

# Osmoterapia poúrazového edému mozgu na OAIM – porovnanie účinku hypertonického NaCl a manitolu na výsledný stav pacientov

MUDr. Anton Turčan<sup>1</sup>, MUDr. JUDr. Peter Firment, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Ľubomíra Romanová, PhD.<sup>1</sup>, doc. MUDr. Jozef Firment, PhD.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddelenie anestéziológie a intenzívnej medicíny FNŠP J. A. Reimana Prešov, Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny Fakulty zdravotníckych odborov Prešovskej Univerzity, Prešov

<sup>2</sup>I. Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny Univerzitnej nemocnice L. Pasteura a UPJŠ Lekárskej fakulty, Košice

**Úvod:** Osmoterapia (hyperosmolárna terapia) je jednou z konzervatívnych možností liečby edému mozgu úrazového aj neúrazového pôvodu. Za zlatý štandard sa od 60-tych rokov minulého storočia považoval manitol. Množstvo prác v súčasnom období potvrdilo vysokú efektívnosť hypertonického NaCl (HTS) v tejto indikácii. Pri porovnaní ekvismolárnych množstiev HTS a manitolu sa zistilo, že práve HTS znižuje zvýšený intrakraniálny tlak (ICP) výraznejšie než manitol a na dlhšiu dobu. Otázka mortalitného benefitu pre pacientov s edémom mozgu liečených hypertonickým NaCl zostáva otvorená. Publikované práce neboli dostatočného rozsahu a ich metaanalýzy nepriniesli závery, ktoré by potvrdzovali, že HTS oproti manitolu štatisticky významne znižuje mortalitu alebo zlepšuje neurologický výsledný stav u pacientov s intrakraniálnou hypertenziou (ICH).

**Ciele:** Primárnym cieľom štúdie bolo posúdenie vplyvu HTS na mortalitu pacientov pri ukončení hospitalizácie na OAIM. Sekundárnym cieľom bolo zistiť, či podávanie hypertonického NaCl prináša benefit v zmysle zlepšenia neurologického výsledku hodnoteného pomocou Glasgow outcome score-extended po ukončení liečby na OAIM.

**Metodika:** V prospektívnej štúdii s historickou kontrolnou skupinou, do ktorej bolo zaradených spolu 151 pacientov hospitalizovaných na OAIM so stredne ťažkým až ťažkým (vstupné GCS menej ako 12 b) úrazom mozgu, sme porovnávali účinok kontinuálne podávaného 10 % NaCl oproti manitolu, na znižovanie mortality a zlepšenie neurologického výsledného stavu pacientov s poúrazovým edémom mozgu. Štatistická významnosť sledovaných parametrov bola zisťovaná chí- kvadrát testom.

**Výsledky:** Do skupiny hypertonického NaCl (HTS) bolo zaradených 67 pacientov s priemerným vekom 53,6 roka, z toho 12 žien a 55 mužov. Do kontrolnej skupiny manitol bolo zaradených 84 pacientov s priemerným vekom 50,9 rokov, z toho 67 mužov a 17 žien. V skupine s HTS došlo k úmrtiu na OAIM v 17,9 % prípadov a v skupine manitol v 13,1 % (vzhľadom na veľkosť skupín sa rozdiel v mortalite nepohyboval na hladine štatistickej významnosti,  $p = 0,4133$ ). S nepriaznivým neurologickým stavom hodnoteným ako GOS-E 2 bolo prekladaných z OAIM 19,4 % v skupine HTS a 20,2 % v skupine liečenej manitolom (bez štatisticky významného rozdielu,  $p = 0,8983$ ), GOS-E 3 29,9 % vs. 16,7 % ( $p = 0,0540$ ), GOS-E 4 22,4 vs. 38,1% ( $p = 0,0335$ ) a GOS-E 5 3 % vs. 2,4 % ( $p = 0,8183$ ).

**Záver:** Pacienti hospitalizovaní na OAIM so stredne ťažkým až ťažkým poranením mozgu liečení kontinuálnou infúziou HTS nevykazujú signifikantný rozdiel v mortalite a neurologickom výslednom stave hodnotenom GOS-E 2, 3 a 5 v čase prekladu z OAIM oproti kontrolnej skupine liečenej manitolom. Signifikantný rozdiel sa zistil v porovnaní pacientov s neurologickým výsledným stavom definovaným GOS-E 4 v prospech skupiny liečenej manitolom.

**Kľúčové slová:** osmoterapia, hypertonické NaCl, manitol, úraz mozgu, intrakraniálna hypertenzia, liečba edému mozgu

## Osmotherapy of traumatic brain injury in the ICU – a comparison of the effect of hypertonic NaCl and mannitol on the resulting condition of the patients

**Background:** Osmotherapy (hyperosmolar therapy) is one of the conservative treatment options for traumatic and non-traumatic cerebral edema. Mannitol has been considered the gold standard since the 1960s. A number of works in the current period have confirmed the high effectiveness of hypertonic NaCl in this indication. When comparing equiosmolar amounts of hypertonic NaCl and mannitol, it was found that hypertonic NaCl reduces increased intracranial pressure more significantly than mannitol and for a longer period of time. The question of the mortality benefit for patients with brain edema treated with hypertonic NaCl remains open, the works published so far have been small in scope and their meta-analyses have not brought conclusions that would confirm that hypertonic NaCl reduces mortality or improves the neurological clinical outcome. **Objective:** The primary objective was to assess the effect of hypertonic NaCl on patient mortality at discharge from ICU. The secondary objective is to determine whether the administration of hypertonic NaCl brings a benefit in terms of improving the neurological outcome assessed by the Glasgow outcome score-extended upon ICU treatment cessation.

