

## Osmoterapie v neurochirurgii – manitol nebo chlorid sodný?

Dostálová Vlasta, Dostál Pavel, Schreiberová Jitka, Černý Vladimír

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Hradec Králové

### Souhrn

Hyperosmotické roztoky manitolu a chloridu sodného (NaCl) se používají v léčbě nitrolební hypertenze a perioperačně v neurochirurgii. Hyperosmolalita roztoků spolu s neporušenou hematoencefalickou bariérou vytvářejí podmínky pro přesun vody z mozku do intravaskulárního kompartmentu. Řada prospektivních klinických studií prokazuje srovnatelný nebo lepší efekt hypertonického roztoku NaCl ve srovnání s manitolem v léčbě nitrolební hypertenze a vazogenního edému.

**Klíčová slova:** osmoterapie – manitol – hypertonický roztok – chlorid sodný – osmotický reflexní koeficient – vazogenní edém

### Abstract

#### Osmotherapy in neurosurgery – hyperosmolar mannitol or hypertonic saline?

Hyperosmolar solutions of mannitol and hypertonic saline (HS) have been both used to treat elevated intracranial pressure in critically ill patients and during neurosurgery interventions. The hyperosmolality of mannitol and HS, combined with the impermeability of the blood – brain barrier to mannitol and sodium, provides favourable conditions for moving water from the brain to the intravascular compartment. However, a number of prospective clinical trials comparing the effects of mannitol and HS on intracranial pressure have suggested that HS is at least as effective as, if not better than, mannitol in the treatment of intracranial hypertension and perifocal oedema.

**Keywords:** osmotherapy – mannitol – hypertonic solution – sodium chloride – osmotic reflexion coefficient – vasogenic oedema

*Anest. intenziv. Med., 21, 2010, č. 1, s. 18–22*

## Úvod

Mezi osmoticky aktivní látky v organismu jsou řazeny proteiny, glukóza a urea. Jejich vliv na objem buňky vyjadřuje tonicita roztoku. Představují část celkové osmolality, kterou představují nepenetrující nebo pomalu penetrující soluty. Jsou odpovědné za přesuny vody. Matematickým vyjádřením vztahu tonicity roztoku k vlastnostem permeability membrán je osmotický reflexní koeficient  $\sigma$ , kdy hodnota koeficientu 0 charakterizuje volně prostupné částice roztoku, hodnota 1 definuje naopak zcela neprostupující částice roztoku. Pro roztok chloridu sodného (NaCl) je  $\sigma = 1$ , pro manitol  $\sigma = 0,9$ , pro glycerol  $\sigma = 0,48$  a ureu  $\sigma = 0,59$ . Čím nižší je reflexní koeficient, tím větší část roztoku přestoupí přes semipermeabilní membránu (dá se detekovat např. v mozkomíšním moku i při neporušené hematoencefalické bariéře). Zároveň se snižuje jeho osmotický účinek (ureu již za osmoticky účinnou látku nepovažujeme) a zvyšuje se riziko „rebound“ edému mozku. Z tohoto hlediska ideální reflexní koeficient má roztok NaCl [1, 2].

Základní předpoklady pro osmoterapii jsou dány charakterem hematoencefalické bariéry, buněčné membrány a složením extracelulárního prostoru. Rozhodující osmoticky aktivní částicí extracelulárního prostoru je kationt  $\text{Na}^+$ , difuze je možná pouze přes specifické proteinové kanály. Zároveň neporušená hematoencefalická bariéra je relativně nepropustná pro malé soluty a vodu. Tato skutečnost je dána junkční vzdáleností v mozkové tkáni, která je 0,7 nm (je nepropustná pro  $\text{Na}^+$  a proteiny [3]) a přítomností aquaporinů (aquaporin 4 v CNS) umožňujících oboustranný přechod bezsolutové vody podle osmotického gradientu [4]. Naproti tomu junkční vzdálenost v nemozkové tkáni mezi buňkami endotelu je 6,5 nm a je nepropustná pouze pro proteiny. Hlavní determinantou přesunu vody v mozku je proto osmolalita, nikoli onkotický tlak [5]. Lokální účinek osmoticky aktivních látek je tedy závislý na tonicitě látek, reflexním koeficientu roztoku, neporušenosti hematoencefalické bariéry a typu edému. Je účinný (spolu s kortikoidy) u vazogenního edému [6]. Je časově omezen na 90–120 minut po bolusovém podání, s možností prodloužení účinku kontinuálním podáváním [6].

