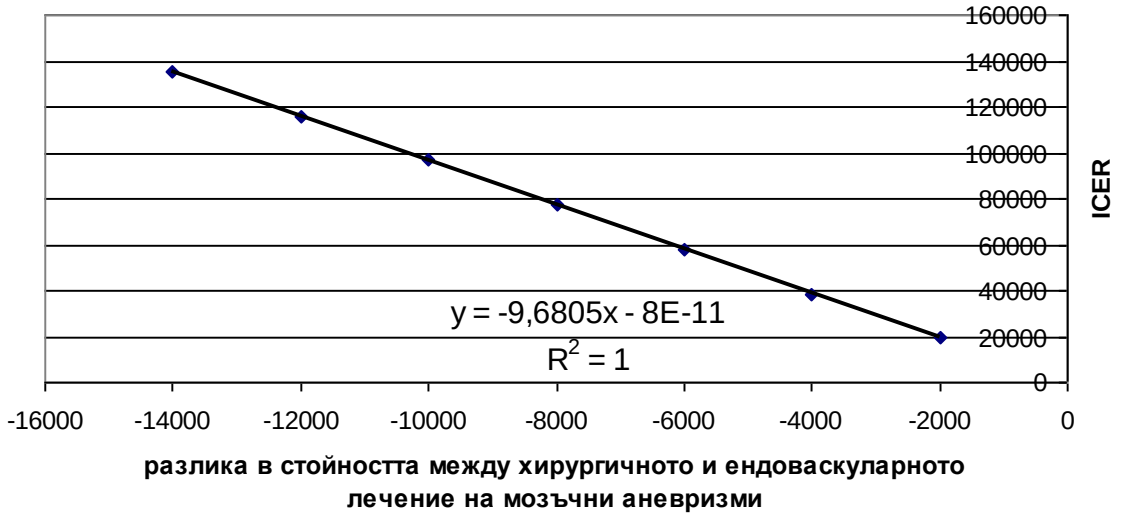
В случай, че абсолютният риск е по-малък или по-голям от изчисления (-0.1033) с вариране от -0.06 до -0.16, стойността на инкременталните разходи за единица ефективност варира от 52 525 до 140 066.7 лева (95% CI от 51 004,54 до 119 576,7 лева) – фигура 26.



Фигура 26. Зависимост на инкременталното отношение „разходи-ефективност" от промяна в абсолютния атрибутивен риск.

III.5.1.2.2. Унивариантен анализ в зависимост от разликата в разходите на двете интервенции (хирургична и ендоваскуларна).

На фигура 27 е отразен графично унивариантен анализ на инкременталните разходи за единица получена ефективност при вариране на разликата в разходите между хирургичното и ендоваскуларното лечение на мозъчните аневризми по абсолютна стойност от 2 000 до 14 000 лева.



Фигура 27. Зависимост на инкременталното отношение „разходи-ефективност" от разликата в разходите на двете интервенции (хирургична и ендоваскуларна)

Стойността на ICER при този тип унивариантен анализ показва линейна зависимост. Инкременталните разходи за единица получена ефективност нарастват от 19 361,08 до 135 527.6 с нарастване на разликата в разходите между хирургичното и ендоваскуларното лечение на мозъчните аневризми (95% CI от 38 762,92 до 116 125,8 лева).

III.5.2. Анализ „Разходи- полезност"

Необходимостта от извършване на анализ „разходи- полезност" в настоящото проучване произтича от няколко насоки, отнасящи се до предходните собствени проучвания:

- Ефективността от ендоваскуларното и хирургично лечение на мозъчни аневризми оказва влияние върху смъртността и инвалидността, но не отразява качеството на преживяемостта след съответните терапии;

- Анализът „разходи- ефективност” сочи, че новата ендоваскуларната терапия за лечение на мозъчни аневризми е по-ефективна, но по-скъпа в сравнение с хирургичното лечение.

III.5.2.1.Измерване на здравния статус

За измерване на здравния статус и получаване на информация за здравно обусловеното качество на живот бяха взаимствани данни от мащабно кохортно проучване сравняващо общата популация и кохортни извадки след лечение на аневризмална субарахноидна хеморагия по следните показатели: смъртност, очакваната преживяемост след аневризмална САХ, здравно обусловеното качество на живот (EuroQol–5 D -Приложение 2), QALE (quality-adjusted life expectancy); QALY (quality-adjusted life years) (334). Данните са представени в приложение 6.

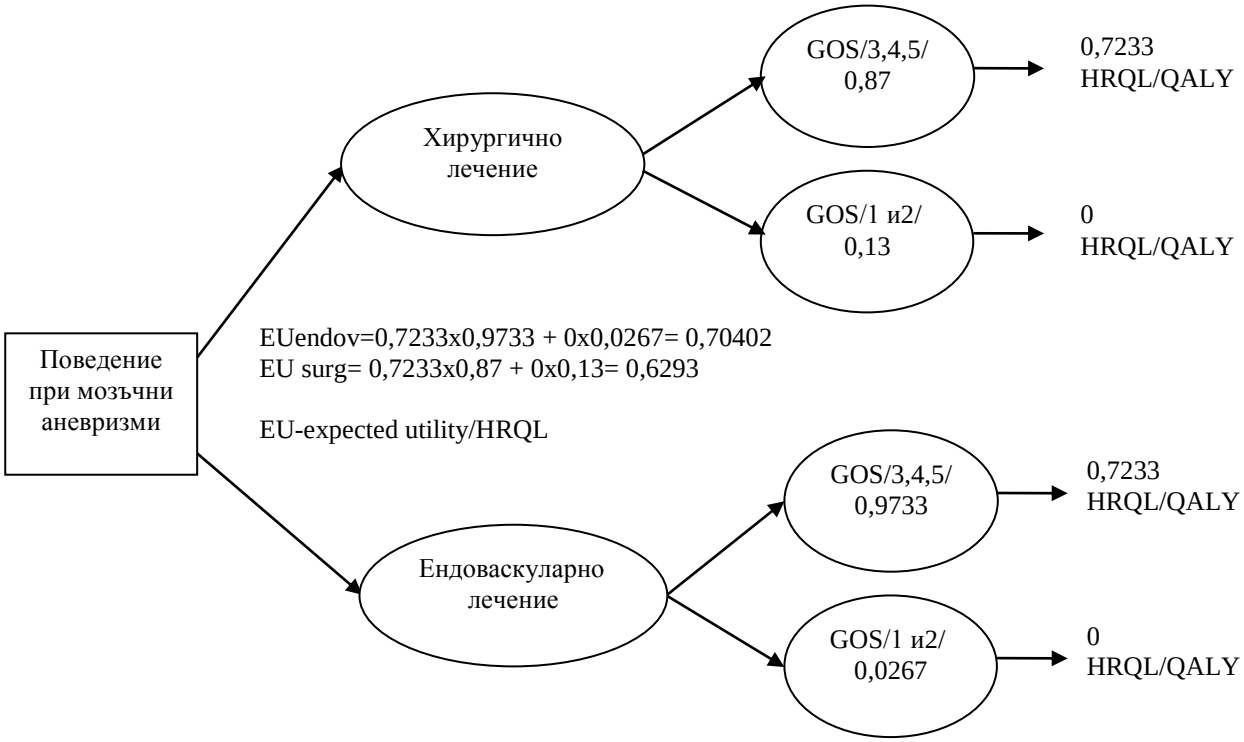
На таблица 62 е представено здравно обусловеното качество на живот при мъже и жени за общата популация и за кохортна извадка след аневризмална субарахноидна хеморагия във възрастта между 40 години и 60 години, съответстваща на възрастовия пик на заболяването.

Таблица 62. Здравно обусловено качество на живот при мъже и жени за общата популация и за кохортна извадка след аневризмална САХ.

пол	**Обща популация HRQL*- EQ5L/ QALY/**			
	40 – 49 години	**50 – 59 години**	**60 - 69 години**	**Общо**
мъже	0,875	0,81	0,78	0,82833
жени	0,88	0,83	0,795	
пол	**Кохортна извадка след аневризмална САХ HRQL*- EQ5L/ QALY/**			
	40 – 49 години	**50 – 59 години**	**60 – 69 години**	**Общо**
мъже	0,72	0,76	0,74	0,72333
жени	0,69	0,71	0,72	

***HRQL –** Health related quality of life (здравно обусловено качество на живот)

Здравно обусловеното качество на живот (HRQL-EuroQol5D) след аневризмална САХ възлиза на 0,72333. Този показател може да се използва, за да се пресметне разликата в здравно обусловеното качесво на живот след хирургично и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми. За определяне на здравното тегло въз основа на данните от клиничния изход (таблица 61) беше построен схематичен модел **„дърво на решенията“**, който включва вероятностите за даден клиничен изход след хирургично и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми при определяне на очакваното здравно обусловено качество на живот след хирургично и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми (фигура 28).



Фигура 28. Модел **„дърво на решенията“**, при определяне на очакваното здравно обусловено качество на живот след хирургично и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми за България (EU - expected utility/HRQL)

Измерването на годините живот съобразени с качеството на живот (QALY) за период една година въз основа на здравното тегло (HRQL), определено чрез Модел „дърво на решенията“ е както следва:

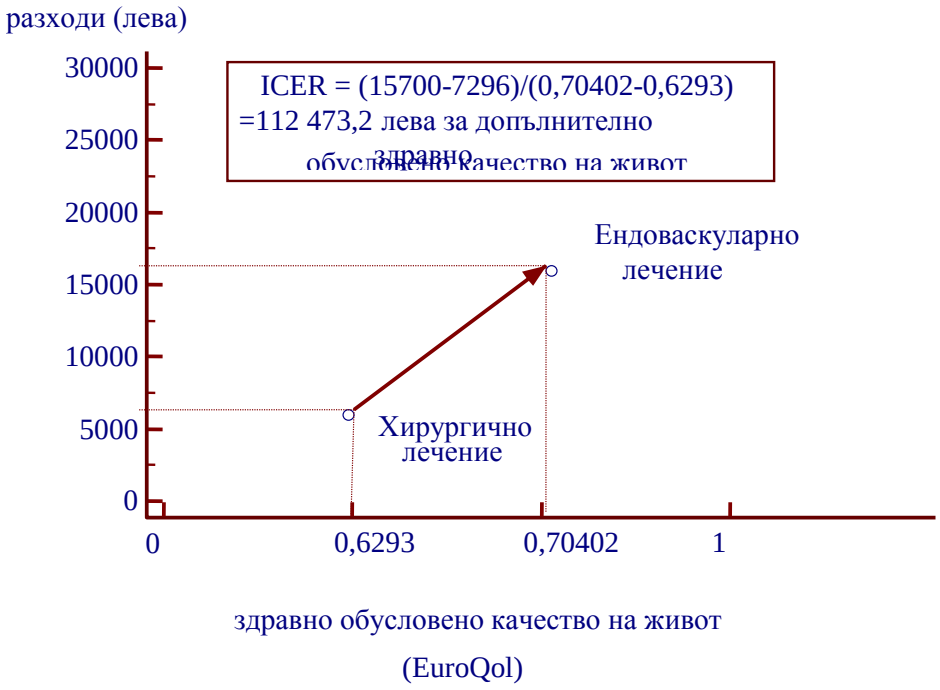
За хирургичното лечение:

QALY = здравното тегло HRQL/EuroQol (0,6293) x 1 година = 0.6293

За ендоваскуларното лечение:

QALY = здравното тегло HRQL/EuroQol (0,70402) x 1 година = 0.70402

На фигура 29 е представено инкременталното отношение разходи полезност в зависимост от ползата, отчетена чрез разликата в здравните тегла при двете алтернативни терапии (хирургична и ендоваскуларна), оценени с HRQL/EuroQol –5 D система за измерване на здраво обусловеното качество на живот, което съответства на една година живот съобразена с качеството на живот (ΔQALY).



Фигура 29. Инкрементално отношение разходи – полезност /incremental cost-utility ratio/ въз основа на разликата в здравите тегла (ΔQALY) при двете алтернативни терапии (хирургична и ендоваскуларна).

III.5.2.2. Анализ на чувствителността

Проведен е двувариантен анализ на чувствителността за определяне стойността на инкременталното отношение (ICER) в зависимост от промяната на два фактора.

Първият фактор е свързан с разликата в стойността на ендоваскуларното и хирургично лечение на мозъчните аневризми (Δ С). Инкременталните разходи показват по-ниска стойност при по-малка разлика между разходите за двете алтернативни терапии.

Като ***втори фактор*** е използвана стойността на разликата в годините живот, съобразени с качеството на живот (Δ QALY) между ендоваскуларната и хирургичната

групи. По-малките стойности на тази абсолютна разлика съответстват на по-високи инкрементални разходи

На таблица 63 е отразен двувариантния анализ на чувствителността на инкременталното отношение разходи-полезност при вариране на разликата в стойността на ендоваскуларното и хирургично лечение на мозъчните аневризми от 2 000 до 16 000 лева и при вариране на разликата в годините живот, съобразени с качеството на живот от 0.03 до 0.14.

Таблица 63. Двувариантен анализ на чувствителността на инкременталното отношение разходи – полезност (в зависимост от разликата в разходите (ΔC) и годините живот, съобразно качеството на живот (Δ QALY) след ендоваскуларно и хирургично лечение на мозъчни аневризми)§

Δ QALY за ендоваскуларното и хирургично лечение	**Разлика в стойността на ендоваскуларното и хирургичното лечение на мозъчни аневризми в лева (Δ C)**							
	112473,2	2000	4000	8000	10000	12000	14000	16000
	0,03	66666,67	133333,3	266666,7	333333,3	400000	466666,7	533333,3
	0,04	50000	100000	200000	250000	300000	350000	400000
	0,05	40000	80000	160000	200000	240000	280000	320000
	0,06	33333,33	66666,67	133333,3	166666,7	200000	233333,3	266666,7
	0,07	28571,43	57142,86	114285,7	142857,1	171428,6	200000	228571,4
	0,08	25000	50000	100000	125000	150000	175000	200000
	0,09	22222,22	44444,44	88888,89	111111,1	133333,3	155555,6	177777,8
	0,1	20000	40000	80000	100000	120000	140000	160000
	0,11	18181,82	36363,64	72727,27	90909,09	109090,9	127272,7	145454,5
	0,12	16666,67	33333,33	66666,67	83333,33	100000	116666,7	133333,3
	0,13	15384,62	30769,23	61538,46	76923,08	92307,69	107692,3	123076,9
	0,14	14285,71	28571,43	57142,86	71428,57	85714,29	100000	114285,7

III.5.3. Дисконтиране на разходите и ползите

На таблици 64 и 65 са представени в обобщен вариант разходите и ползите преди и след извършване на дисконтиране. Като годишен процент за дисконтиране на разходите и ползите се прие 3,5% според препоръките на NICE (National Institute for Healyh and Care Excellence;www.**nice**dsu.org.uk/**NICE**-Methods-Guide-updates(1985333)).

Дисконтирането на разходите се извърши за двугодишен период, а на ползите – за едногодишен период.

Таблица 64. Разходи и ползи преди дисконтиране

Вид терапевтично поведение	Разходи; C (лв)	ΔC(лв)	Ефективност; E(QALY)	ΔE(QALY)	ICERΔC/ΔE (лв/QALY)
Хирургично лечение	7 296	8 404	0,6293	0,07472	112 473,2
Ендоваскуларно лечение	15 700		0,70402		

Таблица 65. Разходи и ползи след дисконтиране (дисконтов фактор 3,5%/година)

Вид терапевтично поведение	Разходи; C (лв)	ΔC(лв)	Ефективност; E(QALY)	ΔE(QALY)	ICERΔC/ΔE (лв/QALY)
Хирургично лечение	7 815,65	9 002,57	0,6513	0,0773	116 409,8
Ендоваскуларно лечение	16 818,23		0,7286		

IV. ОБСЪЖДАНЕ (ДИСКУСИЯ)

5.1. Увод

Аневризмалната спонтанна субарахноидна хеморагия (ССАХ) е мозъчно съдово заболяване, което се нарежда сред водещите причини за инвалидност и морталитет при сравнително млади хора в работоспособна възраст, с проява на първия инцидент средно на 55 години. Спонтанният субарахноиден мозъчен кръвоизлив се дължи в 80% от случаите на руптура на мозъчна аневризма. Аневризмалната субарахноидна хеморагия се асоциира с висок морбидитет и морталитет. Нетретираните руптурирали мозъчни аневризми са с подчертано висок риск от повторно кървене, свързан с още по-висока инвалидност и фатален изход. Поради това лечението на руптурираните мозъчни аневризми е задължително. Епидемиологията и ефективността от различните терапевтични процедури след аневризмална субарахноидна хеморагия са обект на значителен брой литературни съобщения, които представят съответните демографски характеристики, рискови фактори и възможностите на съществуващите до момента терапевтични алтернативи. Аневризмалната субарахноидна хеморагия от друга страна се свързва със значителни разходи на здравни ресурси, които са основа за изготвянето на здравноикономически оценки. Подобни здравно-икономически оценки и анализи са от значение при проучване влиянието на заболяването върху годишния здравен бюджет.

Лечението на мозъчните аневризми включва: микрохирургично клипсиране, емболизация с метални спирали, поставяне на стентове, стент-асистирано въвеждане на спирали и течни емболизиращи субстанции. Правилният терапевтичен подход значително редуцира морбидитета и морталитета от аневризмалния субарахноиден кръвоизлив. Съществуват проучвания сравняващи ефективността и разходите на основните терапевтичнни методи на лечение при аневризмална субарахноидна хеморагия: хирургични и ендоваскуларни**. Ендоваскуларното лечение на мозъчните аневризми е сравнително нова терапевтична алтернатива и налага провеждане на проучвания за определяне на ефективността (постигнатия здравен резултат спрямо поставената цел) и ефикасността (постигнатия резултат спрямо вложените разходи).** Различни аспекти на този нов вид лечение на мозъчните аневризми се изследват и оценяват. Сред тях най-съществени са разходите за ендоваскуларно лечение на мозъчните аневризми. Подобен вид проучвания са особено подходящи за

условията на развиваща се страна като България с цел да се отговори на въпроса дали разходите за този вид терапевтични процедури са оправдани.

Началният опит от ендоваскуларните емболизационни процедури е бил свързан с висок морбидитет и морталитет. Основната причина за това е подборът на пациенти. Постепенно с разширяване на индикациите за прилагане на емболизационните процедури и подобрението на техниките за емболизация резултатите започват да се очертават като добри по отношение на клиничния изход, като морбидитета и морталитета по литературни данни е съответно под 9.1% и 7.8%.