**Methods:** In a prospective study with a historical control group, in which a total of 151 patients hospitalized at OAIM with moderate to severe brain injury were included, we compared the effect of continuously administered 10% NaCl versus mannitol on reducing mortality and improving the neurological outcome of patients with post-traumatic brain edema. The statistical significance of the observed parameters was determined by the chi-square test.

**Results:** 67 patients with an average age of 53.6 years, 12 women and 55 men, were included in the hypertonic NaCl (HTS) group. 84 patients with an average age of 50.9 years were included in the mannitol control group, of which 67 were men and 17 were women. In the group with HTS, death from OAIM occurred in 17.9% of cases and in the mannitol group in 13.1% (due to the size of the groups, the

difference in mortality did not reach the level of statistical significance,  $p=0.4133$ ). With adverse neurological status assessed as GOS-E 2, 19.4% in the HTS group and 20.2% in the mannitol-treated group were transferred from OAIM (no statistically significant difference,  $p=0.8983$ ), GOS-E 3 29.9 % vs. 16.7% ( $p=0.0540$ ), GOS-E 4 22.4 vs. 38.1% ( $p=0.0335$ ) and GOS-E 5 3% vs. 2.4% ( $p=0.8183$ ).

**Conclusion:** Patients hospitalized in ICU with moderate to severe traumatic brain injury treated with continuous infusion of 10% NaCl do not show a significant difference in mortality and neurological outcome assessed by GOS-E 2,3 and 5 at the time of translation from ICU compared to the control group treated with mannitol. A significant difference was found for patients with neurological outcome GOS-E 4 in favor of the mannitol group.

**Key words:** hyperosmolar therapy, hypertonic saline, mannitol, traumatic brain injury, intracranial hypertension, brain edema treatment

Anestéziol. intenzívna med., 2023;12(1):20-26

## Úvod

História osmoterapie sa začala písať v roku 1919, keď efektívnosť HTS v liečbe mozgového edému prvýkrát opísali Weed a McKibben (1). Pri experimentoch na mačkách dokázali, že injekcie hypertonických roztokov spôsobili výrazný opuch mozgu. Injekcie hypertonickej roztokov (napr. 30 % NaCl alebo roztoku  $\text{NaHCO}_3$ ) vykazovali schopnosť výraznej „relaxácie“ mozgu. Po úvodnom entuziazme vedci spochybňovali používanie roztokov HTS kvôli pozorovaným nežiaducim kardiovaskulárnym účinkom a negatívnym klinickým výsledkom, čo viedlo k útlmu nadšenia. Existovali obavy z iných hypertonickej látok (iných ako HTS) spôsobujúcich progresívnu hypotenziu a kardiovaskulárne poruchy. Strašil aj „rebound“ fenomén, ICP sa prudko zvyšuje po ukončení hypertonickej liečby. Používanie hyperosmolárnej terapie sa zintenzívnilo v 60. rokoch 20. storočia. Prvé neúspešné pokusy s močovinou a následne úspešné pokusy s manitolom (2). V 80. rokoch 20. storočia sa záujem o HTS obnovil po pozitívnych štúdiách resuscitácie pacientov s hemoragickým šokom a traumou (3). Potenciálny neurologický prínos HTS použitého ako resuscitačnej tekutiny viedol k oživeniu záujmu o používanie HTS na liečbu cerebrálneho edému (4). Limitácie použitia iných hyperosmolárnych látok (glukóza, sacharóza, glycerol, urea a mannitol) vedci rozpoznali (5).

V deväťdesiatych rokoch sa správy o efektívnosti HTS zvýšili a kľúčová práca Qureshiho et al. (6) privedla používanie HTS do popredia neurointenzívnej starostlivosti.

Osmoterapia je jednou z konzervatívnych možností liečby úrazového, ale aj neúrazového cerebrálneho edé-

mu. V minulosti sa skúšalo pri liečbe edému mozgu viac osmoticky aktívnych látok (glycerol, urea, sorbitol, či koncentrovaná glukóza). Ideálna látka na osmoterapiu by mala byť pre ľudský organizmus netoxická, bez vážnych nežiaducich účinkov a nemala by vôbec prechádzať hemato-encefalickou bariérou (HEB), aby sa neeliminovával osmotický gradient potrebný na presun molekúl vody z mozgu. V súčasnosti sa vo farmakoterapii edému mozgu používa mannitol a hypertonickej NaCl (hypertonic saline – HTS). HTS má viacero výhod: neprechádza neporušenou HEB – má teda teoretické predpoklady byť najúčinnším osmoterapeutikom, jeho podanie nie je sprevádzané poklesom systémového, ani cerebrálneho perfúzneho tlaku (CPP), má imunomodulačný protizápalový účinok, nezvyšuje diurézu a má nižšie riziko rebound fenoménu po ukončení podávania.