---

## Historie osmoterapie

---

V roce 1919 Weed a McKibben poprvé popsali v literatuře účinek podávaných hypertonických (30% roztok NaCl) a hypotonických roztoků NaCl na mozkovou tkáň zvířat po provedení kraniotomie. Na základě přímého sledování redukce nebo zvětšení objemu mozkové tkáně byl položen základ osmoterapie [7]. V roce 1927 Fremont-Smith a Forbes zavedli do klinického použití koncentrovaný roztok urey. V klinické praxi byla aplikace urey časově limitovaná pro toxicitu a nestabilitu roztoku a závažné nežádoucí účinky (nauzea, zvracení, hemoglobinurie, koagulopatie, průjem). Rychlá redistribuce do mozkové tkáně vedla k nitrolební hypertenzi, a proto bylo od podávání urey upuštěno. V roce 1940 byl do praxe zaveden druhý klinicky používaný hyperosmotický roztok glycerolu. Hlavním nežádoucím účinkem byla hyperglykémie, zároveň byl efekt na snížení ICP diskutabilní. Od roku 1962 Wise a Charter zavedli do klinické praxe manitol (alkoholový derivát jednoduchého cukru manózy), zpočátku v 20–25% koncentraci a v dávce 2,5–3 g manitolu na kilogram tělesné hmotnosti pacienta. Postupem času došlo k redukci dávky manitolu se stejným klinickým účinkem. Do současné doby je manitol osmotický lék volby pro léčbu nitrolební hypertenze (doporučení úrovně II a III) [8] a referenčním osmoterapeutikem pro řadu studií. Od roku 1980 dochází k renesanci roztoku NaCl v rámci nízkoobjemových náhrad u pacientů v hemoragickém šoku [9, 10, 11]. Ačkoli se prvotní předpoklad snížené mortality u pacientů s kraniotraumatem a hemoragickým šokem nepotvrdil [12], začala nová etapa pro využití hypertonického roztoku NaCl jako alternativního léku k manitolu [13].

---

## Patofyziologie osmoterapie

---

Zdá se, že zásadním účinkem osmoterapie je efekt reologický, který nastupuje okamžitě po podání hypertonické látky. Snížením viskozity krve a hematokritu dilucí a snížením objemu a rigidity membrány eryrocytu dochází ke zvýšení průtoku krve mozkem, parciálního tlaku kyslíku a dodávce kyslíku mozkové buňce. Snižuje se cerebrovaskulární rezistence v důsledku prekapilární dilatace. Obnovuje se reflexní autoregulační vazokonstrikce arteriol, klesá objem krve mozku a nitrolební tlak [14, 1]. Hemodynamický účinek je patrný v případě rychlého podání (do pěti až deseti minut) osmoterapeutika zvýšením kontraktility myokardu, srdečního výdeje a dodávky kyslíku při současném snížení systémové cévní rezistence. U pacientů s limitací kardiovaskulárního systému však může dojít k akutnímu srdečnímu selhání.

Vlastní osmotický účinek se projevuje za 15–20 minut po podání a vede ke snížení objemu buněk endotelu s otevřením mikrocirkulace a ke snížení obsahu vody, převážně v intersticiu s menší redukcí objemu

buněk bílé hmoty [15]. Tento nesoulad je dán intracelulárním vstupem  $\text{Na}^+$  a  $\text{K}^+$  a je ovlivnitelný podáním klíčkových diuretik. Redukce vody v mozkové tkáni vede k dalšímu poklesu nitrolebního tlaku a zároveň se snižuje produkce mozkomíšního moku [16].