Все повече се приема мнението, че съществуват аневризми, които са по-подходящи за емболизация и такива, които не могат да бъдат обект на тази интервенция. Това е и причината, поради която ISAT (INTERNATIONAL SUBARACHNOID ANEURYSM TRIAL(2002) включва само 22% от всички 9 559, които да бъдат рандомизирани за сравнителна оценка на ендоваскуларното лечение и хирургичите, познати до момента техники (coiling vs. clipping). В така проследената група пациенти руптурираните аневризми са били еднакво подходящи за хирургично клипсиране и за ендоваскуларно емболизиране. При тази подгрупа пациенти авторите намират по-добър изход при третираните с ендоваскуларно лечение. Възможността за риск от повторен кръвоизлив (ре-блийдинг) обаче е бил по-висок при пациентите лекувани с ендоваскуларна емболизация. На контролните ангиографски проследявания аневризмите лекувани с хирургично клипсиране са показали по-висока степен на пълно изолиране от мозъчното кръвообращение в сравнение с емболизираните аневризми.

На база на достъпните наблюдения пациентите с аневризмална САХ, голям мозъчен кръвоизлив и в тежко клинично състояние имат неблагоприятна прогноза. Някои автори обаче приемат, че ранната хирургия с премахване на хематома и клипсиране на аневризмата, може да спаси част от пациентите в подобно критично състояние.

5.2 Сравнителен анализ на проучвания върху хирургичното и ендоваскуларно лечение на пациенти с мозъчни аневризми в България.

Проучени и анализирани бяха следните показатели: пол, възраст, размер и разположение на аневризмите, клиничен стадий (Hunt&Hess), клиничен изход (Glasgow Outcome Scale) смъртност, степен на аневризмална облитерация, постоперативни/постинтервенционални усложнения.

► Особености на демографското разпределение:

Възрастовия пик е между 5 до 10 години по-голям при ендоваскуларно лекуваните пациенти (p-value ANOVA = 0,0326; p<0,05). В хирургичните серии от пациенти възрастовият пик се движи от порядъка на 43,7 - 45,7 години, докато в ендоваскуларните серии възрастовият пик е между 50,7 – 52,2 години. **Ендоваскуларното лечение е било предпочитано като по-малко инвазивно в сравненине с хирургичното при пациенти в по-напреднала възраст.** Причините за това най-вероятно са свързани с факта, че по-възрастните пациенти са с повече придружаващи заболявания и в по-увредено клинично състояние в сравнение с по-младата група.

Както сред хирургичните така и сред ендоваскуларните серии от пациенти, лекувани за мозъчни аневризми **преобладава женския пол.** Този факт се свързва с по-високата заболеваемост на жените от мозъчна аневризмална патология

► Характеристиката на аневризмите в хирургичните и ендоваскуларни серии от пациенти показа:

Относителният дял на емболизираните аневризми в задна мозъчна циркулация (Вертебро-базиларна система) превишава този на оперираните. Разликата е статистически значима (p-value=0,00772; p<0,05; Fisher exact test). **Ендоваскуларното лечение на аневризми в задна мозъчна циркулация е било предпочитано пред хирургичното.**

В ендоваскуларните серии процентът на големите аневризми (11-25мм) е по-висок в сравнение с хирургичните (19%vs30,2%). Разликата е статистически значима (p-value=0,02837; p<0,05; ANOVA).

► Клинико-диагностични наблюдения:

Както в хирургичните така и в ендоваскуларните серии преобладава делът на пациенти, при които клиничната изява е аневризмална САХ. Делът на пациенти с клинична изява различна от аневризмална САХ и инцидентно открити аневризми е относително по-малък**. Относителният дял на руптурираните аневризми (88,6%-90,2%), превишава този на неруптурираните (9,8%-11,4%).**

За оценка на клиничното състояние е бил предпочетен предоперативният/ прединтервенционален стадий по Hunt&Hess. Липсва статистически значима разлика между хирургично и ендоваскуларно лекуваните пациенти по отношение на разпределението им според тежестта на предоперативния/ прединтервенционалния стадий по Hunt&Hess (p-value ANOVA= 0,3227; p>0,05) и оценката по Fisher (-value ANOVA=0,4428; p>0,05).

► Сравнителен анализ върху изхода и ефективността от неврохирургичното и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми:

Ранната смъртност е по-ниска след ендоваскуларно лечение (2%;3,35%; 5,9%) в сравнение с хирургично лечение на мозъчни аневризми (6,18%; 9,6%; 14,1%). Процентната разлика не може да се приеме като статистически значима (Fisher exact test p- value=0,199; p>0,05; p- value ANOVA= 0,06736; p>0,05), но разликата по брой случаи е статистически значима (Fisher exact test p- value=0,0110; p<0,05).

Неблагоприятният **клиничен изход** (GOS1 и 2) **в ендоваскуларните серии от пациенти е наблюдаван по-рядко в сравнение с хирургичните**. Благоприятният клиничен изход дава предимство на ендоваскуларното лечение пред хирургичното. Липсва статистически значима разлика при сравняване на данните между двете терапевтични алтернативи за съответен клиничен изход (p-value ANOVA=0,0966; p>0,05). Налице е статистически значима разлика при съпоставяне на процентните данни на двата клнични изхода (добро възстановяване спрямо смърт и вегетативен статус) за двете терапевтични алтернативи (p-value Fisher exact test = 0,0165; p<0.05).

Степента на аневризмална оклузия, оценена с постоперативни/ постинтервенционални ангиографски изследвания дава **предимство на неврохирургичното лечение пред ендоваскуларната емболизация.** Разликата обаче не е статистически значима (p-value ANOVA=0,9434; p>0,05).

Процентът на усложненията е два до три пъти по – висок в хирургичните серии от пациенти в сравнение с ендоваскуларните. Разликата е статистически значима (p- value ANOVA= 0,0229; p<0,05).

5.3 Собствено наблюдение върху пациенти с мозъчни аневризми.

Ретроспективно се анализираха пациенти с мозъчни аневризми, оперирани в УМБАЛ „Софиямед”за периода януари 2013 – май 2016 година:

► Етиология и демографска характеристика на пациентите:

Възрастовият пик за мъжете е между 40-50 години, докато този при жените се задържа до 60 години – с десет години повече.

Липсва статистически значима разлика в средната възраст на пациентите с руптурирали мозъчни аневризми (55,2 години) и тези с клинична изява различна от аневризмална САХ и неруптурирали мозъчни аневризми (56,1 години). **Съотношението жени:мъже при пациентите с неруптурирали мозъчни аневризми (2,33:1) е по-високо в сравнение със съотношението жени:мъже при пациентите с руптурирали мозъчни аневризми (1,44:1).**

Наред с общоизвестните етиологични фактори наблюдавахме **сформиране на "de novo" аневризма петнадесет години след лигатура на вътрешна сънна артерия** при един пациент и четири години след пълна тромбоза и оклузия на вътрешна сънна артерия при друг. Подобно **несиметрично разпределение на системното налягане във Велизиевия кръг с увеличение в контралатералната на оклузията страна е най-вероятната причина за сформиране на аневризма,** която клинично протече с кръвоизлив в единия от случаите. Като патогенечина връзка предположихме, че **настъпилата руптура на мозъчна аневризма в хода на развиващ се остър панкреатит може да се дължи на високото серумно ниво на протеолитични ензими**.

► Клинико-диагностични наблюдения:

Резултатите показаха изключително **висока статистическа зависимост между изхода (GOS) и предоперативната оценка по Hunt&Hess (p-value χ^2= 0.00186; p<0.05)** и малко по-слабо изразена такава между изхода (GOS) и оценката по Hunt&Hess (p-value χ^2=0.0172; p>0.05) при постъпването.

По-високата степен по Fisher се свързва с по-неблягоприятен изход (GOS), като зависимостта е статистически значима (p-value χ^2 = 0.01689; p<0.05).

Не се установи статистически значима разлика в средния размер и локализацията на руптурираните и неруптурираните аневризми в предна и задна мозъчна циркулация. **Неруптурираните аневризми са с преобладаващи размери под 10 мм и над 25 мм.** Причината за подобно разпределение на аневризмите без руптура в два пика по отношение на размера се дължи най-вероятно на факта, че в групата на малките аневризми попадат инцидентно откритите аневризми в рамките на множествената аневризмална патология, а в групата на големите неруптурирали аневризми попадат аневризмите с клинична изява различна от аневризмална САХ (исхемичен инсулт, епилепсия, лезия на черепно-мозъчни нерви).

► Изход и ефективност на неврохирургичното лечение за изолиране на мозъчни аневризми:

Благоприятен изход при пациенти в първи и втори стадий по Hunt&Hess е наблюдаван в 100% от случаите.

Пациентите в по-неблагоприятен 3, 4 и 5 стадий по Hunt&Hess са имали 58.1% благоприятен изход. Агресивното поведение при тежките предоперативни степени по Hunt&Hess е препоръчително. **Пациентите в неблагоприятен стадий по Hunt&Hess имат реален шанс за пълно възстановяване и не бива да бъдат отлагани за**

хирургично лечение или друг вид интервенция (ендоваскуларна) за изолиране на руптурираната аневризма.

Смъртността и неблагоприятния изход са статистически значимо по-ниски при пациентите оперирани до 14-тия ден от аневризмалната САХ (p-value χ^2 = 0.02063; p<0.05).

Проучен беше **клиничният изход след аневризмална хирургия при 61 пациенти с аневризмална САХ и при 10 пациенти с клинична изява различна от субарахноидна хеморагия** (мозъчен инсулт, епилепсия, лезия на черепно-мозъчни нерви). Липсва статистически значима разлика в изхода за двете групи (p-value = 0.1236 ANOVA; p>0.05). **Мозъчните инсулти като изява на мозъчна аневризма също инвалидизират пациентите и са с не по-малко фатална прогноза в сравнение с аневризмалната САХ.**

Средният болничен престой (медиана) в натоящата серия пациенти е бил 14 дни (средноаритметичната стойност е 16,1 дни; SE 1,077).

Средната продължителност на оперативната интервенция за изолиране на мозъчна аневризма е 5 часа и 10 минути. Когато изолирането на мозъчна аневризма е било предшествано от мозъчно-съдов байпас и последващо клипсиране на аневризмата, интервенцията е продължила средно 8,57 часа.

Мозъчно-съдов байпас е приложен във всеки един случай на опериран от автора пациент, при който пълното изолиране на аневризмата изисква прекъсване на хранещ съд.

5.4. Характеристики и анализ на разходите за лечение на мозъчни аневризми.

Директните разходи са пряко свързани с лечението и включват диагностичните и терапевтичните процедури, като ендоваскуларна процедура за изолиране на мозъчна аневризма. Индиректните разходи са свързани с последствията от заболяванията - загуба на трудоспособност, период през който пациента не е в състояние да работи след съответната терапевтична процедура за изолиране на една или повече мозъчни аневризми. Събирането на данни за индиректните разходи зависи до голяма степен от гледната точка на провеждащия оценяването. Поради това **повечето проучвания, както и настоящото, сравняват различните алтернативи на здравните процедури чрез анализ на директните разходи.**

За определяне на директните разходи на хирургичното и ендоваскуларното лечение в настоящото проучване се извърши **справка относно публичните разходи за**

съответните ресурси на интервенциите за 2015 година. Цената на клиничните пътеки за лечение на пациент с аневризмална субарахноидна хеморагия, стойността на медицинските изделия (аневризмални клипси и ендоваскуларни сетове за емболизация), които се заплащат извън цената на клиничната пътека, но в условията на болничната медицинска помощ, както и резултатите от публикуваните проучвания и собственото проучване върху лечението на пациенти с аневризмална САХ, бяха използвани за остойностяване на **директните медицински разходи.**

Данните от унивариантния анализ ANOVA сочат **статистически значимо (p_{value}=0,000463, p<0.05), по-кратък общ болничен престой на ендоваскуларно лекуваните (средна продължителност – 7,95 леглодни) в сравнение с оперираните пациенти (средна продължителност – 16,1 леглодни).**

Продължителността на интервенцията е 5 часа и 10 минути за оперативната интервенция (клипсиране на аневризма) и 2 часа 40 минути за ендоваскуларната емболизация.

В обобщение средният разход на пациент за хирургично лечение е 7 296.00 лева (CI 95% от 5042,04 до 9549,96 лева) и за ендоваскуларно е 15 700.00 лева (CI 95% от 13446,04 to 17953,96 лева).

5.4. Характеристики на фармакоикономическите анализи „Разходи-ефективност“ и „Разходи-полезност“

Анализът „разходи-ефективност“ сочи, че ендоваскуларното лечение е по-ефективно, но и по-високоразходно.

Според анализа „разходи-ефективност“ се установи **статистически значима разлика (p< 0.0001) при съпоставяне на разходите на двете терапевтични алтернативи – хирургична и ендоваскуларна**.

Въз основа на резултатите е изчислен **относителен риск (ОР): 1,1187** (95% CI от 1.0302 до 1.2149). Относителният риск е по-голям от 1 (ОР>1), което означава, че **благоприятният изход (GOS 4 и 5) се наблюдава значително по-често след ендоваскуларно лечение.** Т –тестът показва p-value one tail = 0,1031 (p>0.05) и p-value two tail = 0,2062 (p>0.05). Липсва статистически значима разлика и от данните на ANOVA -анализът (p-value = 0,09664; p> 0.05).

Разликата в абсолютния атрибутивен риск (АР) от порядъка на: -0,1033(95% CI от - 0,1851 до - 0,0287). Следователно ***рискът от смърт и инвалидизиране след ендоваскуларно лечение е 10.07% по-малък в сравнение с този след хирургично***. Доверителният интервал е от - 0,1851 до -0,0287 (-0.1851 < АР < -0.0287). Въпреки

отчетеният по-нисък риск от смърт и инвалидизиране след ендоваскуларно лечение разликата не се намери за статистически значима (p-value ANOVA= 0,0966; p> 0.05).

Инкременталните разходи за единица ефективност (ICER) на базата на абсолютния атрибутивен риск показват, че за да се избегне всяка допълнителна смърт или инвалидност трябва да бъдат похарчени допълнително 81 355,28 лева. От проведения анализ на чувствителността стойността на ICER показва линейна зависимост при вариране на разликата в разходите на двете интервенции (хирургична и ендоваскуларна). Инкременталните разходи за единица получена ефективност нарастват от 19 361,08 до 135 527.6 с нарастване на разликата в разходите между хирургичното и ендоваскуларното лечение на мозъчните аневризми (95% CI от 38 762,92 до 116 125,8 лева).

Резултатите от измерването на **годините живот съобразени с качеството на живот (QALY)** след проведеното лечение въз основа на здравното тегло по EuroQol/ HRQL **дават предимство на ендоваскуларнота лечение: 0.6293 QALY за хирургичното лечение и 0.70402 QALY за ендоваскуларното.** Двувариантният анализ на чувствителността на инкременталното отношение разходи-полезност показа стабилност при промяна на разликата в стойността на ендоваскуларното и хирургично лечение (ΔC) на мозъчните аневризми от 2 000 до 16 000 лева и при вариране на разликата в годините живот, съобразени с качеството на живот от 0.03 до 0.14 (ΔQALY) между двете алтернативни терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С настоящата разработка са проучени и анализирани здравно- икономическите аспекти на хирургичното и ендоваскуларно лечение на мозъчните аневризми в България и е изготвена фармакоикономическа оценка. Проучени са тенденциите за поведение и разходите на хирургичното и ендоваскуларното лечение на мозъчните аневризми в чужбина. При реална възможност за постигане на по-добра ефективност, по-кратък болничен престой и по-добро качество на живот ендоваскуларното лечение на мозъчните аневризми оправдава своите разходи. Разбира се, не всички клинични случаи са показани за ендоваскуларна процедура и тя не може да бъде самоцел, тъй като съществуват мозъчни аневризми, които са показани основно за хирургично лечение. Когато обаче мозъчната аневризма е еднакво подходяща за хирургично и ендоваскуларно лечение, последното би следвало да бъде предпочетено ако е достъпно, независимо от по-високота си финансова стойност.

V. ОСНОВНИ ИЗВОДИ

Относно тенденциите за лечение на мозъчните аневризми:

1. През последните 20-30 години в неврохирургията са въведени много методи, които са минимално инвазивни, съкращават значително престоят за лечение и лекуват широк спектър от заболявания. В практиката навлезе *ендоваскуларното лечение на мозъчните аневризми.*

2.*Делът на ендоваскуларните емболизации за лечение на мозъчни аневризми нараства.*

3. *Лечението на мозъчните аневризми не може да се абсолютизира – съществуват аневризми с медицински показания за хирургично лечение и такива за ендоваскуларно лечение.*

Относно разходите за лечение на мозъчните аневризми:

4. Според клинични контролни проучвания и според настоящото проучване в България: *разходите за ендоваскуларно лечение на руптурирали и неруптурирали мозъчни аневризми са по-големи в сравнение с хирургично лекуваните, като основна причина за това се посочва стойността на скъпоструващите ендоваскуларни устройства.*

5. *Средната продължителност на болничния престой е значително по-кратка след ендоваскуларно лечение в сравнение с хирургично, което съкращава преките медицински разходи.*

Относно фармакоикономическа оценка на хирургичното и ендоваскуларното лечение на мозъчни аневризми в България:

6. Проучването показва, че *ендоваскуларното лечение на мозъчни аневризми е с по-добра ефективност: 10,33% абсолютен риск на редуция за смъртността и инвалидността.*

7. Новата ендоваскуларната терапия за лечение на мозъчни аневризми е *по-ефективна, но по-скъпа в сравнение с хирургичното лечение, както показва анализът „разходи - ефективност”.*

8. Ефективността от лечението, измерена чрез здравно обусловеното качество на живот *QALY, също дава предимство на ендоваскуларното пред хирургичното лечение*. Измереното инкрементално отношение (ICER) от анализа *“разходи – полезност”* е 112 473,2 лева за единица допълнително здравно обусловено качество на живот (QALY).

9. Проведените анализи на чувствителността показват *стабилност при вариране на резултатите.*

САМООЦЕНКА НА ПРИНОСИТЕ В ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

А. ПРИНОСИ С НАУЧНО-ТЕОРИТИЧЕН ХАРАКТЕР

1. Въз основа на много чуждестранни и български литературни източници са разкрити тенденциите на лечение на мозъчните аневризми през последното десетилетие в чужбина и в България.

2. Коментирани са и критично са оценени разходите за хирургично и ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми в чужбина и в България. Въпреки финансовите ограничения българските неврохирурзи прилагат всички съвременни методи и работят с модерна апаратура.

3. Коментирани са и са представени резултати и богат практически опит в областта на хирургичното и ендоваскуларното лечение на мозъчни аневризми в България. Документирани са случаи с по-различни етиологични и патогенегични механизми за възникване и руптура на мозъчни аневризми, които са наложили по-комплексини подходи на хирургично лечение (включително и използването на мозъчно-съдови байпаси).

4. Проведена е първата фармакоикономическа оценка за хирургичното и ендоваскуларното лечение на мозъчни аневризми в България. Идентифицирани са и са измерени разходите и резултатите при разглежданите алтернативи за диагностика и лечение. Големите по обем разходи без адекватна система за тяхното насочване и контрол могат да доведат до разпиляване на финансови ресурси и незадоволителни здравни резултати.