HTS je možné podávať bolusovo pri vzostupoch intrakraniálneho tlaku ICP (podľa súčasných odporúčaní Brain Trauma Foundation (10) pri  $\text{ICP} > 22 \text{ mmHg}$ ) alebo vo forme kontinuálnej infúzie s cieľom dosiahnuť hyperosmolalitu krvnej plazmy. Cieľová hodnota sérového Na je pri tomto postupe v rozsahu 150 – 155 mmol/l. Pri podávaní manitolu sa nemá prekročiť osmolalita plazmy 320 mOsm/l. Bolusové podávanie HTS so sebou prináša riziko opätovného vzostupu ICP po ukončení účinku podávanej látky. Kontinuálne podávanie zabezpečuje väčšiu stabilitu ICP.

V súčasnom období nie je jasné, či je HTS oproti manitolu výhodnejšie pri znížení mortality a morbidita pacientov s edémom mozgu. Štúdie zaoberajúce sa touto problematikou dávajú kontroverzné výsledky. Ukazuje sa však, že HTS

v ekvivalenčných množstvách je v porovnaní s manitolom účinnejšie pri znižovaní zvýšeného ICP. Jeho efekt je dlhšie trvajúci. Nie je jasné, či tento výraznejší antiedémový efekt vedie aj k zlepšenému neurologickému výslednému stavu u pacientov s traumatickým a netraumatickým edémom mozgu. Cieľom tejto štúdie bolo prispieť k odpovedi na otázku, či HTS vedie k lepším neurologickým výsledkom pacientov s edémom mozgu oproti manitolu.

## Metodika a ciele

Do prospektívnej štúdie s retrospektívne hodnotenou kontrolnou skupinou bolo zaradených spolu 151 pacientov hospitalizovaných na OAIM so stredne ťažkým až ťažkým úrazom mozgu. Cieľom bolo porovnanie účinku kontinuálne podávaného HTS oproti manitolu na zníženie mortality a zlepšenie neurologického výsledného stavu pacientov s poúrazovým edémom mozgu.

Štatistické vyhodnotenie a štatistická významnosť výsledkov bola zisťovaná chí kvadrátovým testom.

Primárny cieľ: posúdenie vplyvu HTS na mortalitu pacientov pri preložení z OAIM.

Sekundárny cieľ: zistiť, či podávanie HTS prináša benefit v zmysle zlepšenia neurologického výsledného stavu hodnoteného pomocou Glasgow outcome score-extended (GOSE-E) pri preklade z OAIM.

Prospektívna randomizovaná, kontrolovaná štúdia s intervenčnou skupinou (10 % NaCl) zahŕňala 67 pacientov so stredne ťažkým až ťažkým úrazom mozgu, ktorí boli hospitalizovaní na OAIM FNsP Prešov v období od 1. 12. 2018 do 31. 12. 2022. Štúdia obsahuje retrospektívnu kontrolnú skupinu (20 %

manitol) tvorenú 84 pacientmi so stredne ťažkým až ťažkým úrazom mozgu, ktorí boli hospitalizovaní v období 1. 1. 2015 až do 1. 12. 2018.

Obe skupiny boli liečené štandardnou komplexnou intenzívnou liečbou, včítane operácie intrakrania v prípade indikácie traumatológom. Do štúdie boli zahrnutí pacienti vo veku 18 rokov až 80 rokov, hospitalizovaní na OAIM so stredne ťažkým a ťažkým kranioencefalným poranením (GCS 12 bodov a menej).

Vylúčení boli pacienti vo veku < 18 rokov a > 80 rokov, pacienti s GCS 3 b a fixovanou mydriázou, ťažkou hypernatrémiou Na > 155 mmol/l, s kardiálnym zlyhaním NYHA IV, tehotné pacientky a pacienti s akútnou renálnou insuficienciou.

10 % NaCl (HTS) bolo kontinuálne intravenózne aplikované (minimálne 48 hodín) s cieľom udržať hyperosmolalitu plazmy – sérové Na v rozmedzí 150 – 155 mmol/l.

Na úvod bola podaná jednodňová úvodná dávka: 150 ml 10 % NaCl, v prípade, že bolo vstupné natrium v krvi (metóda artériová ABR v prístroji Radiometer®) < 145 mmol/l a 75 ml 10 % NaCl, ak vstupné Na<sup>+</sup> bolo 145 – 150 mmol/l. 10 % NaCl bolo podávané bez úvodnej dávky v prípade, že vstupné sérové Na<sup>+</sup> bolo > 150 mmol/l. Udrživaciu dávku predstavovala kontinuálna infúzia 10 % NaCl rýchlosťou 10 ml/hod, ak bola hladina Na<sup>+</sup> v krvi < 150 mmol/l a 5 ml/hod 10 % NaCl, ak bola hladina Na<sup>+</sup> v krvi 150 – 155 mmol/l. Kontinuálnu infúziu sme prerušili v prípade, že Na<sup>+</sup> v krvi pacienta presiahlo 155 mmol/l.