Zcela zásadní je účinek imunomodulační. Po podání hypertonických roztoků manitolu a NaCl je patrné snížení tvorby a uvolnění prozánětlivých cytokinů, volných radikálů, elastázy a adhezivních molekul [17, 18, 19]. Je podpořena indukce IL-10 a dochází ke snížení exprese L-selektinu neutrofilů [20, 21]. Normalizace sníženého průtoku krve mozkem je dána zachováním produkce oxidu dusnatého, respektive jeho nižší inaktivací při snížené tvorbě kyslíkových radikálů.

---

## Indikace osmoterapie

---

V současné době jsou dvě hlavní indikace pro osmoterapii. Především je to léčba nitrolební hypertenze pacientů po těžkém úrazu mozku [8]. Druhou indikací je peroperační podání jako prevence transdurální herniace mozku, ovlivnění vazogenního edému na základě zvýšené kapilární permeability s následnou poruchou hematoencefalické bariéry v okolí traumatické léze, tumorů, abscesů a ischemických ložisek mozku a snížení lokální tkáňové hypoxie při dlouhodobém tlaku instrumentářiemi na zdravou mozkovou tkáň a po něm [22].

---

## Komplikace a nežádoucí účinky osmoterapie

---

Hyperosmotické roztoky v určité hraniční koncentraci způsobují flebitidy a někdy i kožní nekrózy. Za hranici relativně bezpečného podávání periferním žilním katétreem je považována osmolarita roztoku 1000 mosmol  $\cdot \text{l}^{-1}$  NaCl v 23% koncentraci je používán ke sklerotizaci varixů. Při extravazaci je popisován periferní nebo centrální kompartment syndrom.

Systémově podaná osmoterapeutika ovlivňují vnitřní prostředí. Podání manitolu vede k hypertonické hyponatrémii vyvolané vlastním osmotickým účinkem ve spojení s diuretickým efektem, kdy se po zrychlení průtoku ledvinou snižuje reabsorpce  $\text{Na}^+$ . Po jednorázovém podání hypertonického roztoku NaCl dochází k hypernatrémii [23], ovšem po prodlouženém nebo kontinuálním podávání a jeho náhlém vysazení je rizikem rozvoj hypotonické normovolemické hyponatrémie (se všemi důsledky pro mozkovou tkáň) v důsledku zvýšené sekrece antidiuretického hormonu s tubulární reabsorpcí bezsolutové vody. Vliv na kalémii po podání manitolu je různý, nejčastěji je patrná hyperkalémie při snaze o udržení elektroneutality při osmotické dehydrataci buněk. Naproti tomu podání hypertonického roztoku NaCl vede k hypokalémii pro udržení elektroneutality v rámci rozvoje hyperchloremické acidózy. Hyperchloremická metabolická acidóza po podání NaCl je nejasného klinického významu. Ja-

ko prevence je účinná náhrada 50 % chloridů acetátem.

Manitol osmotickou diurézou po rychlém bolusovém podání (do 10 minut) navozuje hypovolémii s nutností hrazení volumoterapií, nevýhodnou pro mozkovou tkáň. V případě nedostatečné korekce je detekována hyperlaktatémie, dochází k rozvoji reflexní vazodilatace arterií mozku s elevací nitrolební tlaku až k sekundárnímu poškození mozku. Hypertonický roztok NaCl zachovává normovolémii i přes diuretický účinek NaCl. Čím větší je koncentrace NaCl, tím větší je přímý natriuretický efekt. Tento účinek byl sledován u pacientů s refrakterními edémy u chronického srdečního selhávání rezistentních na diuretika. Po podání hypertonického roztoku NaCl došlo k poklesu BNP a snížení mortality [24]. NaCl nepřímo uvolňuje atriální natriuretický hormon.