Тези приноси с научно -познавателен или потвърдителен характер представляват интерес за специалистите от науката и практиката в неврохирургичната, фармацевтичната и икономическа сфера.

Б. ПРИНОСИ С НАУЧНО-ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР

1. Проведеният анализ в някои европейски страни, САЩ и у нас е с фокус върху терапевтичните подходи, ефективността и разходите за лечение на мозъчните аневризми. В практиката навлезе *ендоваскуларното лечение на мозъчните аневризми и се* очертава тенденция за увеличаване на неговия дял. *Лечението на мозъчните*

аневризми обаче не може да се абсолютизира – съществуват аневризми с медицински показания за хирургично лечение или такива за ендоваскуларно лечение.

Този анализ е актуален в научно и научно-приложно отношение, тъй като засяга заболяване, водещо до висока смъртност и инвалидизация.

2. Резултатите от ФИ проучване показват, че новата ендоваскуларната терапия за лечение на мозъчни аневризми е *по-ефективна, но по-скъпа в сравнение с хирургичното лечение.* Лечението у нас варира от порядъка на 20 хиляди лева и понякога трябва да се осъществи на няколко етапа. Здравната каса покрива основна част от тези разходи. Това целево ФИ проучване е насочено към важен проблем - съвременно лечение на мозъчни аневризми у нас.

3. Определен методичен принос има разработената комплексна методика за провеждане на фармакоикономическата оценка на хирургичното и ендоваскуларното лечение на мозъчни аневризми в България с използването на два ФИ методи-„ разход-ефективност" и " разход- полезност", както и прилагане на ФИ модел „дърво на решенията". Измереното инкрементално отношение (ICER) от анализа *"разходи – ефективност"* показва *10.33% абсолютен риск на редуция за смъртността и инвалидността.* Измереното инкрементално отношение от анализа *"разходи – полезност"* е 112 473,2 лева за единица допълнително здравно обусловено качество на живот (QALY). Резултатите от ФИ проучване са представителни. Разработената методика позволява непосредственото й използване от изследователи, проявяващи по-специален интерес към икономическа оценка на здравни технологии, което добавя и научно -приложния принос на методиката.

4. Прецизно проведените анализи на чувствителността показват *стабилност при вариране на резултатите.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Баташки, Ил. Качество на медицинското обслужване в хирургичните звена на МБАЛ "Пловдив" АД, Докт. дисет. Пловдив, 2004, 204 стр.
2. Борисов В., Здравен мениджмънт с основи на здравната политика, 2003, София.
3. Борисов, В., К. Цачев, Гл. Комитов, Стр. Генев. Управление на болнични ресурси - Нов болничен мениджмънт. 2013, 460 с.
4. Воденичаров, Ц. 10-те принципа на медика и мениджъра, С., 2010, с. 93-94.
5. Воденичаров, Ц., С. Попова. Социална медицина, ЕкоПринт, С., 2009 г
6. Гладилов, С., Е. Делчева, "Икономика на здравеопазването", Princeps, С., 2009., с.с. 212-213., с. 325.
7. Димитрова Зл., Нешев Г.: Фармокоикономика, първо издание Учебник за студенти по фармация и медицина, лекари, фармацевти, икономисти и специалисти по здравен мениджмънт. *Арсо,* София, 2008.
8. Драмънд М, О`Брайън Б, Стодарт Г, Торънс Дж. Методи за икономическа оценка на здравни програми. Второ издание. *Медицина и физкултура,* София, 2007.
9. Лилов М., Юшкат Р., Петков А., Хаджиангелов И., Цветков Й.: Начален опит при приложение на ендоваскуларно лечение на интракраниални аневризми. Рентгенология и Радиология; 2007; LXVI; с. 178-183.
10. Лилов М., Юшкат Р., Тодоров И., Ефтимов Т., Петков А.: Ендоваскуларно лечение на интракраниални аневризми.Рентгенология и Радиология, 2011; 50(2); с.131- 137.
11. Наков Вл.: Резултати от ранно оперативно лечение на руптурирали мозъчни аневризми. Дисертационен труд за присъждане на ОНС „Доктор”, 2015.
12. Наков В., Ефтимов Т., Лилов М.: Поведение при дистална ендовазална миграция на спирали след ендоваскуларна емболизация на руптурирали мозъчни аневризми. Ендоурология и минимално инвазивна хирургия; 2013, август, Брой 2, 34-39.
13. Н. Алиоски, М. Влока, Г. Кирова, Т. Спириев, С. Кондов, Хр. Цеков, А. Цеков, Л. Лалева, Хр. Костадинова, И. Петров: МРТ протокол за проследяване след ендоваскуларно лечение на интракраниални аневризми и артерио-венозни малформации; Рентгенология и Радиология 52(suppl.2013); с. 98.
14. Петков А, Петров Л, Златев З: Хирургично лечение на интракраниалните артериални аневризми. Ангиология и съдова хирургия 6**:**43-49, 2001, с. 43- 49.
15. Петрова Зл. Медицинският одит - основен подход за осигуряване на качеството на медицинската помощ в условията на здравно осигуряване, Докт.дисертация., С-я, 2006.
16. Петрова, З., Чамов, К. и Гладилов, С. Качеството в здравеопазването:съвременни измерения и тенденции. София : Health media group, 2008. стр. 270.
17. Романски К. Микрохирургична анатомия и хирургични резултати при мозъчни аневризми. Дисертация докт.мед.науки. София,1998.
18. Ст. Габровски, Г. Поптодоров, Е. Кръстев, Л. Ценков, П. Стоянов, К. Узунов, Вл.Атанасов, Е. Савов: Ранни резултати от хирургичното лечение на 228 болни с мозъчни аневризми (предварително съобщение). Българска Неврохирургия, 2000; т.5 № 1-3; с.19 -22.
19. Ч. Бъчваров, Т. Аврамов, Пл. Трендафилов, Д. Ханджиев, Б. Илиев, Т. Кондев, Г. Тодоров, Я. Енчев: П21 Ендоваскуларно лечение на мозъчни аневризми и артериовенозни малформации –начален моноцентричен опит; 2014; XXIII Национална конференция по неврохирургия, с. 57.

20. Abbed K, Ogilvy C: Intracerebral hematoma from aneurysm rupture. *Neurosurg Focus*, 2003, 15(4): 117.
21. Abruzzo T, Shengelaia G, Dawson R III, Owens D, Cawley C, Gravanis M: Histologic and morphologic comparison of experimental aneurysms with human intracranial aneurysms. *AJNR*, 1998,19: 1309-1314.
22. Anson J, Lawton M, Spetzler R: Characteristics and surgical treatment of dolichoectatic and fusiform aneurysms. *Neurosurgery*, 1996,84(2):185-93.
23. Aoki N, Kitahara T, Fukui T, Beck J, Soma K, Yamamoto W, Kamae I, Ohwada T: Management of Unruptured Intracranial Aneurysm in Japan: A Markovian Decision Analysis wi th Utility Measurements Based on the Glasgow Outcome Scale. *Med Decis Making*, 1998, 18:357-364.
24. Araki C, Handa H, Yoshida K et. al: Electrically induced thrombosis for the treatment of intracranial aneurysms and angiomas. Proceedings of the third international congress of neurological surgery, Copenhagen 1965. *Excerpta Medica*, 1966, 110: 651-654.
25. Bagley C Jr: Blood in the cerebrospinal fluid: Resultant functional and organic alterations in the central nervous system. AO experimental data. *Arch Surg*, 1928, 17:18- 38.
26. Bairstow P, Dodgson A, Linto J, Khangure M: Comparison of cost and outcome of endovascular and neurosurgical procedures in the treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Australasian Radiology*, 2002, 46(3): 249-251.
27. Bambakidis N, Selman W: Subarachnoid hemorrhage. In: Suarez J, ed. Critical care neurology and neurosurgery. Totowa N. *Humana Press*, 2004, 365-377.
28. Barber J, Thompson S: Analysis of cost data in randomized trials: an application of the non-parametric bootstrap. *Stat Med*, 2000, 19 (23): 3219 - 3236.
29. Barker F, Amin-Hanjani S, Butler W, Hoh B, Rabinov J, Pryor J, Ogilvy C, Carter B: Age-dependent differences in short-term outcome after surgical or endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 1996-2000. *Neurosurgery*, 2004, 54(1): 18-30.
30. Bederson J, Awad I, Wiebers D, Piepgras D, Haley E Jr, Brott T et al.: Recommendations for the Management of patients with unruptured Intracranial Aneurysms: A Statement for Healthcare Professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation*, 2000, 102(18): 2300-2308.
31. Bederson J, Chair M, Batjer H, Dacey R, Dion J, Diringer M, Duldner J Jr, Harbaugh R, Patel A, Rosenwasser R: Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (SAH): A Statement for Healthcare Professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, *AHA Stroke*, 2009, 40(3): 994-1025.
32. Bellebaum C, Schafers L, Schoch B, Wanke I, Stolke E et al.: Clipping versus coiling: Neuropsy chological follow up after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2004, 26: 1081-1092.
33. Berenstein A, Flamm E, Kupersmith M: Unruptured intracranial aneurysms. *N Engl J Med*, 1999, 340: 1439-1442.
34. Briggs A, Sculpher M: An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*, 1998, 13:397-409.
35. Brilstra E, Gabriel G, Rinkel E, van der Graaf Y, van Rooij W, Algra A: Treatment of Intracranial Aneurysms by Embolization with Coils. *Stroke*, 1999, 30: 470- 476.
36. Brilstra E, Rinkel G, van der Graaf Y, Sluzewski M, Groen R, Lo R, Tulleken C: Quality of Life after treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms by neurosurgical clipping or by embolisation with coils a prospective, Observational Study. *Cerebrovasc Dis*, 2004,17:44-52.

37. Brinjikji W, Kallmes D, Lanzino G, Cloft H: Hospitalization costs for endovascular and surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms in the United States are substantially higher than medicare payments. *AJNR,* 2012, 33(1): 49-51.
38. Brisman J, Niimi Y, KI J Song, Berenstein A: Aneurysmal Rupture During Coiling: Low Incidence and Good Outcomes at a Single Large Volume Center. *Neurosurgery,* 2005, 57: 1103-1109.
39. Britz G, ISAT trial: coiling or clipping for intracranial aneurysms? *Lancet,* 2005, 366: 783-785.
40. Broderick J: Coiling, clipping, or medical management of unruptured intracranial aneurysms: Time to randomize? *Ann Neurol,* 2000, 48: 5-6.
41. Broun J, Lustrin E, Lev M, Ogilvie C, Taveras J: Characterization of intracranial aneurysms using CT angiography. *AJNR,* 1997, 169: 889-893.
42. Buxton M, Drummond M, van Hout B, Prince R, Sheldon T, Szucs T, Vray M: Modelling in Ecomomic Evaluation: An Unavoidable Fact of Life. *Health Economics,* 1997, 6: 217-227.
43. Byrne J, Sohn M, Molyneux A, Chir B: Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding. *Journal of Neurosurgery,*1999, 90: 656- 663.
44. Byrne J: Endovascular coil embolisation of intracranial aneurysms. 10th Advanced Course of the ESNR. Oslo: *Syllabus,* 2000, 39- 45.
45. CARAT Investigators: Rates of delayed bleeding from intracranial aneurysms are low after surgical and endovascular treatment. *Stroke,* 2006, 37(6): 1437-1442.
46. Cares H, Hale J, Montgomery D, et al: Laboratory experience with a magnetically guided intravascular catheter system. *J Neurosurg,* 1973, 38:145–154.
47. Cekirge H, Saatci I, Firat M, Balkanci F, Besim A: Interlocking detachable coil occlusion in the endovascular treatment of intracranial aneurysms: preliminary results. *AJNR,* 1996, 17: 1651-1657.
48. Cekirge H, Saatci I, Ozturk M, Coil B, Arat A, et al.: Late angiographic and clinical follow-up results of 100 consecutive aneurysms treated with Onyx reconstruction:largest single-center experience. *Neuroradiology,* 2006, 48(2): 113-126.
49. Chappell, E. Thomas M, Moure F, Good M: Comparison of Computed Tomographic Angiography with Digital Subtraction Angiography in the Diagnosis of Cerebral Aneurysms: A Meta-analysis. *Neurosurgery,* 2003, 52 (3): 624-631.
50. Chason J, Hindman W: Berry aneurysms of the circle of Willis, results of a planned autopsy study. Minneapolis: *Neurology,* 1958, 8:41- 44.
51. Ch. Bachvarov, Y. Enchev, T. Avramov, P. Trendafilov, B. Iliev, G. Todorov, T. Kondev:Endovascular Interventions in Ruptured Intracranial Aneurysms and Arteriovenous Malformations - Initial Experience. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg 2014;75; p004; DOI: 10.1055/s-0034-1382216.
52. Claassen J, Mayer S, Kowalski R, Emerson R, Hirsch L: Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology,* 2004, 62: 1743- 1748.
53. Cloft H, Joseph G, Dion J: Risk of cerebral angiography in patients with subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, and arteriovenous malformation: a meta analysis. *Stroke,* 1999, 30: 317- 320.
54. Cloft H, Joseph G, Tonga F, Goldstein J, Dion J: Use of Three-dimensional Guglielmi Detachable Coils in the Treatment of Wide-necked Cerebral Aneurysms. *AJNR,* 2000, 21: 1312-1314.

55. Cloft H, Kallmes D: Aneurysm Packing with HydroCoil Embolic System versus Platinum Coils: Initial Clinical Experience. *AJNR*, 2004, 25: 60-62.
56. Cloft H: HydroCoil for Endovascular Aneurysm Occlusion (HEAL) study: periprocedural results. *AJNR*, 2006, 27: 289-292.
57. Cloft H: for the HEAL Investigators: HydroCoil for Endovascular Aneurysm Occlusion (HEAL) Study: 3-6 Month Angiographic Follow-Up Results. *AJNR*, 2007, 28(1): 152-154.
58. Cognard C, Weill A, Castaings L, Rey A, Moret J: Intracranial berry aneurysms: angiographic and clinical results after endovascular treatment. *Radiology*, 1998,206: 499-510.
59. Cognard C, Pierot L, Anxionnat R, Ricolfi F: Clarity Study Group: Results of embolization used as the first treatment choice in a consecutive non selected population of ruptured aneurysms: clinical results of the Clarity GDC study. *Neurosurgery*, 2011 (10), 69(4): 837- 842.
60. Commichau C, Scarmeas N, Mayer S: Risk factors for fever in the neurologic intensive care unit. *Neurology*, 2003, 60:837- 841.
61. Connolly E Jr, Rabinstein A, Carhuapoma J, Derdeyn C, Dion J, Higashida R, Hoh B, Kirkness C, Naidech A, Ogilvy C, Patel A, Thompson B, Vespa P: Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the AHA/ASA. *Stroke*, 2012, 43:1711-1737.
62. Cowan J Jr, Ziewacz J, Dimick J, Upchurch G Jr, Thompson B: Use of endovascular coil embolization and surgical clip occlusion for cerebral artery aneurysms. *Journal of Neurosurgery*, 2007, 107 (3): 530-535.
63. Crompton M: Intracerebral haematoma complications ruptured cerebral berry aneurysm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1962, 25: 378-386.
64. Crompton M: Hypothalamic lesions following the rupture of cerebral berry aneurysms. *Brain*, 1963, 86: 301- 318.
65. Crompton M: Mechanism of growth and rupture in cerebral berry aneurysm. *Br Med*, 1966, 1: 1138-1142.
66. Dandy W: Intracranial aneurysm of the internal carotid artery cured by operation. *Ann Surg*, 1938, 107: 654- 659.
67. Davis J, Davis K, Crowell R: Subarachnoid hemorrhage secondary to ruptured intracranial aneurysm: prognostic significance of cranial CT. *AJNR*, 1980, 1:17.
68. Davis C, Vishteh A, Spetzler R, et al.: Late angiographic follow-up review of surgically treated aneurysms. *J Neurosurg*, 1999; 91: 396- 401.
69. Dawkins A, Evans A, Wattam J, Romanowski C, Connolly D, Hodgson T, Coley S: Complications of cerebral angiography: a prospective analysis of 2.924 consecutive procedures. *Neuroradiology*, 2007, 49: 753- 759.
70. de Rooij N, Linn F, van der Plas J, Algra A, Rinkel G: Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(12) : 1365- 1372.
71. Debrun G, Fox A, Drake C, Peerless S, Girvin J, Ferguson G: Giant unclippable aneurysms: treatment with detachable balloons. *AJNR*, 1981, 2: 167- 173.
72. Debrun G, Aletich V, Kehrli P, Misra M, Ausman J, Charbel F, Shownkeen H: Aneurysm geometry: an important criterion in selecting patients for Guglielmi detachable coils. Tokyo: *Neurol Med Chir*, 1998, 38 (1): 1- 20.
73. Dehdashti A, Binaghi S, Uske A, et al:Comparison of multislice computerized tomography and digital subtraction angiography in the postoperative evaluation of patients with clipped aneurysms. *J Neurosurg*, 2006, 104: 395- 403.