Vyšetovanie Na<sup>+</sup> (Radiometer) sa prvých 24 hodín vykonávalo 4x denne, po stabilizácii hladiny Na<sup>+</sup> 2x denne. Sérovú osmolalitu sme hodnotili pri každom vyšetrení ABR. Infúziu 10 % NaCl sme podávali minimálne po dobu 48 hodín od úrazu. Rozhodovanie o ukončení sa robilo na základe zobrazovacích vyšetrení (CT mozgu), ak došlo k zmenšeniu edému mozgu, regresii presunu stredočiarových štruktúr. Ďalšie kritérium bol návrat vedomia napriek perzistencii zobrazeného nálezu. Výsledný neurologický stav bol hodnotený škálou GOS-E pri prepustení z OAIM (tabuľka 1).

**Tabuľka 1.** Hodnotenie neurologického výsledného stavu po poškodení mozgu podľa rozšírenej Glasgow outcome scale (GOS-E) (upravené podľa: Wilson 2021)

1	Smrť	
2	Vegetatívny stav	Neuvedomuje si seba a svoje okolie, iba reflexné odpovede, neschopný vykonať jednoduché príkazy
3	Ťažké postihnutie horší stupeň	Závislý od častej dennej podpory pri mentálnom alebo fyzickom postihnutí. Nemôže zostať sám 8 hodín doma.
4	Ťažké postihnutie lepší stupeň	Odkázaný na pravidelnú každodennú podporu druhých. Môže byť ponechaný sám > 8 hodín, ale < 24 hodín. Závislý od podpory pri nakupovaní a cestovaní.
5	Stredne ťažké postihnutie horší stupeň	Neschopný pracovať/študovať alebo neschopný spolupodieľať sa na spoločenských a voľnočasových aktivitách alebo perzistujúce problémy v rodinnom živote a priateľstvách
6	Stredne ťažké postihnutie lepší stupeň	Znížená schopnosť pracovať alebo menšia schopnosť podieľať sa na spoločenských a voľnočasových aktivitách, časté problémy v rodine a priateľstvách
7	Dobré zotavenie horší stupeň	Schopnosť pracovať (čistočne obmedzená) Podieľa sa na spoločenských a voľnočasových aktivitách trochu menej, alebo občasné problémy v rodine a priateľstvách Sú prítomné symptómy postihujúce denný život
8	Dobré zotavenie lepší stupeň	Bez problémov, schopný vrátiť sa naplno do práce

**Tabuľka 2.** Hypertonické NaCl verzus manitol v liečbe poúrazového opuchu mozgu (zdroj: vlastné spracovanie)

	Skupina liečená HTS (n = 67)	Skupina liečená manitolom (n = 84)	Štatistická významnosť
Priemerný vek	53,6 rokov	50,9 rokov	
muži	82,1 % (55/67)	79,8 % (67/84)	
ženy	17,9 % (12/67)	20,2 % (17/84)	
Podiel polytraumy	22,4 %	22,6 %	p = 0,9731
Vstupné GCS pri prijatí			
– GCS 3 – 8 b	65,7 % (44/67)	63,1 % (53/84)	0,7428
– GCS 9 – 12 b	16,4 % (11/67)	19,0 % (16/84)	0,6752
– sedovaní	17,9 % (12/67)	17,9 % (15/84)	0,9932
Typ príjmu			
– RLP	64,1 % (43/67)	58,3 % (49/84)	0,4645
– iné oddelenie	23,9 % (16/67)	31 % (26/84)	0,3353
– iná nemocnica	11,9 % (8/67)	10,7 % (9/84)	0,8128
Vstupný CT nález			
– Bez presunu	35,8 % (24/67)	44 % (36/84)	0,380
– Presun do 10 mm	34,3 % (23/67)	39,3 % (33/84)	0,531
– Presun > 10 mm	29,9 % (20/67)	17,9 % (15/84)	0,083
Najvyššie sérové Na			
– do 145 mmol/l	13,43 % (9/67)	67,9 % (57/84)	0,0000
– 146 – 155 mmol/l	53,73 % (36/67)	21,4 % (18/84)	0,0000
– > 155 mmol/l	32,84 % (22/67)	10,7 % (9/84)	0,0008
Najvyššie sérové CRP			
– < 100 mg/l	26,9 % (18/67)	27,4 % (23/84)	0,9436
– 101 – 200 mg/l	49,2 % (33/67)	36,9 % (31/84)	0,1271
– > 200 mg/l	23,9 % (16/67)	35,7 % (30/84)	0,1165
Chirurgická liečba			
– Bez operácie	41,8 % (28/67)	51,2 % (43/84)	0,250
– Dekompresívna kraniektómia	35,8 % (24/67)	19 % (16/84)	0,020
– Iná (trepanácia, kraniektómia...)	22,4 % (15/67)	29,8 % (25/84)	0,308
Priemerná dĺžka hospitalizácie na OAIM	7,2 dňa	6,8 dňa	
– do 7 dní	64,2 % (43/67)	61,9 % (52/84)	0,7738
– 8 až 14 dní	28,3 % (19/67)	27,4 % (23/84)	0,8941
– > 14 dní	7,5 % (5/67)	10,7 % (9/84)	0,4937
GOS-E pri preložení z OAIM:			
– GOS-E 1 (exitus)	17,9 % (12/67)	13,1 % (11/84)	0,4133
– GOS-E 2	19,4 % (13/67)	20,2 % (17/84)	0,8983
– GOS-E 3	29,9 % (20/67)	16,7 % (14/87)	0,0540
– GOS-E 4	22,4 % (15/67)	38,1 % (32/84)	0,0384
– GOS-E 5	3 % (2/67)	2,4 % (2/84)	0,8183
– Neurčené	7,4 % (5/67)	5,6 % (5/84)	0,7108
Vyššie GOS-E než 5 nebolo dosiahnuté			