Z dalších komplikací je nutno uvést poruchu koagulace na základě diluce, vznik akutního subdurálního hematomu po rychlé relaxaci mozku jako následek krvácení z přemostujících žil a hyperosmolární syndrom, projevující se akutní encefalopatií s křečemi a poruchou vědomí nebo akutní hemolýzou při rychlé změně osmotického gradientu [25]. Osmolarita nad 320 mosmol . l<sup>-1</sup> je spojena se zvýšeným rizikem renálních komplikací [26]. V žádné dosud publikované studii nebyla popsána demyelinizace, ať centrální pontiní nebo extrapontiní, a to ani u pacientů s natrémii 180 mmol . l<sup>-1</sup>, ani nebyla post mortem prokázána v pediatrických studiích. Demyelinizace je popisována po rychlém zvýšení natrémie u pacientů s chronickou hyponatrémii a ztrátou intracelulárních organických osmolů. Vysvětlením může být skutečnost, že do studie nebyli zahrnuti pacienti mimo referenční rozsah natrémie. Největším rizikem osmoterapie je rozvoj „rebound“ edému po ukončení několikadenní pokračující osmoterapie. Dlouhotrvající hyperosmolalita plazmy vede k tvorbě organických solutů intracelulárně (myo-inositol, taurin, glycerylfosforylcholin a betain) k udržení neutroosmolality. Po náhlém ukončení osmoterapie je popisován rozvoj maligního edému mozku s hernií mozku a úmrtím pacientů [27].

---

## Studie

Dosud žádná publikovaná práce neodpovídá přímo na otázku, zda preferenčně používat manitol nebo hypertonický roztok NaCl u pacientů s nitrolební hypertenzí a vazogenním edémem, u kterých pacientů a v jaké (bezpečné) dávce a koncentraci. Změnu pohledu přinesla práce Qureshiho, která srovnávala 3%, 23,4% NaCl a manitol v experimentu na zvířatech s nitrolebním krvácením, kde hypertonický roztok NaCl významně zvyšoval perfuzní tlak mozku a na rozdíl od dříve publikovaných studií vedl k významné redukci edému i v postižené hemisféře. Nejdelší účinek byl prokázán po podávání 3% NaCl [23]. De Vivo prokázal, že i při opakovaném podávání hypertonic-

kého roztoku NaCl po dobu tří dnů je redukován nitrolební tlak (ICP) bez poklesu natrémie, osmolality a centrálního žilního tlaku (CVT). Při perioperačním podávání osmoterapeutik porovnali 3% NaCl, 3% NaCl s 18% manitolem a 18% manitol (roztoky stejné osmolality, ale jiné dávky). Prokázali pokles ICP ve všech skupinách, vyšší CVP bylo spojeno s vyšší dávkou NaCl [28]. Qureshi popsál „rebound“ edém ve skupině pacientů s intracerebrálním krvácením [27]. Toung porovnal kontinuálně podávaný (0,3 ml . h<sup>-1</sup>) 7,5% NaCl s furosemidem a manitolem a prokázal větší redukci edému ve zdravé i poškozené hemisféře [29]. Erard perioperačně hodnotil 7,5% NaCl, 20% manitol a 0,9% NaCl (stejný objem, jiná osmolalita roztoků) se závěrem, že hypertonický roztok NaCl je alternativou k manitolu v perioperační fázi z pohledu na redukci ICP, oplasknutí mozku, CVP a střední arteriální tlak (MAP) [30]. Od roku 2003 se objevují studie sledující vliv osmoterapie na mortalitu pacientů. Vialet prokázal u pacientů s traumatem mozku a refrakterní nitrolební hypertenzí významnou redukci ICP u 7,5% NaCl, snížení počtu a délky trvání epizod, minimum výskytu selhání léčby a sníženou mortalitu ve skupině s NaCl [31]. Jiná studie prokázala snížení mortality ve skupině s hypertonickým roztokem NaCl u pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou, pokud byla léčba zvýšeného ICP zahájena do 24 hodin od vzniku ischemie [32]. Harutjunyan u pacientů s traumatem mozku srovnával účinnost 7,2% NaCl – HES 200/0,5 a 15% manitolu redukovat ICP pod 15 torrů a hledal optimální dávku osmoterapeutik. Hypertonický roztok NaCl vedl k efektivnější redukci ICP, k nesignifikantně vyšší natrémii (143 mmol . l<sup>-1</sup> versus 148 mmol . l<sup>-1</sup>) a osmolalitě plazmy (284 mosmol . kg<sup>-1</sup> versus 300 mosmol . kg<sup>-1</sup>). Byl zaznamenán trend poklesu mortality (nízký počet pacientů). Iniciální efektivní dávka pro 7,2% NaCl – HES 200/0,5 byla stanovena na 1,4 ml . kg<sup>-1</sup> t. hm, pro manitol 1,7 ml . kg<sup>-1</sup> t. hm [16]. Studie dětské populace po těžkém úrazu mozku srovnávala 3 % NaCl vs 20% manitol. Ve skupině dětí s 3% NaCl bylo významně zkráceno trvání kómatu a snížena mortalita [33]. Khanna uvádí nepřímou úměrnost mezi natrémii a hodnotou ICP [34]. V současnosti je pro léčbu těžkého úrazu mozku u dětí doporučena hodnota osmolarity 365 mosmol . l<sup>-1</sup> [35]. Roze srovnává obdobnou osmolalitu (3% NaCl a 20% manitolu) a stejný objem osmoterapeutika (5 ml . kg<sup>-1</sup>) v perioperační fázi. U obou skupin byl stupeň relaxace mozku stejný, vyšší laktatémie ve skupině s manitolem byla vysvětlena větším diuretickým efektem manitolu [36].