74. Dodel R, Winter Y, Ringel F, Spottke A, Gharevi N, Mu¨ller I, Klockgether T, Schramm J, Urbach H, Meyer B: Cost of Illness in Subarachnoid Hemorrhage.A German Longitudinal Study. *Stroke*, 2010, 41:2918-2923.
75. Donaghy R: The history of microsurgery in neurosurgery. *Clin Neurosurg*, 1979, 26: 619- 625.
76. Dorhout Mees S, van Dijk G, Algra A, Kempink D, Rinkel G: Glucose levels and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology,* 2003, 61: 1132-1133.
77. Dowd C, Halbach V, Higashida R, et al: Endovascular coil embolization of unusual posterior inferior cerebellar artery aneurysms. *Neurosurgery,* 1990, 27: 954- 961.
78. Drake C: The treatment of aneurysms of the posterior circulation. *Clin Neurosurg,* 1979, 26: 96- 144.
79. Duffner F, Ritz R, Bornemann A, Freudenstein D, Wiendl H, Siekmann R: Combined therapy of cerebral arteriovenous malformations: histological differences between a non-adhesive liquid embolic agent and n-butyl 2-cyanoacrylate (NBCA). *Clin Neuropathol,* 2002, 21(1):13-17.
80. Eberhardt S, Stoklossa C, von der Schulenburg G: Euromet 2004: The influence of economic evaluation studies on health care decision making. *IOS Press,* 2005, (64).
81. Elijovich L, Higashida R, Lawton M, Duckwiler G, Giannotta S, Johnston S: Predictors and Outcomes of Intraprocedural Rupture in Patients Treated for Ruptured Intracranial Aneurysms. The CARAT Study. *Stroke,* 2008, 39 (5): 1501-1506.
82. Eskesen V , Rosenorn J, Schmidt K: The impact of rebleeding on the life time probabilities of different outcomes in patients with ruptured intracranial aneurysms. *Acta Neurochirurgica,* 1998, (95): 3-4; 99-101.
83. Eskridge J, Song J: Endovascular embolization of 150 basilar tip aneurysms with Guglielmi detachable coils: results of the Food and Drug Administration multicenter clinical trial. *J Neurosurg,1998,* 89(1):81-86.
84. EuroQol Group: EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy,* 1990, 16:199-208.
85. Faught E, Trader S, Hanna G: Cerebral complications of angiography for transient ischemia and stroke: prediction of risk. Neurology, 1979, 29(1):4-15.
86. Feuerberg I, Lindquist C, Lindqvist M, Steiner: Natural history of postoperative aneurysm rests. J Neurosurgery, 1987, 66: 30-34.
87. Fisher C, Kistler J, Davis J: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery,*1980, 6(1): 1-9.
88. Fisher C, Wink S III: Decision Analysis: A Tool of the Future: An Application to Unruptured Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery,*1989, 24:129-135.
89. Fogelholm R, Hernesniemi J, Vapalahti M: Impact of early surgery on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A population- based study. *Stroke,* 1993, 24: 1649-1654.
90. Folland S, Goodman A, Stanom M: The economics of health and health care, 7th Ed. *Prentice Hall,* 2007.
91. Gallas S, Pasco A, Cottier J, Gabrillargues J, Drouineau J, Cognard C, Herbreteau D: A Multicenter Study of 705 Ruptured Intracranial Aneurysms Treated with Guglielmi Detachable Coils. *AJNR,* 2005, 26 (7): 1723-1731.
92. Gianturco C, Anderson J, Wallace S: Mechanical devices for arterial occlusion. Am J Roentgenol Radium Ther. *Nucl. Med,*1975, 124: 428-435.
93. Goto K, Halbach V, Hardin C, Higashida R, Hieshima G: Permanent inflation of detachable balloons with a low-viscosity, hydrophilic polymerizing system. *Radiology,* 1988,169 (3):787- 790.

94. Graff-Radford N, Torner J, Adams H, Kassel N: Factors Associated with Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage. : A Report of the Cooperative Aneurysm Study. *Arch Neurol,* 1989, 46(7):744-752.
95. Graves V, Strother C, Duff T, Perl J: Early treatment of ruptured aneurysms with Guglielmi detachable coils: effect on subsequent bleeding. *Neurosurgery,* 1995, 37: 640-648.
96. Gruber D, Zimmerman G, Tomsick T, van Loveren H, Link M, Tew J Jr: A comparison between endovascular and surgical management of basilar artery apex aneurysms. *Journal of Neurosurgery*, 1999, 90 (5): 868-874.
97. Guglielmi G, Viñuela F, Sepetka I, et al: Electro Thrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1:electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg*, 1991,75(1): 1- 7.
98. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, Duckwiler G: Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach.Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg,* 1991, 75 (1): 8- 14.
99. Hackett M, Anderson C: Health outcomes 1 year after subarachnoid hemorrhage: an international population- based study. *Neurology,* 2000, 55: 658- 662.
100. Hadjivassiliou M, Tooth C, Romanowski C, Byrne J, Battersby R, Oxbury S, Crewswell C, Burkitt E, Stokes N, Paul C, Mayes A, Sagar H: Aneurysmal SAH: cognitive outcome and structural damage after clipping or coiling. *Neurology,* 2001, 56(12): 1672-1677.
101. Halkes P, Wermer M, Rinkel G, Buskens E: Direct costs of surgical clipping and endovascular coiling of unruptured intracranial aneurysms. *Cerebrovascular Diseases,* 2006, 22(1):40- 45.
102. Hashimoto H, Lida J, Hironaka Y, Okada M, Sakaki T: Use of spiral computerized tomography angiography in patients with subarachnoid hemorrhage in whom subtraction angiography did not reveal cerebral aneurysms. *J Neurosurg*, 2000, 92: 278- 283.
103. Hashimoto T, Meng H, Young W: Intracranial aneurysms: links among inflammation, hemodynamics and vascular remodeling. *Neurological Research,* 2006, 28(4): 372- 380.
104. Hassler O: Scanning Electron Microscopy of Saccular Intracranial Aneurysms. *Am J Pathol*, 1972, 68(3): 511- 520.
105. Heifetz M: A new intracranial aneurysm clip. *J Neurosurg,* 1963, 30 (6): 753.
106. Henkes H, Fischer S, Weber W, Miloslavsky E, Felber S, Brew S, Kuehne D: Endovascular coil occlusion of 1811 intracranial aneurysms:early angiographic and clinical results. *Neurosurgery*, 2004, 54(2): 268- 280.
107. Hieshima G, Grinnell V, Mehringer C: A detachable balloon for therapeutic transcatheter occlusions. *Radiology*, 1981, 138: 227- 228.
108. Hieshima G, Higashida R, Wapenski J, Halbach V, Cahan L, Bentson J: Balloon embolization of a large distal basilar artery aneurysm. Case report. *J Neurosurg,* 1986, 65(3): 413- 416.
109. Higashida R, Halbach V, Barnwell S, Dowd C, Dormandy B, Bell J, Hieshima G: Treatment of intracranial aneurysms with preservation of the parent vessel: results of percutaneous balloon embolization in 84 patients. *AJNR,* 1990, 11(4): 633- 640.
110. Higashida R, Halbach V, Dormandy B, Bell J, Hieshima G: Endovascular treatment of intracranial aneurysms with a new silicone microballoon device: technical considerations and indications for therapy. *Radiology*, 1990, 174: 687- 691.

111. Higashida R, Halbach V, Dowd C, et al: Interventional neurovascular treatment of a giant intracranial aneurysm using platinum microcoils. *Surg Neurol,* 1991, 35: 64-68.
112. Higashida R, Smith W, Gress D, Urwin R, Dowd C, Balousek P, Halbach V: Intravascular stent and endovascular coil placement for a ruptured fusiform aneurysm of the basilar artery.Case report and review of the literature. *J Neurosurg,* 1997, 87(6): 944- 949.
113. Hijdra A, van Gijn J: Early death from rupture of an intracranial aneurysm. *J Neurosurg,* 1982, 57: 765- 768.
114. Hijdra A, van Gijn J, Nagelkerke N, Vermeulen M, van Crevel H: Prediction of delayed cerebral ischemia, rebleeding and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke,* 1988, 19: 1250- 1256.
115. Hilal S, Solomon R: Endovascular treatment of aneurysms with coils. *J Neurosurg,* 1992, 76: 337-339.
116. Hoi Y, Meng H, Woodward S, Bendok B, Hanel R, Guterman L, Hopkins L: Effects of arterial geometry on aneurysm growth: Three dimensional computational fluid dynamics study. *Journal of Neurosurgery,* 2004, 101(4): 676- 681.
117. Holmes J: The medical management of subarachnoid haemorrhage. *BMJ,* 1958, 1: 788–790.
118. Hop J, Rinkel G, Algra A, van Gijn J: Case- fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage. A systematic review. *Stroke,* 1997, 28: 660-664.
119. Hop J, Rinkel G, Algra A, van Gijn J: Quality of life in patients and partners after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke,* 1998, 29: 798- 804.
120. Hop J, Rinkel G, Algra A, van Gijn J: Changes in functional outcome and quality of life in patients and caregivers after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg,* 2001, 95: 957- 963.
121. Horikoshi T, Akiyama I, Yamagata Z, Nukui H: Retrospective analysis of the prevalence of asymptomatic cerebral aneurysm in 4518 patients undergoing magnetic resonance angiography. Tokyo: *Neurol Med Chir,* 2002, 42:105-133.
122. Housepian E, Pool J: A systematic analysis of intracranial aneurysms from the autopsy file of the Presbyterian Hospital, 1914 to 1956. *J Neuropathol,* 1958, 17: 409-423.
123. Hull R, Hirsh J, Sackett D, Stoddart G: Cost-effectiveness of clinical diagnosis, venography, and noninvasive testing in patients with symptomatic deep-vein thrombosis. *N Engl J Med,* 1981, 304 (26):1561- 1567.
124. Humphrey J, Canham P: Structure, mechanical properties, and mechanics of intracranial saccular aneurysms. *Journal of Elasticity,* 2000, 61 (1-3): 49- 81.
125. Hunt W, Hess R: Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg,* 1968, 28 (1):14-20.

126. Iansek R, Elstein A, Bala J: Application of decision analysis to management of cerebral arteriovenous malformation. *Lancet,* 1983, 1:132- 135.
127. Imacita S, Onishi Y, Hashimoto T, Motosugi S, Kuribayashi S, Takamiya M, Hashimoto N, Yamaguchi T, Sawada T: Subtraction CT angiography with controlled-orbit helical scanning for detection of intracranial aneurysms. *AJNR,* 1998, 19: 291-295.
128. Inagawa T, Hirano A: Autopsy study of unruptured incidental intracranial aneurysms. *Surg Neurol,* 1990, 34(6): 361-365.

129. Inagawa T, Hirano A: Ruptured intracranial aneurysms: an autopsy study of 133 patients. *Surg Neurol,* 1990, 33: 117- 123.
130. Ingall T, Whisnant J, Wiebers D, O'Fallon W: Has there been a decline in subarachnoid hemorrhage mortality? Stroke, 1989, 20: 718- 724.
131. Inoue K, Ozaki S, Shiga T, Ito K , Masuda T, Okado N, Iseda T, Kawaguchi S, Ogawa M, Bae S et al. *Nat. Neurosci,* 2002, 5: 946–954.
132. ISUIA-International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators: Unruptured intracranial aneurysms- risk of rupture and risks of surgical intervention. N Engl J Med, 1998, 339:1725- 1733.
133. ISUIA: International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators: Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet,* 2003, 362: 103–110.
134. Isoda H, Inagawa S, Ito T, Takeda H, Takehara Y, Nozaki A, Sakahara H: Contrast Enhanced three - dimensional MR angiography with an elliptic centric view for the evaluation of intracranial aneurysms. *Eur Radiol,* 2007, 17: 1221- 1225.
135. Isokangas J: Dissertation: Endovascular treatment of 467 consecutive intracranial aneurysms in Oulu University Hospital. Angiographic and clinical results. *Acta Univ Oul,* 2006.
136. Iwanaga S, Shrier D, Okawara S, Numaguchi Y: Value of CT angiography in the evaluation of a peripheral anterior inferior cerebellar artery aneurysm: Case report. *Clin Imaging,* 1999, 23: 77- 80.
137. Jennett B, Bond M: Assessment of outcome after severe brain damage: a practical scale. *Lancet,* 1975, 1: 480- 484.
138. Jennett B, Snoek J, Bond M, Brooks N: Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiat,* 1981, 44: 285- 293.
139. Jin S, Kwon D, Ahn J, Kwun B, Song Y, Choi C: Clinical and Radiogical Outcomes of Endovascular Detachable Coil Embolization in Paraclinoid Aneurysms: A 10-Year Experience. J Korean: *Neurosurg Soc,* 2009, 45(1): 5- 10.
140. Johnston S, Dudley R, Gress D, Ono L: Surgical and endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms at university hospitals. *Neurology,* 1999, 52: 1799- 1805.
141. Johnston S, Higashida R, Barrow D, et al: Recommendations for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: a statement for healthcare professionals from the Committee on Cerebrovascular Imaging of the American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology. *Stroke,* 2002, 33: 2536 - 2544.
142. Jonsson B: Changing health environment: the challenge to demonstrate cost effectiveness of new compounds. *Pharmacoeconomics,* 2004; 22 (4): 5-10.
143. Juvela S, Porras M, Poussa K: Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg,* 2000, 93:379- 387.
144. Juvela S, Poussa K, Porras M: Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke,* 2001, 32:485- 491.
145. Kai Y, Hamada J, Morioka M, Todaka T, Mizuno T, Ushio Y: Treatment of dissecting vertebral aneurysm. *Interventional Neuroradiology*, 2001, 7(1): 155- 160.
146. Kallmes D, Kallmes M: Cost- effectiveness of Angiography Performed during Surgery for Ruptured Intracranial Aneurysm. *AJNR,* 1997, 18: 1453- 1462.

147. Kallmes, D, Borland M, Cloft H, Altes T, Dion J, Jensen M, Hankins G, Helm G: In vitro proliferation and adhesion of basic fibroblast growth factor-producing fibroblasts on platinum coils. *Radiology*, 1998 a, 206: 237-243.
148. Kallmes D, Williams A, Cloft H, Lopes M, Hankins G, Helm G: Platinum coil mediated implantation of growth factor-secreting endovascular tissue grafts: an in vivo study. *Radiology*, 1998 b, 207(2): 519- 523.
149. Kallmes D, Lin H, Fujiwara N, Short J, Hagspiel K, Li S, Matsumoto A: Gary J. Becker young investigator award: comparison of small- diameter type 1 collagen stent- grafts and PTFE stent- grafts in a canine model- work in progress, *J Vasc Interv Radiol*, 2001, 12(10): 1127-1133.
150. Kantor H, Krishnan S: Cardiac problems in patients with neurologic disease. *Cardiol Clin*, 1995, 13:179- 208.
151. Kassell NF, Adams HP Jr, Torner JC, Sahs AL.: Influence of timing of admission after aneurysmal subarachnoid hemorrhage on overall outcome. Report of the cooperative aneurysm study. *Stroke.* 1981 Sep-Oct;12(5):620-3
152. Kassel N, Turner J: Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery*, 1983, 13: 479- 481.
153. Kassell N, Boarini D: Perioperative care of the aneurysm patient. *Contemp Neurosurg*, 1984, 6: 1- 6.
154. Kassell N, Torner J, Haley E Jr, et al: The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg*, 1990, 73: 18- 36.
155. Kassell N, Shaffrey M, Shaffrey C: Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: Apuzzo M, ed. Brain Surgery: Complication Avoidance and Management. NY: *Churchill Livingstone*, 1992, 1: 847- 856.
156. Kassell N: Angiography after aneurysm surgery (Neurosurgical forum). *J Neurosurg*, 1994, 80 : 953- 954.
157. Katz J, Tsiouris A, Biondi A, Salvaggio K, Ougorets I, Stieg P, Riina H, Gobin Y: Advances in endovascular aneurysm treatment: are we making a difference? *Neuroradiology*, 2005, 47(9): 695- 701.
158. Kähärä V, Seppänen S, Ryymin P, Mattila P, Kuurne T, Laasonen E: MR angiography with three- dimensional time- of- flight and targeted maximum-intensity-projection reconstructions in the follow -up of intracranial aneurysms embolized with Guglielmi detachable coils. *AJNR*, 1999, 20(8): 1470- 1475.
159. Kessler L, Wholey M: Internal carotid occlusion for treatment of intracranial aneurysms: a new percutaneous technique. *Radiology*,1970, 95: 581-583.
160. Kessler I, Mounayer C, Piotin M, Spelle L,Vanzin J, Moret J: The use of balloon expandable stents in the management of intracranial arterial diseases: a 5-year single center experience. *AJNR*, 2005, 26: 2342- 2348.
161. King J Jr, Glick H, Mason T, Flamm E: Elective surgery for asymptomatic, unruptured, intracranial aneurysms: A cost- effectiveness analysis. *J Neurosurg*, 1995, 83: 403- 412.
162. Koffijberg H, Buskens E, Algra A, Wermer M, Rinkel G: Growth rates of intracranial aneurysms: exploring constancy. *J Neurosurg*, 2008, 109 (2): 176-185.
163. Koguchi Y, Kobayashi S, Tsuru K, Wada M, Miyata A, Yagishita T, Nakamura H, Sato A, Watanabe Y: Medico- financial Environment on Treatment for Acutely Ruptured Cerebral Aneurysms. GDC Embolization vs Neck Clipping. *Interventional Neuroradiology*, 2004, 10(1): 147- 152.

164. Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, Saari T, Hernesniemi J, Vapalahti M: Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured intracranial aneurysms. A prospective randomized study. *Stroke*, 2000, 31(10): 2369- 2377.
165. Koivisto T, Vanninen E, Vanninen R, Kuikka J, Hernesniemi J, Vapalahti M: Cerebral perfusion before and after endovascular or surgical treatment of acutely ruptured cerebral aneurysms: a 1-year prospective follow-up study. *Neurosurgery*, 2002, 51(2): 312- 326.
166. Korogi Y, Takahashi M, Katada K, Ogura Y, Hasuo K, Ochi M, Utsunomiya H, Abe T, Imakita S: Intracranial aneurysms: detection with three- dimensional CT angiography with volume rendering- comparison with conventional angiographic and surgical findings. *Radiology*,1999, 211(2): 497-506.
167. Krex D, Schackert H, Schackert G: Genesis of cerebral aneurysms- an update. *Acta Neurochirurgica*, 2001, 143(5): 429- 449.
168. Kriss T, Kriss V: History of the operating microscope: from magnifying glass to microneurosurgery. *Neurosurgery*, 1998, 42(4): 899- 908.
169. Kuether T, Nesbit G, Barwell S: Clinical and angiographic outcomes, with treatment data, for patients with cerebral aneurysms treated with Guglielmi detachable coils: a single-center experience. *Neurosurgery,* 1998, 43: 1016-1025.
170. Lanzino G, Wakhloo A, Fessler R, Hartney M, Guterman L, Hopkins L: Efficacy and current limitations of intravascular stents for intracranial internal carotid, vertebral, and basilar artery aneurysms. *J Neurosurg*, 1999, 91(4): 538-546.
171. Lee J, Kim S, Cha J, et al: Postoperative multidetector computed tomography angiography after aneurysm clipping: comparison with digital subtraction angiography. *J Comput Assist Tomogr,* 2005, 29: 20- 25.
172. Le Feuvre D, Taylor A: Endovascular treatment of intracranial aneurysms- A cost analysis. *South African Medical Journal,* 2004, 94(12): 981-983.
173. Le Roux P, Elliott J, Downey L, et al.: Improved outcome after rupture of anterior circulation aneurysms: a retrospective 10- year review of 224 good-grade patients. *J Neurosurg,* 1995, 83: 394- 402.
174. Lihara K, Sakai N, Shindo A, Sakai H, Higashi T, Kogure S, Takahaschi JC, Hayashi K, Ishibashi T, Nagata I: Unruptured paraclinoid aneurysms: a management strategy. *Journal of Neurosurgery,* 2003, 99 (2): 241- 247.
175. Lindsay K, Teasdale G, Knill- Jones R: Observer variability in assessing the clinical features of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 1983, 58: 57-62.
176. Linskey M, Sekhar L, Horton J, Hirsch W Jr , Yonas H: Aneurysms of the intracavernous carotid artery: A multidisciplinary approach to treatment. *Journal of Neurosurgery,* 1991, 75(4): 525- 534.
177. Locksley H: Report of the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. Based on 6368 cases in the cooperative study. *Neurosurg*, 1966, 25: 219- 239.
178. Loeb G, McHardy J, Kelliher E, et.al: Neural prosthesis in Williams DF: Biocompatibility in clinical practice. *CRC Press*, 1982, 123- 150.
179. Logan A, Milne B, Achber C. et al: Cost- effectiveness of a worksite hypertension treatment program. *Hypertension*, 1981, 3(2):211- 218.
180. Lougheed W, Marshall B: Management of aneurysms of the anterior circulation by intracranial procedures, in Youmans JR (ed): Neurological Surgery: A comprehensive reference Guide to the diagnosis and management of neurosurgical problems. Philadelphia: *WB Saunders*, 1973, 2: 731- 767.