**Tabuľka 3.** Reflexné koeficienty osmoticky aktívnych látok (platí pre mozgové kapiláry). Čím má látka vyšší reflexný koeficient, tým menej prechádza cez HEB (zdroj: vlastná úprava podľa Fenstermacher a Staverman)

Osmoticky aktívna látka	Reflexný koeficient ( $\sigma$ )
NaCl	1,0
Albumín	1,0
Sacharóza	0,91 – 1,0
Manitol	0,9
Glycerol	0,48
Urea	0,44 – 0,59

**Tabuľka 4.** Ekviosmolárne množstvá 20 % manitolu a 10 % HTS (zdroj: vlastné spracovanie)

20 % manitol (osmolalita 1 250 mOsm/kg)	10 % NaCl (osmolalita 3 422 mOsm/kg)
100 ml (20 g)	37 ml (3,7 g)
150 ml (30 g)	55 ml (5,5 g)
200 ml (40 g)	73 ml (7,3 g)
250 ml (50 g)	91 ml (9,1 g)

## Výsledky

Charakteristika pacientov a sledované parametre sú uvedené v tabuľke 2. Dve študované skupiny – intervenčná (67 pacientov)/kontrolná (84 pacientov) boli podobné v kategórii: vek pacientov (53,6 vs. 50,9 rokov), pohlavie (ženy 17,9 % vs. 20,2 %, podiel polytraumatizovaných pacientov (22,4 % vs. 22,6 %), vstupné GCS a počte prijatých pacientov v analgosedácii bez udania vstupného GCS. Nezistil sa rozdiel v type prijatia do nemocnice.

Nezistil sa štatisticky významný rozdiel na vstupnom zobrazení mozgových štruktúr v oboch skupinách. Štatisticky tesne nesignifikantne vyšší sa preukázal počet pacientov s presunom stredočiarových štruktúr nad 10 mm v skupine liečenej hypertonickým NaCl (29,9 % vs. 17,9 %,  $p = 0,083$ ).

V skupine pacientov liečených 10 % NaCl bol signifikantne vyšší podiel pacientov s hypernatriémiou ( $p < 0,05$  vo všetkých podskupinách).

Nezistili sa štatisticky významné rozdiely pri sledovaní zápalového parametru CRP v oboch skupinách. V manitolovej skupine sa zistil vyšší podiel pacientov bez operácie alebo s operáciou menšieho rozsahu (trepanácia, kraniotómia a evakuácia subdurálneho hematómu, epidurálneho hematómu). V skupine HTS bol sledovaný štatisticky signifikantne vyšší podiel pacientov, ktorí podstúpili

**Tabuľka 5.** Porovnanie rôznych koncentrácií a dávkovania HTS a manitolu používaných v klinickej praxi (upravené podľa Freeman, Welbourn, 2018)

Roztok	Koncentrácia sodíka (mmol/l)	Osmolarita (mOsm/l)	Ekviosmolárna dávka (ml, 275 mOsm/l)	Ekviosmolárna dávka v ml/kg	Odporúčaná dávka pri ICH
3 % NaCl	513	1 027	268	3,4	2 – 5 ml/kg
5 % NaCl	856	1 711	161	2,0	2 ml/kg
10 % NaCl	1 712	3 424	80	1	1 ml/kg
20 % Manitol	–	1 098	251	3,1	0,25 – 1 g/kg 1,25 – 5 ml/kg

dekompresívnu kraniektómiu 35,8 % vs. 19 %,  $p = 0,02$ .

Nezistili sa rozdiely v skupinách v dĺžke hospitalizácie na OAIM. Nezistil sa štatisticky významný rozdiel v mortalite, ani v neurologickom výslednom stave pacientov so stredne ťažkým až ťažkým kraniocefalickým poranением v oboch skupinách GOS-E 1, 2, 3 a 5. V skupine GOS-E 4 bol zistený štatisticky významný rozdiel v prospech manitolu 22,4 % vs. 38,1 %,  $p = 0,0384$ .