---

## Diskuse

Ve většině studií nacházíme limity pro stanovení jednoznačné odpovědi na volbu osmoterapeutika. Hranicí je počet zařazených pacientů (malé kohorty pacientů), srovnávání látek s jinou osmolalitou a/nebo objemem, kdy lze již předem předpovědět, že zvýše-

ná tonicita jedné látky bude redukovat ICP více a že větší objem roztoku může vést ke zvýšení CVP. V oblasti perioperační osmoterapie je diskutovatelné zařazení pacientů s různou etiologií nitrolební hypertenze a vazogenního edému před plánovanou kraniektomií. Většina prací také nesleduje neurologický výsledek a mortalitu pacientů. Z etického hlediska je nezbytné poukázat na non “evidence-based” limity pro dávku nebo koncentraci aplikovaných osmoterapeutik, bezpečnou délku podávání a způsob vysazování hypertonických roztoků, ve skupině pacientů s ischemickým inzultem na správné načasování podávání od doby vzniku ischemie.

Závěry studií umožňují vyslovit se k otázce délky působení osmoterapeutika po jednorázovém podání. Délka působení osmoterapeutika je dána farmakokinetikou těchto látek. Po krátkém bolusovém podání je účinek omezen na dobu 90–120 minut. Battison prokázal, že rychlost podání je přímo úměrná délce účinku osmoterapeutika. Aplikace po dobu 20 minut prodlouží účinek až na 6 hodin [37]. Prodloužení podání infuze vede také k redukcí nezbytné náhrady osmotické diurézy po podání manitolu, pokud je délka infuze minimálně 20 minut [38]. Předpoklad prodloužení účinku osmoterapeutik zvýšením plazmatického expanzivního faktoru (3,7 pro NaCl 7,5% vs 4,5 pro kombinaci NaCl s dextranem) dosud nebyl potvrzen a benefit této kombinace nebyl prokázán.

Sledujeme-li výhody jednotlivých hypertonických roztoků ve vztahu k etiologii onemocnění, zdá se, že hypertonický roztok NaCl je roztokem volby především u pacientů s hypovolémií a/nebo hyponatrémií [38] a u pacientů se subarachnoidálním krvácením a vazospasmy [39, 40]. Zvýšení průtoku krve mozkiem je dán rheologickým účinkem osmoterapeutika a je dobře detekovatelný pomocí UZ vyšetření [41].