181. Lozier A, Connolly E Jr, Lavine S, Solomon R: Guglielmi detachable coil embolization of posterior circulation aneurysms: a systematic review of the literature. *Stroke*, 2002, 33: 2509- 2518.
182. Lubicz B, Leclerc X, Gauvrit J, Lejeune J, Pruvo J: Three- dimensional packing with complex orbit coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms. *AJNR*, 2005, 26: 1342- 1348.
183. Malisch T, Guglielmi G, Viñuela F, Duckwiler G, Gobin Y, Martin N, Frazee J: Intracranial aneurysms treated with the Guglielmi detachable coil: midterm clinical results in a consecutive series of 100 patients. *J Neurosurg.* 1997, 87(2): 176- 183.
184. Manabe H, Takemura A, Hasegawa S, Nagahata M, Islam S: The choice of treatment of method for unruptured intracranial aneurysm.Investigation from clinical outcome, angiographic result, duration of hospital stay, and cost for treatment. *Interventional Neuroradiology*, 2004, 10(1): 143- 146.
185. Mark D, Hlatky M, Califf R et.al: Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1995, 332(21): 1418- 1424.
186. Maud A, Lakshminarayan K, Suri M, Vazquez G, Lanzino G, Qureshi A: Cost-effectiveness analysis of endovascular versus neurosurgical treatment for ruptured intracranial aneurysms in the United States. *J* Neurosurg, 2009; 110 (5): 880- 886.
187. Mayberg M, Batjer H, Dacey R, et al: 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. *Stroke*, 1994, 25: 2315- 2328.
188. Mayer S, Lin J, Homma S, et al: Myocardial injury and left ventricular performance after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 1999, 30: 780-786.
189. Mayfield F, Kees G Jr: A brief history of the development of the Mayfield clip.Technical note. *J Neurosurg*, 1971, 35 (1): 97- 100.
190. McCormick W, Acosta- Rua G: The size of intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg*, 1970, 33: 422- 427.
191. McCormick, W, Schmalstieg E: The relationship of arterial hypertension to intracranial aneurysms. *Arch Neurol*, 1977, 34: 285- 288.
192. McKissock W, Richardson A, Walsh L, Owen E: Multiple intracranial aneurysms. *Lancet*, 1964, 1: 623- 626.
193. Mejdoubi M, Gigaud M, Trémoulet M, Albucher J, Cognard C: Initial primary endovascular treatment in the management of ruptured intracranial aneurysms: a prospective consecutive series. *Neuroradiology*, 2006, 48(12): 899- 905.
194. Mericle R, Lanzino G, Wakhloo A, Guterman L, Hopkins L: Stenting and secondary coiling of intracranial internal carotid artery aneurysm: technical case report. *Neurosurgery*, 1998, 43(5): 1229- 1234.
195. Molyneux A: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*, 2002, 360(10): 1267- 1274.
196. Molyneux A, Cekirge S, Saatci I, Gal G: Cerebral Aneurysm Multicenter European Onyx (CAMEO) trial: results of a prospective observational study in 20 European centers. *AJNR*, 2004, 25 (1): 39- 51.
197. Molyneux A, Kerr R, Yu L, Clarke M, Sneade M, Yarnold J, Sandercock P (for the ISAT collaboration group): Iinternational subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency,

siezures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet,* 2005, 366: 809-817.
198. Molyneux A, Kerr R, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, Rischmiller J et al: ISAT collaborators: Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow- up. *Lancet Neurol,* 2009, 8(5): 427- 433.
199. Moret J, Pierot L, Boulin A, Castaings L: "Remodeling" of the arterial wall of the parent vessel in the endovascular treatment of intracranial aneurysms (presented at the 20th congress of the European Society of Neuroradiology). Abstract. *Neuroradiology,* 1994, 36: 83A.
200. Moret J, Cognard C, Weill A, Castaings L, Rey A: The "remodelling" technique in the treatment of wide necked intracranial aneurysms: angiographic results and clinical follow- up in 56 cases. *Interventional Neuroradiology,* 1997, 3: 21-35.
201. Mullan S, Raimondi A, Dobben G, Vailati G, Hekmatpanah J: Electrically induced thrombosis in intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 1965, 22 (6): 539- 547.
202. Mullan S: Stereotactic thrombosis of intracranial aneurysms. *Confin Neurol*, 1969, 31(1): 94.
203. Murayama Y, Viñuela F, Suzuki Y, Do H, Massoud T, Guglielmi G, Ji C, Iwaki M, Kusakabe M, Kamio M, Abe T: Ion implantation and protein coating of detachable coils for endovascular treatment of cerebral aneurysms: concepts and preliminary results in swine models. *Neurosurgery*, 1997, 40(6): 1233- 1244.
204. Murayama Y, Suzuki Y, Viñuela F, Kaibara M, Kurotobi K, Iwaki M, Abe T: Development of a biologically active Guglielmi detachable coil for the treatment of cerebral aneurysms. Part I: in vitro study. *AJNR*, 1999, 20(10): 1986-1991.
205. Murayama Y, Viñuela F, Duckwiler G, Gobin Y, Guglielmi G: Embolization of incidental cerebral aneurysms by using the Guglielmi detachable coil system. *J Neurosurg*, 1999, 90(2): 207- 214.
206. Murayama Y, Tateshima S, Gonzalez N, Vinuela F: Matrix and bioabsorbable polymeric coils accelerate healing of intracranial aneurysms: long- term experimental study. *Stroke,* 2003, 34(8): 2031- 2037.
207. Murayama Y, Nien Y, Duckwiler G, Gobin Y, Jahan R, Frazee J, Martin N, Viñuela F: Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 year's experience. *J Neurosurg*, 2003, 98 (5): 959- 966.
208. Murayama Y, Viñuela F, Ishii A, Nien Y, Yuki I, Duckwiler G, Jahan R: Initial clinical experience with matrix detachable coils for the treatment of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 2006, 105(2): 192-199.
209. Nakagawa T, Hashi K: The incidence and treatment of asymptomatic, unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg,* 1994, 80: 217- 223.
210. Niskanen M, Hernesniemi J, Vapalahti M, Kari A: One- year outcome in early aneurysm surgery: prediction of outcome. Wien: *Acta Neurochir,* 1993, 123: 25 -32.
211. Nixon R, Thompson S: Parametric modelling of cost data in medical studies. *Stat Med,* 2004, 23: 1311- 1331.
212. Ng P, Khangure M, Phatouros C, Bynevelt M, ApSimon H, McAuliffe W: Endovascular treatment of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils: analysis of midterm angiographic and clinical outcomes. *Stroke*, 2002, 33(1): 210-217.
213. Norbäck O, Gál G, Johansson M, Solander S, Tovi M, Persson L, Ronne-Engström E, Enblad P: The establishment of endovascular aneurysm coiling at a

neurovascular unit: report of experience during early years. *Neuroradiology,* 2005, 47: 144- 152.
214. Norlen G, Olivecrona H: The treatment of aneurysms of the circle of Willis. *J Neurosurg,* 1953, 10(4): 404- 415.
215. Nyström S: Some aspects of the treatment of intracranial aneurysms. *Int Surg,* 1966, 45(1):19- 23.
216. Ofman J, Sullivan S, Neumann P, Chiou C, James M, Wade S, Hay J: Examining the Value and Quality of Health Economic Analyses: Implications of Utilizing the QHES. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 2003, 9 (1): 53-61.
217. Ogilvy C, Carter B: A proposed comprehensive grading system to predict outcome for surgical management of intracranial aneurysms. *Neurosurgery,* 1998, 42: 959- 968.
218. Ogilvy C, Cheung A, Hoh B, Carter B: Outcomes for surgical and endovascular management of intracranial aneurysms using a comprehensive grading system. *Neurosurgery,* 2006,59: 1037- 1042.
219. Olivecrona H: Complications of cerebral angiography. *Neuroradiology,* 1977, 14(4):175- 181.
220. OHTAC: Coil embolization for Intracranial aneurysm. *Ontario Health Technology Assessment Series,* 2006, (6):1
221. Pakarinen S: Incidence, etiology, and prognosis of primary subarachnoid haemorrhage. A study based on 589 cases diagnosed in a defined urban population during a defined period. *Acta Neurol Scand,* 1967, 43(29): 1- 28.
222. Papo I, Bodosi M, Doczi T: Intracerebral haematomas from aneurysm rupture: their clinical significance. *Acta Neurochir,* 1987, 89: 100- 105.
223. Park H, Horowitz M, Jungreis C, Kassam A, Koebbe C, Genevro J, Dutton K, Purdy P. Endovascular Treatment of Paraclinoid Aneurysms: Experience with 73 Patients. *Neurosurgery,* 2003, 14- 24.
224. Pasqualin A, Bazzan A, Cavazzani P, Scienza R, Licata C, Pian R: Intracranial hematoma following aneurysmal rupture: experience with 309 cases. *Surg Neurology,* 1986, 25: 6- 17.
225. Phillips L 2nd, Whisnant J, O'Fallon W, Sundt T Jr: The unchanging pattern of subarachnoid haemorrhage in a community. *Neurology,* 1980, 30 (10): 1034- 1340.
226. Pierot L, Bonafe A, Bracard S and Leclerc X: Endovascular treatment of intracranial aneurysms with matrix detachable coils: immediate posttreatment results from a prospective multicenter registry. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006, 27(8): 1693-1699.
227. Pierot L, Cognard C, Ricolfi F, Anxionnat R. CLARITY Investigators: Immediate anatomic results after the endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms: analysis in the CLARITY series. *AJNR,* 2010, 31(5): 907- 911.
228. Plowman R, Clarke A, Clarke M, Byrne J: Sixteen- year single- surgeon experience with coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: recurrence rates and incidence of late rebleeding. Clinical article. *J Neurosurg,* 2011, 114(3): 863- 874.
229. Porter P, Mazighi M, Rodesch G, Alvarez H, Aghakhani N, David P, Lasjaunias P: Endovascular and surgical management of multiple intradural aneurysms. Review of 122 patients managed between 1993 and 1999. *Interventional Neuroradiology,* 2001, 7(4): 291- 302.
230. Prolo D, Hanberry J: Intraluminal occlusion of the carotid- cavernous sinus fistula with a balloon catheter. *J Neurosurg,* 1971, 35: 237- 242.

231. Raaymakers T, Rinkel G, Limburg M, Algra A: Mortality and morbidity of surgery for unrupturedd intracranial aneurysms: a meta- analysis. *Stroke*, 1998, 29:1531- 1538.
232. Rankin J: Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J,* 1957, 2(5): 200- 215.
233. Rascati K, Smith M, Neilands T: Dealing with skewed data: an example using asthma- related costs of medicaid clients. *Clin Ther,* 2001, 23: 481- 498.
234. Raymond J, Roy D: Safety and efficacy of endovascular treatment of acutely ruptured aneurysms. *Neurosurgery*, 1997, 41 (6): 1235- 1245.
235. Raymond J, Desfaits A, Roy D: Fibrinogen and vascular smooth muscle cell grafts promote healing of experimental aneurysms treated by embolization. *Stroke,* 1999, 30(8): 1657- 1664.
236. Raymond J, Guilbert F, Weill A, Georganos S, Juravsky L, Lambert A, Lamoureux J, Chagnon M, Roy D: Long- term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke,* 2003, 34(6): 1398- 1403.
237. Raymond J, Roy D, Leblanc P, Roorda S, Janicki C, Normandeau L, Morel F, Gevry G, Bahary JP, Chagnon M, Guilbert F, Weill A: Endovascular treatment of intracranial aneurysms with radioactive coils: Initial clinical experience. *Stroke,* 2003, 34: 2801- 2806.
238. Raymond J, Molyneux A, Fox AJ, Johnston S, Collet J, Rouleau I, TEAM Collaborative Group. The TEAM trial: Safety and efficacy of endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms in the prevention of aneurysmal hemorrhages: A randomized comparison with indefinite deferral of treatment in 2002 patients followed for 10 years. *Trials,* 2008, 9: 43.
239. Regli L, Uske A, Tribolet N: Endovascular coil placement compared with surgical clipping for the treatment of unruptured middle cerebral artery aneurysms: a consecutive series. *Journal of Neurosurgery*, 1999, 90 (6): 1025-1030.
240. Regli L, Dehdashti A, Uske A, de Tribolet N: Endovascular coiling compared with surgical clipping for the treatment of unruptured middle intracranial artery aneurysms: an update. *Acta Neurochirurgica-Supplement.* 2002, 82: 41- 46.
241. Reidy J, Qureshi S: Interlocking detachable platinum coils, a controlled embolization device: early clinical experience. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 1996, 19(2): 85- 90.
242. Report of World Federation of Neurological Surgeons committee on a universal subarachnoid hemorrhage grading scale. *J Neurosurg*, 1988, 68: 985-986.
243. Rinkel G, Djibuti M, Algra A, van Gijn J: Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke,* 1998, 29(1): 251-256.
244. Rinkel G, Feigin V, Algra A, van den Bergh W, Vermeulen M, van Gijn J: Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 1.
245. Rinne J, Hernesniemi J: De novo aneurysms: special multiple intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 1993, 33: 981- 985.
246. Rinne J, Hernesniemi J, Puranen M, Saari T: Multiple intracranial aneurysms in a defined population: prospective angiographic and clinical study. *Neurosurgery,* 1994, 35(5): 803- 808.
247. Romodanov A, Shcheglov V: Endovascular method of excluding from the circulation saccular cerebral arterial aneurysms, leaving intact vessels patient. Wien: *Acta Neurochir Suppl,* 1979, 28(1): 312- 315.

248. Ronkainen A, Hernesniemi J: Subarachnoid haemorrhage of unknown aetiology. Wien: *Acta Neurochir*, 1992, 119(1-4): 29- 34.
249. Ronkainen A, Miettinen H, Karkola K, Papinaho S, Vanninen R, Puranen M, Hernesniemi J: Risk of harboring an unruptured intracranial aneurysm. *Stroke*, 1998, 29(2): 359- 362.
250. Roos Y, Beenen L, Groen R, Albrecht K, Vermeulen M: Timing of surgery in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: rebleeding is still the major cause of poor outcome in neurosurgical units that aim at early surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, 63(4): 490- 493.
251. Roos Y, Dijkgraaf M, Albrecht K, Beenen L, Groen R, de Haan R, Vermeulen M: Direct costs of modern treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the first year after diagnosis. *Stroke*, 2002, 33(6): 1595-1599.
252. Ross N, Hutchinson P, Seeley H, Kirkpatrick P: Timing of surgery for supratentorial aneurysmal subarachnoid haemorrhage: report of a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 2002, 72(4): 480- 484.
253. Roos Y, Rinkel G, Vermeulen M, Algra A, van Gijn J: Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (2).
254. Rosenorn J, Eskesen V, Schmidt K, Ronde F: The risk of rebleeding from ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 1987, 67: 329- 332.
255. Roy D, Milot G, Raymond J, et al.: Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke*, 2001, 32 (9): 1998- 2004.
256. Saiveland H, Hillman J, Brandt L, Edner G, Jakobsson K, Algers G: Overall outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A prospective study from neurosurgical units in Sweden during a 1- year period. *J Neurosurg,* 1992, 76(5): 729- 734.
257. Sakaki T, Tominaga M, Miyamoto K, Tsunoda S, Hiasa Y: Clinical studies of de novo aneurysms. *Neurosurgery*, 1993, 32: 512- 517.
258. Sakuma I, Tomura N, Kinouchi H et al.: Postoperative three- dimensional CT angiography after cerebral aneurysm clipping with titanium clips: detection with single detector CT. Comparison with intra- arterial digital subtraction angiography. *Clin Radiol,* 2006, 61(6): 505- 512.
259. Sano H, Kato Y, Abdeen K, Kanaoka N, Kanno T: Comparing results of direct surgery versus coil embolization for intracranial aneurysms. *Journal of Stroke& Cerebrovascular Diseases,* 2000, 9(2): 77- 79.
260. Sarwar M, Batnitzky S, Schechter M, Liebeskind A, Zimmer A: Growing intracranial aneurysms. *Radiology*, 1976, 120: 603- 607.
261. Scanarini M, Mingrino S, Giordano R, Baroni A: Histological and ultrastructural study of intracranial saccular aneurysmal wall. Wien: *Acta Neurochir*, 1978, 43: 171- 182.
262. Schievink W. Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery,* 1997, 40: 651- 663.
263. Schulman K, Kinosian B, Jacobson T, et al: Reducing high blood cholesterol level with drags. Cost- effectiveness of pharmacological management. *JAMA*, 1990, 264: 3025- 3033.
264. Sculpher M, Buxton M: The episode- free day as a composite measure of effectiveness: an illustrative economic evaluation of formoterol versus salbutamol in asthma therapy. *Pharmacoeconomics*, 1993,4(5): 345- 352.
265. Sekhon L, Morgan M, Sorby W, Grinnell V: Combined endovascular stent implantation and endovascular coil placement for the treatment of a wide- necked vertebral artery aneurysm: technical case report. *Neurosurgery*, 1998, 43(2): 380- 383.