## Diskusia

Naša práca chcela prispieť k súboru poznatkov o osmoterapii pacientov s intrakraniálnou hypertenziou (ICH) a posúdiť efektivitu HTS v porovnaní s manitolom.

HTS sa vo veľkej miere využíva na liečbu mozgového edému. Niektorí autori (7, 8) ho dnes odporúčajú ako prvú voľbu pred manitolom. NaCl je telu vlastná látka, nemá taký výrazný diuretický efekt ako manitol, preto je výhodnejší u pacientov s hypotenziou (hemoragický šok, polytrauma). Je preukázané, že HTS pôsobí protizápalovo v dôsledku zníženia schopnosti adhézie polymorfonukleárných leukocytov a stabilizácie plazmatickej membrány (9). V našej práci sa však nepodarilo preukázať signifikantný rozdiel v hladine CRP medzi skupinou liečenou HTS a manitolovou (tabuľka 2). Hodnota CRP však možno závisí skôr od masy poškodeného mozgového tkaniva, na ktoré telo pôsobí zvýšením zápalových mediátorov (nie infekčného zápalu). Táto hypotéza by mohla byť podnetom na morfológickú štúdiu, ktorá by skúmala koreláciu objemu kontúzneho ložiska s hladinou CRP u pacienta, ktorý nemá inú príčinu vzostupu CRP (napr. infekciu).

Stavermanov reflexný koeficient HEB pre manitol je 0,9 a pre hypertonický NaCl až 1,0 (pozri tabuľku 3). Neprechádza neporušenou HEB a všetky

jeho častice plnou mierou prispievajú k osmotickému presunu vody z mozgového tkaniva do intravaskulárneho kompartmentu. Je predpoklad, že by mohol byť účinnejší oproti manitolu. Urea a glycerol majú koeficient výrazne nižší, čo vysvetľuje, prečo zlyhali ako osmoterapia (pozri tabuľku 3).

Predpokladá sa, že HTS pôsobí na zníženie mozgového edému prostredníctvom viacerých mechanizmov: zlepšuje regionálnu perfúziu mozgu (CBF) a znižuje ICP prostredníctvom osmotických účinkov a dehydratácie erytrocytov, čím sa zvyšuje ich schopnosť prietoku v malých kapilárach (reologické účinky). HTS zväčšuje priemer ciev dehydratáciou endotelových buniek (9). Osmotické účinky HTS vedú k presunu vody z mozgového tkaniva do intravaskulárneho kompartmentu, čo „prekvapilo“ aj Weeda s McKibbenom (1).

V posledných desiatich rokoch stúpol záujem o porovnávanie účinku manitolu oproti HTS.

V tabuľke 6 sme pre porovnanie s našou štúdiou uviedli výsledky metaanalýz a RCT porovnávajúcich manitol a HTS v liečbe poúrazového edému mozgu. Nepodarilo sa dokázať štatisticky významný rozdiel v mortalite a výslednom neurologickom stave pacientov liečených ekviosmolárnymi dávkami HTS a manitolu (problému ekviosmolarity sa venuje tabuľka 4 a 5). Viaceré práce opisujú výraznejší efekt HTS pri znižovaní ICP (pozri tabuľku 6). V našej štúdiu sme hodnotili mortalitu a neurologický výsledný stav, výsledky našich zistení korelujú s uvedenými RCT a metaanalýzami. Výraznejší účinok HTS na znižovanie ICP sme nemali možnosť overiť, pretože sa monitorovanie ICP u väčšiny pacientov nevykonávalo, čo predstavuje určitú limitáciu našej štúdie.

Neurotrauma Society vo svojich odporúčaníach na liečbu ťažkých pora-

**Tabuľka 6.** Prehľad štúdií a metaanalýz zaoberajúcich sa porovnaním manitolu a HTS v liečbe edému mozgu za posledné 3 roky (zdroj: vlastné spracovanie)