Hypertonický roztok NaCl je alternativou v perioperační léčbě k manitolu jako prevence transdurální herniace mozku u pacientů se SAH nebo bez SAH, zejména hemodynamicky nestabilních [36]. U pacientů s těžkým úrazem mozku může mít manitol nepříznivý efekt na mortalitu ve srovnání s NaCl, hypertonický NaCl může snižovat mortalitu ve srovnání s manitolem po traumatu mozku. Hypertonický NaCl je účinný v terapii refrakterní nitrolební hypertenze i po selhání manitolu, po dlouhodobém podávání manitolu nebo v situacích vysoké osmolality [42, 43, 44].

Pro pacienty s ischemickou cévní mozkovou příhodou musí použití osmoterapie k ovlivnění edému v okolí ischemie zohlednit bezpečné časové okno od vzniku ischemie a časový vztah ke stáří ložiska. Podaná osmoterapie v době reperfuze má za následek zvětšení objemu ložiska, zároveň dochází k ovlivnění pouze zdravé tkáně v době do 24 hodin od počátku ischemie. Ovlivnění zdravé tkáně i ischemie je detekováno, pokud je osmoterapie zahájena za 6 hodin od dokonání ischemie [45]. Pokud je hypertonický roztok NaCl podán za 24 hodin od vzniku ischemie u pacientů s nitrolební hypertenzí, je podání hypertonického roztoku NaCl spojeno s redukcí mortality.

---

## Závěr

---

NaCl se zdá být bezpečnou alternativou k manitolu. Pro změnu v doporučeních pro léčbu nitrolební hypertenze platných v současné době je však zapotřebí dalších studií.

---

## Literatura

---

1. **Fenstermacher, J. D., Johnson, J. A.** Filtration and reflection coefficients of the rabbit blood-brain barrier. *Am. J. Physiol.*, 1966, 211, p. 341–346.
2. **Zornow, M. H.** Hypertonic saline as a safe and efficacious treatment of intracranial hypertension. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 1996, 8, p. 175–177.
3. **Qureshi, A. I., Suarez, J. I.** Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Crit. Care Med.*, 2000, 28, p. 3301–3313.
4. **Borgnia, M., Nielsen, S., Engel, A., Agre, P.** Cellular and molecular biology of aquaporin water channels. *Annu. Rev. Biochem.*, 1999, 68, p. 425.
5. **Munar, F. et al.** Cerebral hemodynamic effects of 7.2 % hypertonic saline in patients with head injury and raised intracranial pressure. *J. Neurotrauma*, 2000, 17, p. 41–51.
6. **Berger, S., Schurer, L., Hartl, R., Messmer, K., Baethmann, A.** Reduction of posttraumatic intracranial hypertension by hypertonic/hyperoncotic saline/dextran and hypertonic mannitol. *Neurosurgery*, 1995, 37, p. 98–107.
7. **Weed, L. H., McKibben, P. S.** Experimental alteration of brain bulk. *Am. J. Physiol.*, 1919, 48, p. 531–558.
8. **Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons** Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Hyperosmolar therapy. *J. Neurotrauma*, 2007, 24, p. 14–20.
9. **Nakayama, S., Sibley, L., Gunther, R. A., Holcroft, J. W., Kramer, G. C.** Small-volume resuscitation with hypertonic saline (2400 mOsm/liter) during hemorrhagic shock. *Circ. Shock*, 1984, 13, p. 149–159.
10. **Rocha-e-Silva, M., Negraes, G. A., Soares, A. M., Pontieri, V., Loppnow, L.** Hypertonic resuscitation from severe hemorrhagic shock: patterns of regional circulation. *Circ. Shock*, 1986, 19, p. 165–175.
11. **Maningas, P. A.** Resuscitation with 7.5% NaCl in 6% dextran-70 during hemorrhagic shock in swine: effects on organ blood flow. *Crit. Care Med.*, 1987, 15, p. 1121–1126.
12. **Cooper, D. J., Myles, P. S., McDermott, F. T. et al.** Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 291, p. 1350–1357.
13. **Kempski, O., Obert, C., Mainka, T., Heimann, A., Strecker, U.** “Small volume resuscitation” as treatment of cerebral blood flow disturbances and increased ICP in trauma and ischemia. *Acta Neurochir. Suppl.*, 1996, 66, p. 114–117.
14. **Muizelaar, J. P., Wei, E. P., Kontos, H. A., Becker, D. P.** Cerebral blood flow is regulated by changes in blood pressure and in blood viscosity alike. *Stroke*, 1986, 17, p. 44–48.
15. **Shackford, S. R., Bourguignon, P. R., Wald, S. L., Rogers, F. B., Osler, T. M., Clark, D. E.** Hypertonic saline resuscitation of patients with head injury: a prospective, randomized clinical trial. *J. Trauma*, 1998, 44, p. 50–58.
16. **Harutjunyan, L., Holz, C., Rieger, A., Menzel, M., Grond, S., Soukup, J.** Efficiency of 7.2% hypertonic saline hydroxyethyl starch 200/0.5 versus mannitol 15% in the treatment of increased intracranial pressure in neurosurgical patients: A randomized clinical trial. *Crit. Care*, 2005, 9, p. 530–540.