266. Serbinenko F: Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. *J Neurosurg*, 1974, 41: 125- 145.
267. Shaffrey M, Shaffrey C, Kassell N: Surgical management of ruptured aneurysms. In: Adams HP (eds): Handbook of Cerebrovascular Diseases. NY: *Marcel Dekker*, 1993, 509- 518.
268. Shaffrey M, Shaffrey C, Kassell N: Early versus delayed surgery for ruptured aneurysms. In: Awad IA(eds): Current Management of Cerebral Aneurysms. Park Ridge: *American Association of Neurological Surgeons Publications*, 1993, 119- 124.
269. Shibuya M, Suzuki Y, Sugita K, Saito I, Sasaki T, Takakura K, Nagata I, Kikuchi H, Takemae T, Hidaka H, Nakashima M: Effect of AT877 on cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Results of a prospective placebo- controlled double- blind trial. *J Neurosurg*, 1992,76: 571-577.
270. Sindou M, Acevedo J, Turjman F: Aneurysmal remnants after microsurgical clipping: classification and results from a prospective angiographic study (in a consecutive series of 305 operated intracranial aneurysms).Wien: *Acta Neurochir*, 1998, 140:1153- 1159.
271. Singh V, Gress D, Higashida R, Dowd C, Halbach V, Johnston S: The learning curve for coil embolization of unruptured intracranial aneurysms. *AJNR*, 2002, 23(5): 768- 771.
272. Sluzewski M, van Rooij W, Beute G, Nijssen P: Late rebleeding of ruptured intracranial aneurysms treated with detachable coils. *AJNR*, 2005, 26(10): 2542- 2549.
273. Solenski N, Haley E Jr, Kassell N, Kongable G, Germanson T, Truskowski L, Torner J: Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study. *Crit Care Med*, 1995, 23(6): 1007- 1017.
274. Solomon R, Onesti S, Klebanoff L: Relationship between the timing of aneurysm surgery and the development of delayed cerebral ischemia. *J Neurosurg*, 1991, 75: 56- 61.
275. Sonnenberg F, Beck J: Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*, 1993,13: 322- 338.
276. Spaziante R, De Chiara A, Iaccarino V, Stella L, Benvenuti D, Giamundo A: Intracavernous giant fusiform aneurysm of the carotid artery treated with Gianturco coils. *Neurochirurgia*, 1986, 29(1): 34- 41.
277. Stegmayr B, Eriksson M, Asplund K: Declining mortality from Subarachnoid Hemorrhage: Changes in incidence and case fatality from 1985 through 2000. *Stroke*, 2004, 35: 2059- 2063.
278. Steiger H: Pathophysiology of development and rupture of cerebral aneurysms.Wien: *Acta Neurochir Suppl*, 1990, 48: 1- 57.
279. Suarez J, Qureshi A, Yahia A, Parekh P, Tamargo R, Williams M, et al: Symptomatic vasospasm diagnosis after subarachnoid hemorrhage: evaluation of transcranial Doppler ultrasound and cerebral angiography as related to compromised vascular distribution. *Crit Care Med*, 2002, 30: 1348- 1355.
280. Suarez J, Tarr R, Selman W: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*, 2006, 354: 387- 396.
281. Sugiu K, Katsumata A, Kusaka N, Sasahara W, Tokunaga K, Martin J, Rufenacht D, Ohmoto T: Combined use of electrolytically and mechanically detachable platinum coils for endovascular treatment of cerebral aneurysms- technical note. Tokyo: *Neurol Med Chir*, 2004, 44(5): 269- 273.
282. Suzuki J, Ohara H: Clinicopathological study of cerebral aneurysms. Origin, rupture, repair, and growth. *J Neurosurg*, 1978, 48: 505- 514.

283. Takahashi T, Nakamura K, Andoh K, Tajima M: Bilateral nontraumatic intracavernous internal carotid aneurysms presenting with massive epistaxis. Tokyo: *Neurol Med Chir*, 1988, 28(9): 904- 909.
284. Takao H, Nojo T, Ohtomo K: Screening for familial intracranial aneurysms: decision and cost- effectiveness analysis. *Acad Radiol*, 2008, 15(4): 462- 471.
285. Takao H, Nojo T, Ohtomo K: Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms: A Decision. Analysis. *British Journal* of *Radiology*, 2008, 81: 299-303.
286. Taki W, Handa H, Yamagata S, Ishikawa M, Iwata H, Ikada Y: Radiopaque solidifying liquids for releasable balloon technique: a technical note. *Surg Neurol*, 1980, 13(2): 140- 142.
287. Talwalkar J, Angulo P, Johnson C, Petersen B, Lindor K: Cost-minimization analysis of MRC versus ERCP for the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*, 2004, 40 (1): 39-45.
288. Tapaninaho A, Hernesniemi J, Vapalahti M: Emergency treatment of cerebral aneurysms with large haematomas. *Acta Neurochir*, 1988, 91: 21-24.
289. Taylor B, Harries P, Bullock R: Factors affecting outcome after surgery for intracranial aneurysm in Glasgow. *Br J Neurosurg*, 1991, 5: 591-600.
290. Teasdale G, Jennett B: Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 1974, 2(7872): 81- 84.
291. Teksam M, McKinney A, Cakir B, et al.: Multi- slice computed tomography angiography in the detection of residual or recurrent cerebral aneurysms after surgical clipping. *Acta Radiol*, 2004, 45: 571- 576.
292. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, et al. (June 1995). "Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness". *Risk Anal.* **15** (3): 369–90.doi:10.1111/j.1539-6924.1995.tb00330.x
293. terBerg H, Dippel D, Limburg M, Schieving W, van Gijn J: Familial intracranial aneurysms. A review. *Stroke*, 1992, 23: 1024- 1030.
294. ter Berg H, Dippel D, Habbema J, et al.: Treatment of intact familial intracranial aneurysms: a decision- analytic approach. Neurosurgery, 1988, 23: 329-334.
295. Thompson S, Barber J: How should cost data in pragmatic randomised trials be analysed? *BMJ*, 2000, 320(7243): 1197- 1200.
296. Thompson S, Nixon R: How sensitive are cost-effectiveness analyses to choice of parameter distributions? *Medical Decision Making*, 2005, 25: 416-423.
297. Thornton J, Debrun G, Aletich V, Bashir Q, Charbel F, Ausman J: Follow- up angiography of intracranial aneurysms treated with endovascular placement of Guglielmi detachable coils. *Neurosurgery*, 2002, 50(2): 239- 249.
298. Tindall G, Odom G: Saccular aneurysms of the brain. Surgical treatment, in Vinken P, Bruyn G(eds): Handbook of Clinical Neurology. Vascular Diseases of the Nervous System, Part II. Amsterdam: *North-Holland*, 1972, 12: 205- 226.
299. Tokuda Y, Inagawa T, Katoh Y, et al: Intracerebral hematoma in patients with ruptured cerebral aneurysms. *Surg Neurol*, 1995, 43: 272- 277.
300. Tonn J, Hoffmann O, Hofmann E, Schlake H, Sorensen N, Roosen K: "De novo" formation of intracranial aneurysms: Who is at risk? *Neuroradiology*, 1999, 41(9): 674- 679.
301. Tummala R, Chu R, Madison M, Myers M, Tubman D, Nussbaum E: Outcomes after aneurysm rupture during endovascular coil embolization. *Neurosurgery*, 2001, 49: 1059- 1067.

302. Unlu E, Cakir B, Gocer B, Tuncbilek N, Gedikoglu M: The role of contrast-enhanced MR angiography in the assessment of recently ruptured intracranial aneurysms: a comparative study. *Neuroradiology*, 2005, 47: 780-791.
303. Vale F, Bradley E, Fisher W 3rd: The relationship of subarachnoid hemorrhage and the need for postoperative shunting. *J Neurosurg*, 1997, 86: 462- 466.
304. van Crevel H, Habbema J, Braakman R: Decision analysis of the management of incidental intracranial saccular aneurysms. *Neurology*, 1986, 36: 1335- 1339.
305. van der Schaaf I, Brilstra E, Rinkel G, Bossuyt P, van Gijn J: Quality of life, anxiety, and depression in patients with an untreated intracranial aneurysm or arteriovenous malformation. *Stroke*, 2002, 33: 440- 443.
306. van Gelder J: Computed tomographic angiography for detecting cerebral aneurysms: Implications of aneurysm size distribution for the sensitivity, specificity, and likelihood ratios. *Neurosurgery*, 2003, 53: 597-606.
307. van Gijn J, Hijdra A, Wijdicks E, Vermeulen M, van Crevel H: Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 1985, 63: 355- 362.
308. van Gijn J, Rinkel G: Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*, 2001, 124 (2): 249- 278.
309. van Gijn J, Kerr R, Rinkel G: Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*, 2007, 369(9558): 306- 318.
310. van Loon J, Yousry T, Fink U, Seelos K, Reulen H, Steiger H: Postoperative spiral computed tomography and magnetic resonance angiography after aneurysm clipping with titanium clips. *Neurosurgery*, 1997, 41(4): 851- 856.
311. Vanninen R, Koivisto T, Saari T, Hernesniemi J, Vapalahti M: Ruptured intracranial aneurysms: acute endovascular treatment with electrolytically detachable coils - a prospective randomized study. *Radiology*, 1999, 211(2): 325- 336.
312. Vanninen R, Manninen H, Ronkainen A: Broad- based intracranial aneurysms: thrombosis induced by stent placement. *AJNR*, 2003, 24(2): 263-266.
313. Vindlacheruvu R, Crossman J, Dervin J, Kane P: The impact of interventional neuroradiology on service in a neurosurgical unit. *British Journal* of *Neurosurgery*, 2003, 17(2): 155- 159.
314. Viñuela F, Duckwiler G, Mawad M: Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. *J Neurosurg*, 1997, 86(3): 475- 482.
315. Wanke I, Doerfler A, Schoch B, Stolke D, Forsting M: Treatment of wide-necked intracranial aneurysms with a self- expanding stent system: initial clinical experience. *AJNR*, 2003, 24(6):1192- 1199.
316. Wardlaw J, White P: The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain*, 2000, 123(2): 205- 221.
317. Wartenberg K, Schmidt J, Claassen J, Temes R, Frontera J, Ostapkovich N, Parra A, Connolly E, Mayer S: Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*, 2006, 34 (3): 617- 623.
318. Weinstein M, Fineberg H: Clinical decision analysis. In: Weinstein M, Fineberg H, Elstein A, Frazier H, Neuhauser D, Neutra R, et al: Clinical decision analysis. Philadelphia: *WB Saunders Company*, 1980, 84- 94.
319. Weir B: Intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: an overview, in Wilkins R, Rengachary S(eds): McGraw-Hill NY: *Neurosurgery*, 1985, 2: 1308- 1329.
320. Weir B, MacDonald L: Intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage an overview, in Wilkins R, Rengachary S(eds). St Louis , Mc Graw-hill: *Neurosurgery*, 1996, 2191- 2213.

321. Weir B, Disney L, Karrison T: Sizes of ruptured and unruptured aneurysms in relation to their sites and the ages of patients. *J Neurosurg*, 2002, 96: 64- 70.
322. Weisberg L: Computed tomography in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 1979, 29: 802- 808.
323. Westerlaan H, van Dijk J, Marijke C, van der Weide M, Groot J, Groen R, Mooij J, Oudkerk M: Intracranial Aneurysms in Patients with Subarachnoid Hemorrhage: CT Angiography as a Primary Examination Tool for Diagnosis-Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*, 2011, 258(1): 134- 145
324. Wheelock B, Weir B, Watts R, Mohr G, Khan M, Hunter M, et al: Timing of surgery for intracerebral hematomas due to aneurysm rupture. *J Neurosurg*, 1983, 58:476- 481.
325. White P, Wardlaw J, Easton V: Can noninvasive imaging accurately depict intracranial aneurysms? A systematic review. *Radiology*, 2000, 217(2): 316- 370.
326. Whitfield P, Kirkpatrick P: Timing of surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, (2).
327. Whiting D, Barnett G, Little J: Management of subarachnoid hemorrhage in the critical care unit. *Cleve Clin Med*, 1989, 56: 775-785.
328. Wiebers D, Whisnant J, Sundt TJr, O'Fallon W: The significance of unruptured intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurgery*, 1987, 66: 23-29.
329. Wiebers D: Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*, 2003, 362(7): 103-110.
330. Wijdicks E, Vermeulen M, Hijdra A, et al: Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: Is fluid restriction harmful? *Ann Neurol*, 1985, 17: 137- 140.
331. Wilby M, Sharp M, Whitfield P, Hutchinson P, Menon D, Kirkpatrick P: Cost-effective outcome for treating poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2003, 34: 2508- 2511.
332. Willinsky R, Peltz J, da Costa L, Agid R, Farb R, terBrugge K: Clinical and angiographic follow- up of ruptured intracranial aneurysms treated with endovascular embolization. *AJNR*, 2009, 30(5):1035- 1040.
333. Wolstenholme J, Rivero-Arias O, Gray A, Molyneux A, Kerr R, Yarnold J, Sneade M, ISAT Collaborative Group: Treatment pathways, resource use, and costs of endovascular coiling versus surgical clipping after aSAH. *Stroke*, 2008,39:111-119.
334. Wolstenholme J, Rivero-Arias O, Gray A: Burden of disease and costs of aneurysmal subarachnoid haemorrhage (aSAH) in the United Kingdom. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 2010, 8:6
335. Wouter I. Schievink MD: Intracranial Aneurysms, *N Engl J Med*, 1997, 336: 28- 40.
336. Yasargil M, Fox J: The microsurgical approach to intracranial aneurysms. *Surg Neurol*, 1975, 3(1): 7- 14.
337. Yasui N, Magarisawa S, Suzuki A, et al: Subarachnoid hemorrhage caused by previously diagnosed, previously unruptured intracranial aneurysms: a retrospective analysis of 25 cases. *Neurosurgery*, 1996, 39: 1096- 1101.
338. Yentur E, Gurbuz S, Tanriverdi T, Kaynar M, Kocer N, Islak C: Clipping and coiling of intracerebral aneurysms: A cost analysis from a developing country. *Neurosurgery Quarterly*, 2004, 14(3): 127- 132.
339. Zaroff J, Rordorf G, Titus J et al.: Regional myocardial perfusion after experimental subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2000, 31: 1136- 1143.

340. http://en.wikipedia.org/wiki/Attributable_risk
341. http://en.wikipedia.org/wiki/Relative_risk
342. http://www.euroqol.org/eq-5d-products/how-to-obtain-eq-5d.html
343. http://www.hscic.gov.uk/article/2021/Website-Search
344. http://www.medscape.com/viewarticle/762358_3
345. http://www.nhif.bg/web/guest/700
346. www.**nice**dsu.org.uk/**NICE**-Methods-Guide-updates(1985333)

НОРМАТИВНИ УРЕДБИ

1 -ДОГОВОР № РД-НС-01-4 от 18 декември 2013 г. за приемане на обеми и цени на медицинската помощ за 2014 г. между Националната здравноосигурителна каса и Българския лекарски съюз ДВ брой: 3, стр.83 от дата 10.1.2014 г. *в сила от 1 януари 2014 г.*
http://dv.parliament.bg/DVWeb/showMaterialDV.jsp;jsessionid=9484663E552B2D35AF7564FD047DC41A?idMat=81557

2 - ДОГОВОР № РД-НС-01-2 от 29.12.2014 г. за приемане на обеми и цени на медицинската помощ за 2015 г. между Националната здравноосигурителна каса и Българския лекарски съюз Издаден от Националната здравноосигурителна каса, обн., ДВ, бр. 5 стр.6 от 20.01.2015 г., в сила от 1.01.2015 г. и е със срок на действие до 31.12.2015г.
http://dv.parliament.bg/DVWeb/showMaterialDV.jsp;jsessionid=30845D08DF149A4C7AF78325A5ECD7F8?idMat=91297

3 - Приложение 5 от ПОСТАНОВЛЕНИЕ № 5 на МС от 10.01.2013 г. за приемане на обемите и цените на медицинската помощ по чл. 55, ал. 2, т. 2 от Закона за здравното осигуряване за 2013 г. Обн., ДВ, бр. 5 от 18.01.2013 г., в сила от 1.01.2013 г.
http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:bBo9ifMIkMkJ:www.mh.government.bg/media/filer_public/2015/04/08/pms-5_10-01-2013_priemane-obemi-tseni-meditsinksa-pomosht.pdf+&cd=1&hl=bg&ct=clnk&gl=bg

4 - **Приложение № 1 към чл. 1, ал. 2** ***Раздел Б*** **„Спецификация на медицинските изделия, прилагани в условията на болничната помощ”** Утвърден с Решение на НС на НЗОК РД-НС-04-61/10 юни 2014 г. по реда на Методиката за условията и реда за договаряне на стойността на медицинските изделия, предназначени за заболявания, включени в списъка по наредбата по чл. 45, ал. 3 от ЗЗО, и на медицинските изделия, които се заплащат в условията на болничната медицинска помощ, обн. ДВ, бр. 3 стр. 107от 10 януари 2014 г., в сила от 1 юли 2014 г.
http://dv.parliament.bg/DVWeb/showMaterialDV.jsp?idMat=81559

5 - Списък с медицински изделия по групи, които НЗОК заплаща в условията на болничната медицинска помощ, и стойността, до която НЗОК заплаща за всяка група съставен по реда Наредба № 10 от 24.03.2009г. за условията и реда за заплащане на лекарствени продукти по чл. 262, ал.6, т.1 от ЗЛПХМ, на медицински изделия и на диетични храни за специални медицински цели, както и на лекарствени продукти за здравни дейности по чл. 82, ал. 2, т. 3 от Закона за здравето(обн. ДВ, бр.24 от 31.03.2009г, посл.изм. и доп. бр. 48 от 10 юни 2014г. /в сила от 01 април 2015 г.)
http://www.nhif.bg/web/guest/243

Въпросник EQ-5D-3L Приложение1

Health Questionnaire

English version for the UK (validated for Ireland)

SAMPLE

© 1990 EuroQol Group EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

By placing a tick in one box in each group below, please indicate which statements best describe your own health state today.

Mobility

I have no problems in walking about ❑

I have some problems in walking about ❑

I am confined to bed ❑

Self-Care

I have no problems with self-care ❑

I have some problems washing or dressing myself ❑

I am unable to wash or dress myself ❑

Usual Activities (*e.g. work, study, housework, family or leisure activities*)

I have no problems with performing my usual activities ❑

I have some problems with performing my usual activities ❑

I am unable to perform my usual activities ❑

Pain/Discomfort

I have no pain or discomfort ❑

I have moderate pain or discomfort ❑

I have extreme pain or discomfort ❑

Anxiety/Depression

I am not anxious or depressed ❑

I am moderately anxious or depressed ❑

I am extremely anxious or depressed ❑

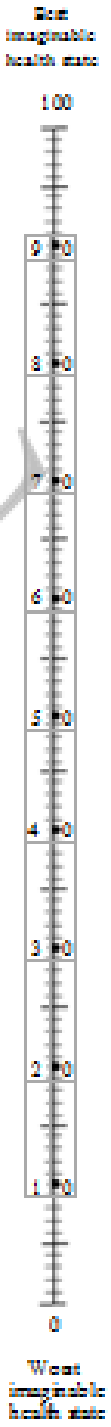
SAMPLE

© 1990 EuroQol Group EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

To help people say how good or bad a health state is, we have drawn a scale (rather like a thermometer) on which the best state you can imagine is marked 100 and the worst state you can imagine is marked 0.

We would like you to indicate on this scale how good or bad your own health is today, in your opinion. Please do this by drawing a line from the box below to whichever point on the scale indicates how good or bad your health state is today.