Autor, rok	Počet pacientov (n) Typ štúdie	Typ mozgového poškodenia	Výsledky
van Veen, 2023 (13)	n = 2 056 prospektívna multicentrická	KCP	HTS a manitol bez rozdielov v mortalite a neurologickom výslednom stave po 6 mesiacoch
Gharizadeh, 2022 (21)	Metaanalýza 8 klinických štúdií	KCP	HTS a manitol má podobný účinok na mortalitu a neurologický výsledný stav
Han, 2022 (14)	n = 1 392 metaanalýza	KCP	HTS oproti manitolu signifikantne nižšie zlyhanie liečby, nižší ICP 30 – 60 min po podaní, bez ovplyvnenia mortality a neurologického stavu
Roquilly, 2021 (17)	n = 370 RCT	Stredne ťažké až ťažké KCP	Bez signifikantného ovplyvnenia neurologického stavu 6 mesiacov po KCP, manitol verzus 20 % NaCl
Schwimmbeck, 2021 (22)	n = 464 metaanalýza	KCP	HTS signifikantne nižšie ICP a vyššie CPP oproti manitolu v liečbe ICH po úraze mozgu, bez rozdielu v neurologickom výslednom stave
Tatro, 2021 (23)	n = 31 retrospektívna štúdia	KCP	Manitol aj HTS rovnako efektívne v znižovaní ICP
Huang, 2020 (24)	n = 83 štúdia ekvismol. množstvá	Ťažké KCP	HTS aj manitol sú rovnako účinné v znižovaní ICP, trvaní účinku a v čase do dosiahnutia najnižšieho ICP
Chen, 2020 (25)	n = 287 metaanalýza 6 štúdií	KCP	Bez rozdielu HTS oproti manitolu v neurologickom výslednom stave a mortalite
Mangat, 2020 (26)	n = 512 retrospektívna štúdia	Ťažké KCP	Bolusová HTS terapia je nadradená manitolu v znižovaní ICP a zabránení hypoperfúzie mozgu
Miyoshi, 2020 (27)	n = 125 metaanalýza 4 štúdií	KCP	HTS bez rozdielu oproti manitolu v neurologickom výslednom stave a mortalite
Shi, 2020 (28)	n = 544 metaanalýza 10 štúdií	KCP	Bez rozdielu v znížení ICP a nástupu účinku, významne dlhšie trvanie účinku na pokles ICP a zvýšenie CPP pre HTS

není mozgu (10) sa opiera o 5 klinických štúdií, v ktorých bol v troch použitý manitol a bol v nich priamo konfrontovaný s hypertonickými roztokmi Na<sup>+</sup>. Autori uvádzajú zámerne termín hypertonické roztoky Na<sup>+</sup>, lebo v jednej zo spomínaných sa namiesto HTS použil hypertonický laktát sodný (11). V dvoch z týchto RCT (11, 12) boli hypertonické roztoky Na<sup>+</sup> účinnejšie v znižovaní ICP, ako manitol. Štúdie spolu predstavovali súbor 50 (12) a 34 pacientov (11) rozdelených symetricky do dvoch randomizovaných ramien. V Ichaiovej štúdií sa preukázal aj lepší dlhodobý neurologický výsledný stav definovaný pomocou Glasgow outcome score (GOS) pacientov liečených hypertonickým laktátom sodným v porovnaní s pacientmi liečenými manitolom (11, 12). Hypertonický laktát sodný vykazoval aj nižšie percento zlyhania terapie (10 % pre Na-laktát vs. 30 % pre manitol). Mangat et al. (12) zasa pozorovali kratšiu dobu hospitalizácie na oddelení intenzívnej medicíny u pacientov liečených HTS, a to bez štatisticky významných rozdielov v dvojtyždňovej mortalite. Od publikova-

nia usmernení Brain Trauma Foundation – BTF (10) však už uplynulo 6 rokov a za ten čas pribudli viaceré nové randomizované kontrolované štúdie (RCT) a ich metaanalýzy.

Podľa záverov doteraz najväčších publikovaných metaanalýz (uvedených v tabuľke 6) porovnávajúcich manitol a HTS je mortalita pacientov s edémom mozgu rôznej etiológie pri podávaní manitolu alebo hypertonického roztoku Na<sup>+</sup> bez štatisticky významných rozdielov (13, 14, 15).

Metaanalýza Berger-Pelleiter (15) sa týkala pacientov s poúrazovým edémom mozgu po ťažkom KCP. Zahŕňa 11 štúdií, spolu 1 820 pacientov. Primárnym cieľom metaanalýzy bolo zhodnotenie mortality a efektu na zvýšený ICP. Sekundárne sledované výstupné údaje boli: neurologický výsledný stav pri prepustení z nemocnice, dĺžka hospitalizácie na OAIM a celková dĺžka hospitalizácie, výskyt nežiaducich účinkov (sérová osmolalita a natriémia) počas liečby. V metaanalýze Berger-Pelleiter autori konštatujú, že HTS neznižuje mortalitu

pacientov oproti iným roztokom (spolu 1 638 pacientov, RR 0,96, 95% CI 0,83 až 1,11). Uvedenej metaanalýze možno vyčítať, že mnoho pacientov čerpa z jedinej veľkej Bulgerovej štúdie (16), ktorá ani neporovnávala HTS a manitol a pacienti s ťažkým poranením mozgu trpeli zároveň hypovolemickým šokom. Je ťažké odhadnúť, čo prispelo k mortalite veľkej heterogénnej skupiny pacientov – šok alebo edém mozgu.

Najnovšie usmernenia z Brain Trauma Foundation (10) obhajovali vykonávanie multicentrických RCT hodnotiacich terapiu HTS. Avšak výsledky nie sú konzistentné. Mortalita ako primárny cieľ skúmania nie je najvhodnejšia. Stratégia, ktorá znižuje mortalitu za cenu zlých neurologických výsledkov, nie je dobrá. Spomedzi hodnotení, ktoré skúmajú závislosť alebo kvalitu života po úraze mozgu, je GOS-E najlepšia metóda. Často sa používa v recentných klinických štúdiách. V našej štúdií hodnotíme neurologický výsledný stav podľa škály GOS-E (pozri tabuľku 1).