17. **Gross, J. S., Gruber, D. P., Gann, S. et al.** Hypertonic saline attenuates the hormonal response to injury. *Ann. Surg.*, 1989, 209, p. 684–691.
18. **Hartl, R., Medary, M. B., Ruge, M. et al.** Hypertonic/hyperoncotic saline attenuates microcirculatory disturbances after traumatic brain injury. *J. Trauma*, 1997, 42, p. 41–47.
19. **Hartl, R., Schurer, L., Schmid-Schonbein, G. W., del Zoppo, G. J.** Experimental antileukocyte interventions in cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1996, 16, p. 1108–1119.
20. **Kempinski, O.** Cerebral edema. *Semin. Nephrol.*, 2001, 21, p. 303–307.
21. **Kempinski, O., Seiwert, T., Otsuka, H. et al.** Modeling of the ischemic penumbra. *Acta Neurochir. Suppl.*, 1999, 73, p. 41–44.
22. **Zornow, M. H.** Hypertonic saline as a safe and efficacious treatment of intracranial hypertension. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 1996, 8, p. 175–177.
23. **Qureshi, A. I., Wilson, D. A., Traystman, R. J.** Treatment of elevated intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage: comparison between mannitol and hypertonic saline. *Neurosurgery*, 1999, 44, p. 1055–1063.
24. **Paterna, S. et al.** Changes in Brain Natriuretic Peptide Levels and Bioelectrical Impedance Measurements After Treatment With High-Dose Furosemide and Hypertonic Saline Solution Versus High-Dose Furosemide Alone in Refractory Congestive Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, 45, p. 1997–2003.
25. **Krausz, M. M.** Controversies in shock research: hypertonic resuscitation: pros and cons. *Shock*, 1995, 3, p. 69–72.
26. **Dorman, H. R., Sondheimer, J. H., Cadnapaphornchai, P.** Mannitol-induced acute renal failure. *Med.*, 1990, 69, p. 153–159.
27. **Qureshi, A. I., Suarez, J. I., Bhardwaj, A.** Malignant cerebral edema in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage associated with hypertonic saline infusion: a rebound phenomenon? *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 1998, 10, p. 188–192.
28. **De Vivo, P., Del Gaudio, A., Ciritella, P., Puopolo, M., Chiarotti, F., Mastronardi, E.** Hypertonic saline solution: a safe alternative to mannitol 18% in neurosurgery. *Minerva Anesthesiol.*, 2001, 67, p. 603–611.
29. **Toung, T. J. K. et al.** Hypertonic saline ameliorates cerebral edema associated with experimental brain tumor. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 2002, 14, p. 187–193.
30. **Erard, A. C., Walder, B., Ravussin, P.** Effects of equiosmolar load of 20% mannitol, 7.5% saline and 0.9% saline on plasma osmolarity, haemodynamics and plasma concentrations of electrolytes. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 2003, 22, p. 18–24.
31. **Viale, R., Albanese, J., Thomachot, L. et al.** Isovolumetric hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit. Care Med.*, 2003, 31, p. 1683–1687.
32. **Toung, T. J., Chang, Y., Lin, J., Bhardwaj, A.** Increases in lung and brain water following experimental stroke: effect of mannitol and hypertonic saline. *Crit. Care Med.*, 2005, 33, s. 203–208.