Your own health state today



SAMPLE

© 1990 EuroQol Group EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

Въпросник EQ-5D-5L

Приложение 2

(English version for the UK)

SAMPLE

UK (English) v.2.0 2009 EuroQol Group. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

Under each heading, please tick the ONE box that best describes your health TODAY

MOBILITY

I have no problems in walking about ☐
I have slight problems in walking about ☐
I have moderate problems in walking about ☐
I have severe problems in walking about ☐
I am unable to walk about ☐

SELF-CARE

I have no problems washing or dressing myself ☐
I have slight problems washing or dressing myself ☐
I have moderate problems washing or dressing myself ☐
I have severe problems washing or dressing myself ☐
I am unable to wash or dress myself ☐

USUAL ACTIVITIES *(e.g. work, study, housework, family or leisure activities)*

I have no problems doing my usual activities ☐
I have slight problems doing my usual activities ☐
I have moderate problems doing my usual activities ☐
I have severe problems doing my usual activities ☐
I am unable to do my usual activities ☐

PAIN / DISCOMFORT

I have no pain or discomfort ☐
I have slight pain or discomfort ☐
I have moderate pain or discomfort ☐
I have severe pain or discomfort ☐
I have extreme pain or discomfort ☐

ANXIETY / DEPRESSION

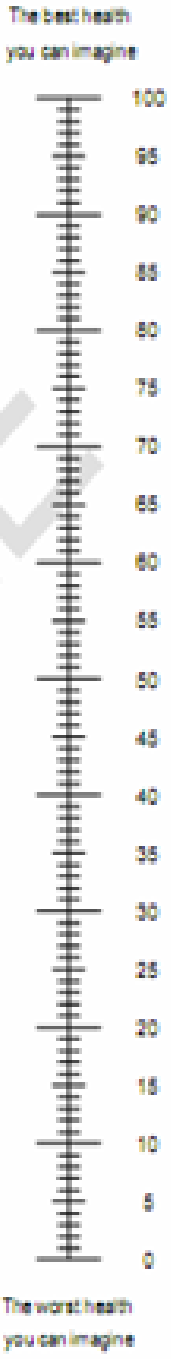
I am not anxious or depressed ☐
I am slightly anxious or depressed ☐
I am moderately anxious or depressed ☐
I am severely anxious or depressed ☐
I am extremely anxious or depressed ☐

SAMPLE

UK (English) v 3.0 2009 EuroQol Group. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

- We would like to know how good or bad your health is TODAY.
- This scale is numbered from 0 to 100.
- 100 means the best health you can imagine.
  0 means the worst health you can imagine.
- Mark an X on the scale to indicate how your health is TODAY.
- Now, please write the number you marked on the scale in the box below.

YOUR HEALTH TODAY =



SAMPLE

UK (English) v 2 © 2009 EuroQol Group. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

THE QHES INSTRUMENT Приложение 3

Questions	Points	Yes	No
1.Was the study objective presented in a clear, specific, and measurable manner?	7		
2.Were the perspective of the analysis (societal, third-party payer, etc.) and reasons for its selection stated?	4		
3.Were variable estimates used in the analysis from the best available source (i.e., randomized control trial - best, expert opinion - worst)?	8		
4.If estimates came from a subgroup analysis, were the groups prespecified at the beginning of the study?	1		
5.Was uncertainty handled by (1) statistical analysis to address random events, (2) sensitivity analysis to cover a range of assumptions?	9		
6.Was incremental analysis performed between alternatives for resources and costs?	6		
7.Was the methodology for data abstraction (including the value of health states and other benefits) stated?	5		
8.Did the analytic horizon allow time for all relevant and important outcomes? Were benefits and costs that went beyond 1 year discounted (3% to 5%) and justification given for the discount rate?	7		
9.Was the measurement of costs appropriate and the methodology for the estimation of quantities and unit costs clearly described?	8		
10.Were the primary outcome measure(s) for the economic evaluation clearly stated and did they include the major short-term was justification given for the measures/scales used?	6		
11.Were the health outcomes measures/scales valid and reliable? If previously tested valid and reliable measures were not available, was justification given for the measures/scales used?	7		
12.Were the economic model (including structure), study methods and analysis, and the components of the numerator and denominator displayed in a clear, transparent manner?	8		
13.Were the choice of economic model, main assumptions, and limitations of the study stated and justified?	7		
14.Did the author(s) explicitly discuss direction and magnitude of potential biases?	6		
15.Were the conclusions/recommendations of the study justified and based on the study results?	8		
16.Was there a statement disclosing the source of funding for the study?	3		
TOTAL POINTS	100		

Joshua J. Ofman, MD, MSHS; Sean D. Sullivan, PhD; Peter J. Neumann, ScD; Chiun-Fang Chiou, PhD; James M. Henning, MS; Sally W. Wade, MPH; and Joel W. Hay, PhD: Examining the Value and Quality of Health Economic Analyses: Implications of Utilizing the QHES. J Managed Care Pharm. 2003(9)1: 53-61

Видове емболизиращи материали

Приложение 4

OntarioHealthTechnologyAssessmentSeries2006;Vol.6,No.1: CoilEmbolizationfor IntracranialAneurysms AnEvidence-BasedAnalysis

Embolization Coils			February 23, 2006
Company Name	Licence	Licence Name	Indications
BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION	1106	PLATINUM COILS	DESIGNED TO OBSTRUCT OR REDUCE BLOOD FLOW IN THE PERIPHERAL AND NEUROVACULATURE. THE DEVICES ARE INTENDED FOR USE IN THE INTERVENTIONAL RADIOLOGIC MANAGEMENT OF ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS AND ARTERIOVENOUS FISTULAS WHEN DEVACULARISATION PRIOR TO DEFINITIVE SURGICAL RESECTION IS DESIRABLE.
	1155	CONTOUR EMBOLI ARTIFICIAL EMBOLIZATION DEVICE.	CONTOUR EMBOLI ARTIFICIAL EMBOLIZATION DEVICE
	1248	INTERLOCKING DETACHABLE COIL	DESIGNED TO OBSTRUCT OR REDUCE BLOOD FLOW IN THE PERIPHERAL AND NEUROVASCULATURE. IN THE INTERVENTIONAL RADIOLOGIC MANAGEMENT OR ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS AND ARTERIOVENOUS FISTULAS WHEN DEVASCULARISATION PRIOR TO DEFINITIVE SURGICAL RESECTION IS DESIRABLE
	1249	BERENSTEIN LIQUID COIL	TO OBSTRUCT OR REDUCE BLOOD FLOW IN THE PERIPHERAL AND NEUROVASCULATURE. FOR USE IN THE INTERVENTIONAL RADIOLOGIC MANAGEMENT OR ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS AND ARTERIOVENOUS FISTULAS WHEN DEVASCULARISATION PRIOR TO DEFINITIVE SURGICAL RESECTION IS DESIRABLE.

1653	GDC-GUGLIELMI DETACHABLE COILS	THE GDC IN INTENDED FOR EMBOLIZING CERTAIN INTRACRANIAL ANEURYSMS THAT ARE CONSIDERED TO BE VERY HIGH RISK FOR MANAGEMENT BY TRADITIONAL OPERATIVE TECHNIQUES OR INOPERABLE AND DETACHED USING AN ENERGY SOURCE.
9827	FIBERED PLATINUM COIL	TO OBSTRUCT OR REDUCE RATE OF BLOOD FLOW IN THE PERIPHERAL AND NEUROVASCULATURE
15362	GDC-GUGLIELMI DETACHABLE COILS	INTENDED FOR EMBOLIZING CERTAIN INTRACRANIAL ANEURYSM THAT ARE CONSIDERED TO BE VERY HIGH RISK FOR MANAGEMENT BY TRADITIONAL OPERATIVE TECHNIQUES OR INOPERABLE AND FOR OTHER NEURO VASCULAR ABNORMALITIES SUCH AS ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS & ARTERIOVENOUS FISTULAE. ALSO FOR ARTERIAL& VENOUS EMBOLIZATIONS IN THE PERIPHERAL VASCULAURE.
15364	PLATIUM COILS	DESIGNED TO OBSTRUCT OR REDUCE BLOOD FLOW IN THE PERIPHERAL AND NEUROVASCULATURE. THE DEVICES ARE INTENDED FOR USE IN THE INTERVENTIONAL RADIOLOGIC MANAGEMENT FO ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS AND ARTERIOVENOUS FISTULAS WHEN DEVASCULARISATION PRIOR TO DEFINITIVE SURGICAL RESECTION IS DESIRABLE.
18843	PLATINUM COILS	DESIGNED TO OBSTRUCT OR REDUCE BLOOD FLOW IN THE PERIPHERAL AND NEUROVASCULATURE. THE DEVICES ARE INTENDED FOR USE IN THE INTERVENTIOANL

		RADIOLOGIC MANAGEMENT OF ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS AND ARTERIOVENOUS FISTULAS WHEN DEVASCULARISATION PRIOR TO DEFINITIVE SURGICAL RESECTION IS DESIRABLE.
18914	FIBERED PLATINUM COIL	TO OBSTRUCT OR REDUCE RATE OF BLOOD FLOW IN THE PERIPHERAL AND NEUROVASCULATURE
18942	GDC - GUGLIELMI DETACHABLE COILS	INTENDED FOR EMBOLIZING CERTAIN INTRACRANIAL ANEURYSM THAT ARE CONSIDERED TO BE VERY HIGH RISK FOR MANAGEMENT BY TRADITIONAL OPERATIVE TECHNIQUES OR INOPERABLE. THE COILS ARE DETACHED USING AN ENERGY SOURCE .(GDC POWER SUPPLY)
26574	GDC-GUGLIELMI DETACHABLE COIL	INTENDED FOR EMBOLIZING CERTAIN INTRACRANIAL ANEURYSM THAT ARE CONSIDERED TO BE VERY HIGH RISK F OR MANAGEMENT BY TRADITIONAL OPERATIVE TECHNIQUES OR INOPERABLE. THE COILS ARE DETACHED USING AN ENERGY SOURCE. (GDC POWER SUPPLY)
27484	GDC TRISPAN COIL	INTENDED AS A SUPPLEMENTAL DEVICE FOR CONCURRENT USE WITH BOSTON SCIENTIFIC/TARGET'S GDC FAMILY OF DEVICES IN THOSE ANEURYSMS FOR WHICH USE OF GDC IS INDICATED, BUT WHOSE MORPHOLOGY MAY NOT ALLOW FOR ADEQUATE RETENTION OF COILS WITHIN THE ANEURYSMAL SAC.

	35479	MATRIX DETACHABLE COILS	INTENDED FOR EMBOLIZATION OF THOSE INTRACRANIAL ANEURYSMS THAT ARE CONSIDERED BY THE TREATING NEUROSURGICAL TEAM TO BE VERY HIGH RISK FOR MANAGEMENT BY TRADITIONAL OPERATIVE TECHNIQUES OR INOPERABLE AND FOR EMBOLIZATION OF OTHER NEURO VASCULAR ABNORMALITIES SUCH AS ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS AND ARTERIOVENOUS FISTULAE.
MICRO THERAPEUTICS INC	15133	ONYX LIQUID EMBOLIC SYSTEM	IS INDICATED FOR ENDOVASCULAR EMBOLIZATION OF ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS. EMBOLLYX IS AN EJECTABLE LIQUID EMBOLIC AGENT COMPRISED OF ETHYLENE VINYL ALCOHOL COPOLYMER (EVOH) DISSOLVED IN DIMETHYL SULFOXIDE (DMSO) WITH MICRONIZED TANTALUM POWDER SUSPENDED IN THE POLYMER/SOLVENT SOLUTION TO PROVIDE CONTRAST FOR VISULIZATION UNDER FLUROSCOPY. FOR INTRA CRANIAL ANEURYSMS
	63475	EMBOLIZATION COILS	INTENDED FOR THE ENDOVASCULAR EMOBILIZATION TREATMENT OF INTRACRANIAL ANEURYSMS OR OTHER NEUROVASCULAR DISEASES INCLUDING ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS OF THE BRAIN OR FISTULAS OF THE DURA MATER THAT BECAUSE OF THEIR MORPHOLOGY, THEIR LOCATION, OR THE PATIENTS GENERAL MEDICAL CONDITION

WILLIAM COOK EUROPE A/S, A COOK GROUP COMPANY	I336	JACKSON DETACHABLE EMBOLIZATION COILS	ARE USED FOR EMBOLIZATION OF SELECTIVE VESSEL SUPPLY TO ARTERIO-VENOUS MALFORMATIONS AND OTHER VASCULAR LESSIONS. SUPPLIED STERILE. ADDITION OF THE MREYE JACKSON DETACHABLE EMBOLIZATION COIL. THE COIL ITSELF IS MADE OF AN MRI COMPATIBLE MATERIAL CALLED INCONEL.
	I407	EMBOLIZATION COILS - MREYE	EMBOLIZATION OF SELECTIVE VESSEL SUPPLY TO ARTERIO-VENOUS MALFORMATIONS AND OTHER VASCULAR LESIONS. SUPPLIED STERILE.
	I457	EMBOLIZATION MICROCOILS - PLATINUM	EMBOLIZATION COILS ARE USED FOR EMBOLIZATION OF SELECTIVE VESSEL SUPPLY TO ARTERIO-VENOUS MALFORMATIONS AND OTHER VASCULAR LESIONS. SUPPLIED STERILE.
	I3457	DETACH- II/18 EMBOLIZATION COIL SYSTEM	THE DETACHABLE EMBOLIZATION COIL SYSTEM CONSISTS OF AN INTRODUCER SYSTEM WITH A PREMOUNTED DETACHABLE PLATINUM COIL. THIS SYSTEM IS USED FOR INTERVENTIONAL NEURORADIOLOGY PROCEDURES.
	I3458	EMBOLIZATION COILS FOR PDA CLOSURE	USED FOR THE OCCLUSION OF THE PATENT DUCTUS. THE DUCTUS ARTERIOSUS IS A LARGE MUSCULAR ARTERY THAT SHUNTS BLOOD FROM THE FETAL PULMONARY ARTERY TO THE AORTA.
CORDIS NEUROVASCULAR, INC.	22555	TRUFILL PUSHABLE COIL	USED TO REDUCE OR BLOCK THE RATE OF BLOOD FLOW IN SMALL OR TAPERING VESSELS. INDICATED FOR USE IN THE INTERVENTIONAL RADIOLOGIC MANAGEMENT OR ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS AND OTHER LESIONS OF THE BRAIN, SPINAL CORD AND SPINE.

			WHEN DE-VASCULARIZATION PRIOR TO DEFINITIVE SURGICAL RESECTION IS DESIRED
	38687	TRUFILL DCS DETACHABLE COIL SYSTEM	IS INDICATED FOR EMBOLIZING CERTAIN INTRACRANIAL ANEURYSMS AND FOR EMBOLIZING OTHER VASCULAR MALFORMATIONS SUCH AS ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS AND ARTERIOVENOUS FISTULAE OF THE NEUROVASCULATURE. ALSO INTENDED FOR ARTERIAL AND VENOUS EMBOLIZATION IN THE PERIPHERAL VASCULATURE.
	38169	TRUFILL DCS ORBIT DETACHABLE COILS	INTENDED FOR EMBOLIZING CERTAIN INTRACRANIAL ANEURYSMS AND FOR EMBOLIZING OTHER VASCULAR MALFORMATIONS SUCH AS ARATERIOVENOUS MALFORMATIONS AND ARTERIOVENOUS FISTULAE OF THE NEUROVASULATURE
COOK INCORPORATED, A COOK GROUP COMPANY	658	GIANTURCO-GRIFKA VASCULAR OCCLUSION DEVICE	STERILE, ONE-TIME USE DEVICE USED TO OCCLUDE SELECTIVE VESSEL SUPPLY TO ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS OR OTHER VASCULAR ABNORMALITIES.
	1350	DETACHABLE EMBOLIZATION COILS	EMBOLIZATION COILS ARE USED FOR ARTERIAL AND VENOUS EMBOLIZATION. SUPPLIED STERILE. INTENDED FOR ONE-TIME USE.
	1357	EMBOLIZATION COILS	EMBOLIZTION COILS ARE USED FOR ARTERIAL AND VENOUS EMBOLIZATION. SUPPLIED STERILE. INTENDED FOR ONE-TIME USE.
	1356	EMBOLIZATION COILS	EMBOLIZATION COILS ARE USED FOR ARTERIAL AND VENOUS EMBOLIZATION. SUPPLIED STERILE. INTENDED FOR ONE-TIME USE.

	2829	HILAL EMBOLIZATION MICROCOILS	EMBOLIZATION COILS ARE USED FOR ARTERIAL AND VENOUS EMBOLIZATION. SUPPLIED STERILE.
	66349	MREYE EMBOLIZATION COILS	EMBOLIZATION COILS DESIGNED FOR ARTERIAL AND VENOUS VESSEL EMBOLIZATION PROCEDURES.
MICRUS ENDOVASCULAR CORPORATION	29118	MICRUS MICROCOIL SYSTEM	IS USED FOR THE ENDOVASCULAR EMBOLIZATION OF INTRACRANIAL ANEURYSMS. INDICATION FOR USE FOR ALL INTRACRANIAL ANEURYSMS
MICROVENTION, INC.	61528	MICRO PLEX COIL SYSTEM (MCS)	INTENDED FOR EMBOLIZATION OF INTRACRANIAL ANEURYSMS. ALSO INTENDED FOR EMBOLIZATION OF ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS AND ARTERIOVENOUS FISTULAE AND FOR ARTERIAL AND VENOUS EMBOLIZATIONS IN THE PERIPHERAL VASCULATURE.
	61530	HYDROCOIL EMBOLIC SYSTEM (HES)	INTENDED FOR EMBOLIZATION INTRACRANIAL ANEURYSMS, ALSO INTENDED FOR EMBOLIZATION OF ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS AND ARTERIOVENOUS FISTULAE AN FOR ARTERIAL AND VENOUS EMBOLIZATIONS IN THE PHERIPHERAL VASCULATURE

Приложение 5

Списък с медицински изделия по групи, които НЗОК заплаща в условията на болничната медицинска помощ, и стойността, до която НЗОК заплаща за всяка група

съставен по реда Наредба № 10 от 24.03.2009г. за условията и реда за заплащане на лекарствени продукти по чл. 262, ал.6, т.1 от ЗЛПХМ, на медицински изделия и на диетични храни за специални медицински цели, както и на лекарствени продукти за здравни дейности по чл. 82, ал. 2, т. 3 от Закона за здравето(обн. ДВ, бр.24 от 31.03.2009г, посл.изм. и доп. бр. 48 от 10 юни 2014г. /**в сила от 01 април 2015 г.**