33. **Yildizdas, D., Altunbasak, S., Celik, U., Herguner, O.** Hypertonic saline treatment in children with cerebral edema. *Indian Pediatr.*, 2006, 43, s. 771–779.
34. **Khanna, S., Davis, D., Peterson, B. et al.** Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury. *Crit. Care Med.*, 2000, 28, p. 1144–1151.
35. **Adelson, P. D., Bratton, S. L., Carney, N. A. et al.** Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Use of hyperosmolar therapy in the management of severe pediatric traumatic brain injury. *Pediatr Crit. Care Med.*, 2003, 4, p. 40–44.
36. **Rozet, I. et al.** Effect of equiosmolar solutions of mannitol versus hypertonic saline on intraoperative brain relaxation and electrolyte balance. *Anesthesiology*, 2007, 107, p. 697–704.
37. **Battison, C., Andrews, P. J., Graham, C., Petty, T.** Randomized, controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. *Crit. Care Med.*, 2005, 33, p. 196–202.
38. **Francony, G. et al.** Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure. *Crit. Care Med.*, 2008, 36, p. 795–800.
39. **Suarez, J. I., Qureshi, A. I., Bhardwaj, A. et al.** Treatment of refractory intracranial hypertension with 23.4% saline. *Crit. Care Med.*, 1998, 26, p. 1118–1122.
40. **Tseng, M. Y., Al-Rawi, P. G., Pickard, J. D., Rasulo, F. A., Kirkpatrick, P. J.** Effect of hypertonic saline on cerebral blood flow in poor grade patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2003, 34, p. 1389–1396.
41. **Heimann, A., Takeshima, T., Alessandri, B. et al.** Effects of hypertonic/hyperoncotic treatment after rat cortical vein occlusion. *Crit. Care Med.*, 2003, 31, p. 2495–2501.
42. **Berger, S., Schurer, L., Hartl, R., Messmer, K., Baethmann, A.** Reduction of post-traumatic intracranial hypertension by hypertonic/hyperoncotic saline/dextran and hypertonic mannitol. *Neurosurgery*, 1995, 37, p. 98–107.
43. **Prough, D. S., Whitley, J. M., Taylor, C. L., Deal, D. D., DeWitt, D. S.** Rebound intracranial hypertension in dogs after resuscitation with hypertonic solutions from hemorrhagic shock accompanied by an intracranial mass lesion. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 1999, 11, p. 102–111.
44. **Horn, P., Munch, E., Vajkoczy, P., Hermann, P., Quintel, M., Schilling, L., Schmiedek, P., Schurer, L.** Hypertonic saline solution for control of elevated intracranial pressure in patients with exhausted response to mannitol and barbiturates. *Neurol. Res.*, 1999, 21, p. 758–764.
45. **Toung, T. J., Tyler, B., Brem, H., Traystman, R. J., Hurn, P. D., Bhardwaj, A.** Hypertonic saline ameliorates cerebral edema associated with experimental brain tumor. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 2002, 14, p. 187–193.

Práce byla podpořena Výzkumným záměrem  
MZO 00179906, č. 9807.

Došlo dne 23. 10. 2009.  
Přijato dne 1. 11. 2009.

Adresa pro korespondenci:  
MUDr. Vlasta Dostálová, Ph.D.  
Fakultní nemocnice Hradec Králové  
Sokolská 581  
Hradec Králové 500 05  
e-mail: dostalova.vlasta@fnhk.cz