Пореден №			Код НЗОК	Търговско наименование на продукт	Стойност, до която НЗОК заплаща	Производител/ Притежател на CE сертификат	Заявител
15			Група	**Медицински изделия за ендоваскуларна терапия при заболявания на мозъчни съдове**			
15	15,1		Подгрупа	**Сет за емболизация на мозъчни аневризми, прилаган в неврохирургията: включващ 1 бр. микрокатетър, 1 бр. микроводач, 5 бр. платинена спирали**			
15	15,1	1	Група по технически изисквания	**С допълнителна система за вторично отделяне на спиралите**			
15	15,1	1	**N151510100 00001**	Микрокатетри - Echelon/Rebar/Reflex Микроводачи - SilverSpeed/Mirage/X-celerator/Avigo Платинени спирали - Axium 3D/Axlim Helix; Axium PRIME	10 000,00	EV3/ Covidien	PCP ЕООД
15	15,1	1	**N151510100 00013**	Microcatheters Excelsior 1018 & SL-10 Microcatheters Tracker-17 Microcatheters Excelsior XT-27 Guidewires TRANSEND Guidewires Synchro .014 & .010 Guidewires Synchro 2 Target Detachable Coils Matrix2 Detachable Coils InZone 2,0 Detachment System	10 000,00	Stryker Neurovascular	Маримпекс – 7 ЕООД
15	15,1	1	**N151510100 00014**	Prowler или Prowler Select; Neuroscout; Micrusphere или Deltapaq или Deltaplush или Ultipaq или Agility или Trupush или Trufill или Orbit Galaxy или Cashmere или Prestidio или Helipaq, Envoy	10 000,00	Johnson&Johnson – DePuySynthes	Ортосинтез – 1 ЕООД
15	15,1	1	**N151510100 00015**	Микрокатетър: Headway, Микроводач: Traxcess, Платинени спирали: MicroPlex Cosmos Complex Coils/MicroPlex Compass Complex Coils/Microplex Complex Coils/VFC Versatile Range Fill Coils/MicroPlex Helical Coils/MicroPlex HyperSoft Coils/HydroFrame/HydroSoft/ HydroCoil/HydroFill, Система за отделяне: V-Grip	10 000,00	MicroVention	Вега Медикал ЕООД
15	15,1	1	**N151510100 00016**	Barricade coil system, Valet microcatheter, Standard guide wire	10 000,00	Blockade Medical LLC; Volcano Corporation ;Schwager Medica	Новимед ООД
15			Група	**Медицински изделия за ендоваскуларна терапия при заболявания на мозъчни съдове**			

15	15,1		Подгрупа	**Сет за емболизация на мозъчни аневризми, прилаган в неврохирургията: включващ 1 бр. микрокатетър, 1 бр. микроводач, 5 бр. платинена спирали**			
15	15,1	2	Група по технически изисквания	**Без допълнителна система за вторично отделяне на спиралите**			
15	15,1	2	**N151510200 00001**	System inc.: MAGIC/MARCO/LASSOO/BALTACCI/VASCO +/SONIC;STEEL/HYBRID/ SORCERER; MDS; CASASCO/FARGO/CORAIL+/	10 000,00	Balt Extrusion S.A.S / Balton Sp. Z.o.o.	Профимед ика ЕООД
15	15,1	2	**N151510200 00013**	Prowler или Prowler Select; Neuroscout; Micrusphere или Deltapaq или Deltaplush или Ultipaq или Agility или Trupush или Trufill или Orbit Galaxy или Cashmere или Prestidio или Helipaq	10 000,00	Johnson&Johnson – DePuySynthes	Ортосинте з – 1 ЕООД
15	15,1	2	**N151510200 00014**	Микрокатетър: Headway, Микроводач: Traxcess, Платинени спирали: MicroPlex Cosmos Complex Coils/MicroPlex Compass Complex Coils/Microplex Complex Coils/VFC Versatile Range Fill Coils/MicroPlex Helical Coils/MicroPlex HyperSoft Coils/HydroFrame/HydroSoft/ HydroCoil/HydroFill	10 000,00	MicroVention	Вега Медикал ЕООД
15			Група	**Медицински изделия за неврохирургично лечение на мозъчно-съдови заболявания**			
15	15,2		Подгрупа	**Сет за емболизация на комплексни мозъчни аневризми, прилаган в неврохирургията: включващ 2 бр. микрокатетър, 2 бр. микроводач, 6 бр. платинена спирала и 1бр. от посочените в 1, 2 и 3 основни технически характеристики**			
15	15,2	1	Група по технически изисквания	**Балон за асистиране на койлинга**			
15	15,2	1	**N151520100 00001**	System inc.: MAGIC/MARCO/LASSOO/BALTACCI/VASCO +/SONIC;STEEL/HYBRID/ SORCERER; MDS; BALXRAY/BAL/GOLDBALLOON; CASASCO/FARGO/CORAIL+/	10 000,00	Balt Extrusion S.A.S/ Embo Flussigkeiten AG/Balton	Профимед ика ЕООД
15	15,2	1	**N151520100 00002**	Микрокатетри - Echelon/Rebar/Reflex Микроводачи - SilverSpeed/Mirage/X-celerator/Avigo Платинени спирали - Axium 3D/Axlim Helix; Axium PRIME Балон за асистиране на койлинга - HyperGlide/HyperForm	10 000,00	EV3/ Covidien	PCP ЕООД
15	15,2	1	**N151520100 00014**	Microcatheters Excelsior 1018 & SL-10 Microcatheters Tracker-17 Microcatheters Excelsior XT-27 Guidewires TRANSEND Guidewires Synchro .014 & .010 Guidewires Synchro 2 Target Detachable Coils Matrix2 Detachable Coils InZone 2,0 Detachment System TransForm Occlusion Ballon Catheter	10 000,00	Stryker Neurovascular	Маримпек с – 7 ЕООД
15	15,2	1	**N151520100 00015**	Микрокатетър: Headway, Микроводач: Traxcess, Платинени спирали: MicroPlex Cosmos Complex Coils/MicroPlex Compass Complex Coils/Microplex Complex Coils/VFC Versatile Range Fill Coils/MicroPlex Helical	10 000,00	MicroVention	Вега Медикал ЕООД

				Coils/MicroPlex HyperSoft Coils/HydroFrame/HydroSoft/ HydroCoil/HydroFill, Балон за асистиране на койлинга: Scepter			
15			**Група**	**Медицински изделия за неврохирургично лечение на мозъчно-съдови заболявания**			
15	**15,2**		**Подгрупа**	**Сет за емболизация на комплексни мозъчни аневризми, прилаган в неврохирургията: включващ 2 бр. микрокатетър, 2 бр. микроводач, 6 бр. платинена спирала и 1 бр. от посочените в 1, 2 и 3 основни технически характеристики**			
15	**15,2**	**2**	**Група по технически изисквания**	**Стент за асистиране на койлинга**			
15	**15,2**	**2**	**N151520200 00001**	System inc.: MAGIC/MARCO/LASSOO/BALTACCI/VASCO +/SONIC;STEEL/HYBRID/ SORCERER; MDS; LEO+/LEO+Baby; CASASCO/FARGO/CORAIL+/	10 000,00	Balt Extrusion S.A.S / Balton Sp. Z.o.o.	Профимед ика ЕООД
15	**15,2**	**2**	**N151520200 00002**	Микрокатетри - Echelon/Rebar/Reflex ,Микроводачи - SilverSpeed/Mirage/X-celerator/Avigo , Платинени спирали - Axium 3D/Axlim Helix; Axium PRIME, Стент за асистиране на койлинга - Solitaire AB	10 000,00	EV3/ Covidien	PCP ЕООД
15	**15,2**	**2**	**N151520200 00014**	Microcatheters Excelsior 1018 & SL-10 Microcatheters Tracker-17 Microcatheters Excelsior XT-27 Guidewires TRANSEND Guidewires Synchro .014 & .010 Guidewires Synchro 2 Target Detachable Coils Matrix2 Detachable Coils InZone 2,0 Detachment System NeuformEZ Stent System	10 000,00	Stryker Neurovascular	Маримпек с – 7 ЕООД
15	**15,2**	**2**	**N151520200 00015**	Prowler или Prowler Select; Neuroscout; Micrusphere или Deltapaq или Deltaplush или Ultipaq или Agility или Trupush или Trufill или Orbit Galaxy или Cashmere или Prestidio или Helipaq, Enterprise	10 000,00	Johnson&Johnson – DePuySynthes	Ортосинте з – 1 ЕООД
15	**15,2**	**2**	**N151520200 00016**	Микрокатетър: Headway, Микроводач: Traxcess, Платинени спирали: MicroPlex Cosmos Complex Coils/MicroPlex Compass Complex Coils/Microplex Complex Coils/VFC Versatile Range Fill Coils/MicroPlex Helical Coils/MicroPlex HyperSoft Coils/HydroFrame/HydroSoft/ HydroCoil/HydroFill, Стент за асистиране на койлинга: LVIS	10 000,00	MicroVention	Вега Медикал ЕООД
15			**Група**	**Медицински изделия за неврохирургично лечение на мозъчно-съдови заболявания**			
15	**15,2**		**Подгрупа**	**Сет за емболизация на комплексни мозъчни аневризми, прилаган в неврохирургията: включващ 2 бр. микрокатетър, 2 бр. микроводач, 6 бр. платинена спирала и 1 бр. от посочените в 1, 2 и 3 основни технически характеристики**			

15	**15,2**	**3**	**Група по технически изисквания**	**Устройство за отклоняване на кръвния поток**			
15	**15,2**	**3**	**N151520300 00001**	System inc.: MAGIC/MARCO/LASSOO/BALTACCI/VASCO +/SONIC;STEEL/HYBRID/ SORCERER; MDS; SILK+; CASASCO/FARGO/CORAIL+/	10 000,00	Balt Extrusion S.A.S/ Embo Flussigkeiten AG/Balton	Профимед ика ЕООД
15	**15,2**	**3**	**N151520300 00002**	Микрокатетри - Echelon/Marksman/Rebar/Reflex ,Микроводачи - SilverSpeed/Mirage/X-celerator/Avigo , Платинени спирали - Axium 3D/Axlim Helix; Axium PRIME, Отклоняващ съдовия поток стент - Pipeline	10 000,00	EV3/ Covidien	PCP ЕООД
15	**15,2**	**3**	**N151520300 00013**	Microcatheters Excelsior 1018 & SL-10 Microcatheters Tracker-17 Microcatheters Excelsior XT-27 Guidewires TRANSEND Guidewires Synchro .014 & .010 Guidewires Synchro 2 Target Detachable Coils Matrix2 Detachable Coils InZone 2,0 Detachment System Surpass Flow Diverter	10 000,00	Stryker Neurovascular	Маримпекс – 7 ЕООД
15	**15,2**	**3**	**N151520300 00014**	Микрокатетри- Echelon/Marksman/Rebar/Reflex; Микроводачи- Silverspeed/Mirage/X-celerator/Avigo; Платинени спирали-Axium 3D/Axium Helix/Axium Prime; Устройство за отклоняване на кръвния поток Pipeline/Pipeline Flex	10 000,00	EV3/ Covidien	PCP ЕООД
15	**15,2**	**3**	**N151520300 00015**	Микрокатетър: Headway, Микроводач: Traxcess, Платинени спирали: MicroPlex Cosmos Complex Coils/MicroPlex Compass Complex Coils/Microplex Complex Coils/VFC Versatile Range Fill Coils/MicroPlex Helical Coils/MicroPlex HyperSoft Coils/HydroFrame/HydroSoft/ HydroCoil/HydroFill, Устройство за отклоняване на кръвния поток: FRED	10 000,00	MicroVention	Вега Медикал ЕООД
15			**Група**	**Медицински изделия за неврохирургично лечение на мозъчно-съдови заболявания**			
15	**15,3**		**Подгрупа**	**Сет за емболизация на дурални артерио-венозни фистули, прилаган в неврохирургията, включващ 2 бр. микрокатетър, 1 бр. микроводач, 2 бр. платинена спирала и 2 бр. емболизационен материал с бавна полимеризация**			
15	**15,3**		**N151530000 00001**	System inc.: MAGIC/MARCO/LASSOO/BALTACCI/VASCO +/SONIC;STEEL/HYBRID/ SORCERER; MDS; SQUID; CASASCO/FARGO/CORAIL+/	10 000,00	Balt Extrusion S.A.S / Balton Sp. Z.o.o.	Профимед ика ЕООД
15	**15,3**		**N151530000 00002**	Микрокатетри - Echelon/Apollo/Marathon/Reflex ,Микроводачи - SilverSpeed/Mirage/X-celerator, Платинени спирали - Axium 3D/Axium Helix; Axium PRIME, Емболизационен материал с бавна полимеризация ONYX	10 000,00	EV3/ Covidien	PCP ЕООД

15	15,3		N151530000 00003	Микрокатетър: Headway, Микроводач: Traxcess, Платинени спирали: MicroPlex Cosmos Complex Coils/MicroPlex Compass Complex Coils/Microplex Complex Coils/VFC Versatile Range Fill Coils/MicroPlex Helical Coils/MicroPlex HyperSoft Coils/HydroFrame/HydroSoft/ HydroCoil/HydroFill, Емболизационен материал с бавна полимеризация: PHIL	10 000,00	MicroVention	Вега Медикал ЕООД
15			Група	**Медицински изделия за неврохирургично лечение на мозъчно-съдови заболявания**			
15	15,4		Подгрупа	**Сет за емболизация на мозъчни артерио-венозни малформации, прилаган в неврохирургията, включващ: 2 бр. микрокатетър, 1бр. Микроводач и 3бр. емболизационен материал с бавна полимеризация**			
15	15,4		N151540000 00001	System inc.: MAGIC/MARCO/LASSOO/BALTACCI/VASCO +/SONIC; STEEL/HYBRID/ SORCERER; SQUID; CASASCO/FARGO/CORAIL+/	10 000,00	Balt Extrusion S.A.S/ Embo Flussigkeiten AG/Balton	Профимед ика ЕООД
15	15,4		N151540000 00002	System var. (Микрокатетри - Apollo/Marathon/Reflex) (Микроводачи - SilverSpeed/Mirage/X-celerator) (Емболизационен материал с бавна полимеризация- ONYX)	10 000,00	EV3/ Covidien	PCP ЕООД
15	15,4		N151540000 00003	Микрокатетър: Headway, Микроводач: Traxcess, Емболизационен материал с бавна полимеризация: PHIL	10 000,00	MicroVention	Вега Медикал ЕООД
15			Група	**Медицински изделия за неврохирургично лечение на мозъчно-съдови заболявания**			
15	15,5		Подгрупа	**Клипси анивризмални**			
15	15,5	1	Техническа характеристика	**Титаниеви анивризмални клипси на Яшъргил**			
15	15,5	1	N151550100 00001	Aesculap - YASARGIL TITANIUM ANEURYSM CLIPS	1 596,00	Aesculap AG	Валентиа Леонис ООД
15	15,5	1	N151550100 00002	Lazic - Yasargil Titanium Aneurysm Clips	1 596,00	Peter Lazic GmbH	Попов Комерс 2006 ЕООД

Rivero-Arias et al. Cost Effectiveness and Resource Allocation 2010, 8:6
http://www.resource-allocation.com/content/8/1/6

Table 1: Life expectancy and QALE in the general population life table cohort

Age interval	Probability of death in interval	Number beginning interval	Person-years in interval	Cumulative person-years	Life expectancy	HRQL (EQ5D)	QALYs person-years	Cumulative QALYs person-years	QALE
Males									
<1-9	0.007	1000	9964	76618	76.6	0.94	9366	66817	66.8
10-19	0.003	993	9913	66654	67.1	0.94	9319	57451	57.9
20-29	0.008	990	9861	56741	57.3	0.935	9220	48132	48.6
30-39	0.012	982	9766	46880	47.7	0.92	8985	38912	39.6
40-49	0.024	971	9593	37114	38.2	0.875	8393	29927	30.8
50-59	0.058	948	9201	27521	29.0	0.81	7453	21534	22.7
60-69	0.149	893	8261	18320	20.5	0.78	6443	14081	15.8
70-79	0.362	760	6219	10059	13.2	0.765	4758	7638	10.1
80-89	0.715	484	3112	3840	7.9	0.75	2334	2880	5.9
90-99	0.955	138	722	728	5.3	0.75	542	546	4.0
100+	1	6	6	6	1.0	0.75	5	5	0.8
Females									
<1-9	0.006	1000	9970	80908	80.9	0.94	9372	70133	70.1
10-19	0.002	994	9932	70938	71.4	0.94	9336	60761	61.1
20-29	0.003	992	9908	61005	61.5	0.935	9264	51424	51.8
30-39	0.006	989	9862	51097	51.7	0.92	9073	42160	42.6
40-49	0.016	983	9756	41235	41.9	0.88	8585	33087	33.7
50-59	0.038	968	9496	31479	32.5	0.83	7882	24502	25.3
60-69	0.095	931	8872	21983	23.6	0.795	7054	16620	17.8
70-79	0.253	843	7364	13111	15.5	0.745	5486	9566	11.3
80-89	0.604	630	4396	5746	9.1	0.71	3121	4080	6.5
90-99	0.932	250	1333	1350	5.4	0.71	946	958	3.8
100+	1	17	17	17	1.0	0.71	12	12	0.7

HRQL: health-related quality of life; EQ-5D: EuroQol 5D instrument; QALE: quality-adjusted life expectancy; QALY: quality-adjusted life years

Table 2: Life expectancy and QALE in the aSAH life table cohort

Age interval	Probability of death in interval	Number beginning interval	Person-years in interval	Cumulative person-years	Life expectancy	HRQL (EQ5D)	QALYs person-years	Cumulative QALYs person-years	QALE
Males									
<1-9	0.187	1000	9037	39207	39.2	0.68	6163	27791	27.8
10-19	0.179	807	7343	30170	37.4	0.68	5008	21628	26.8
20-29	0.123	661	6181	22827	34.5	0.74	4593	16620	25.1
30-39	0.160	575	5264	16646	28.9	0.70	3706	12027	20.9
40-49	0.211	478	4227	11382	23.8	0.72	3039	8321	17.4
50-59	0.221	368	3187	7155	19.5	0.76	2406	5282	14.4
60-69	0.211	270	2254	3968	14.7	0.74	1660	2875	10.7
70-79	0.399	181	1252	1715	9.5	0.71	887	1215	6.7
80-89	0.423	69	404	463	6.7	0.71	286	328	4.7
90-99	0.536	11	58	59	5.1	0.71	41	41	3.6
100+	1	0	0	0	1.0	0.71	0	0	0.7
Females									
<1-9	0.361	1000	8175	35686	35.7	0.83	6745	27417	27.4
10-19	0.051	635	6182	27511	43.3	0.83	5101	20672	32.6
20-29	0.139	601	5589	21329	35.5	0.83	4611	15571	25.9
30-39	0.158	516	4743	15740	30.5	0.69	3265	10960	21.2
40-49	0.189	432	3889	10996	25.4	0.69	2665	7695	17.8
50-59	0.214	345	3032	7108	20.6	0.71	2143	5030	14.6
60-69	0.256	261	2185	4075	15.6	0.72	1582	2887	11.1
70-79	0.349	176	1307	1890	10.7	0.69	902	1305	7.4
80-89	0.549	85	504	583	6.8	0.69	348	402	4.7
90-99	0.592	15	79	79	5.2	0.69	54	54	3.6
100+	1	0	0	0	1.0	0.69	0	0	0.7

HRQL: health-related quality of life; EQ-5D: EuroQol 5D instrument; QALE: quality-adjusted life expectancy; QALY: quality-adjusted life years