Typ použitého roztoku je rozhodujúci pri interpretácii účinkov kontinuálneho podávania hypertonických roztokov. Použitie HTS alebo manitolu ako bolusu pri hyperosmolárnej terapii je kontroverzné. Nepreukázalo sa zlepšenie klinických výsledkov v kvalitných klinických štúdiách (13, 17). Podávanie manitolu nebolo nikdy skúšané vo forme kontinuálnej infúzie, pravdepodobne kvôli riziku závažných metabolických porúch. Pre kontinuálnu infúziu Na<sup>+</sup> boli testované roztoky bohaté na chloridy alebo laktát. Zistil sa podobný efekt na prežívanie pacientov na OAIM (17). Koncentrácie HTS sa pohybovali od 2 % do 23,4 % v iných štúdiách na neurointenzívnych pracoviskách. V našej štúdií sa použil na Slovensku bežne dostupný 10 % HTS. Odporúčania spoločnosti Neurocritical Care Society pre stratégie dávkovania HTS sa líšia podľa indikácie. V usmerneniach sa uvádza, že neexistujú dostatočné dôkazy na odporúčanie špecifickej stratégie podávania HTS (7). V prostredí neurointenzívnej starostlivosti sa ukázalo, že podávanie bolusu na základe symptómov pri zvýšenom ICP je účinné pri znižovaní zvýšeného ICP a zvyšovaní CPP, zvýšení TK a CBF.

Používanie kontinuálnej infúzie HTS profylaktickým spôsobom u pacientov, ktorí sú vnímaní ako ohrození zvýšením ICP, je široko používané (18).

Fyziologický predpoklad pre bolusový spôsob podávania bol spochybnený na základe pozorovania, že mozog sa aktívne snaží obnoviť intracelulárnu tonicitu oproti hyperosmolárnej plazme (19). Predchádzajúce štúdie nepreukázali konzistentný prínos alebo poškodenie, čo sa týka kontinuálneho podávania HTS pri rôznych chorobných stavoch.

Prospektívna štúdia COBI poskytuje najkvalitnejšie dôkazy o výhodách kontinuálnej infúzie HTS pacientom potenciálne ohrozeným mozgovým edémom (17). 370 pacientov s traumatickým poškodením mozgu bolo náhodne zaradených do štandardnej liečby spolu s kontinuálnou infúziou 20 % roztoku NaCl, s dávkou regulovanou tak, aby sa dosiahla cieľová koncentrácia sodíka 150 až 155 mmol/l. Do druhej skupiny boli zaradení pacienti so štandardnou starostlivosťou zahrňajúcej manitol. Medzi skupinami pacientov neboli žiadne významné rozdiely v dlhodobých klinických výsledkoch, ale intervenčná skupina HTS mala nižšiu frekvenciu ICH a nižšiu mieru použitia bolusov. Frekvencia vzostupu ICP sa u týchto pacientov po prerušení liečby zvýšila. Autori predpokladali, že vyššia miera ICH pozorovaná v intervenčnej skupine po prerušení liečby vyplývala z akumulácie organických osmolytov v nervových bunkách, čo viedlo k „rebound“ edému mozgu počas normalizácie natriémie po ukončení kontinuálnej infúzie. Výsledky štúdie boli podobné ako v predtým publikovaných retrospektívnych štúdiách, ktoré ukazujú, že kontinuálna infúzia HTS znižuje počet epizód zvýšeného ICP a znižuje potrebu bolusov. Vplyv metódy na dlhodobé výsledky sa nepreukázal. Štúdia COBI (17) bola prvou štúdiou, ktorá preukázala rebound edém po prerušení kontinuálnej infúzie HTS. Klinický význam nie je úplne jasný, ale „rebound edém“ ovplyvnil prínos metódy.

Výhody bolusového podávania HTS zahrňajú okamžitý klinický účinok a pravdepodobne nižšie celkové zvýšenie sérového sodíka, čím sa zmierňujú nežiaduce metabolické účinky HTS. Kontinuálne infúzie HTS môžu znížiť

potrebu bolusových dávok, ale môžu zvýšiť riziko nežiaducich metabolických účinkov, ako je zvýšená hladina sérového sodíka. V našej štúdii sa pozorovala signifikantne vyššia natriémia v skupine liečenej hypertonickým NaCl. Pozorovali sme, že nekontrolovateľné zvýšenie natriémie je spojené s vysoko nepriaznivou prognózou pacientov kraniocerebrálnym poranením, čo platilo pre obe skupiny – HTS aj skupinu liečenú manitolom. Koreláciu medzi progresiou hypernatriémie a nepriaznivým výsledným stavom by bolo potrebné overiť v ďalšej štúdii.

Recentná Hanova metaanalýza založená zo 17 štúdií zahŕňala 1 392 pacientov s traumatickým poškodením mozgu. 708 subjektov dostalo HTS a 684 malo aplikovaný manitol. HTS vykazoval signifikantne nižšie zlyhanie antiedémového účinku, nižší ICP 30 – 60 minút po ukončení infúzie a vyšší CPP 30 – 60 minút po ukončení infúzie v porovnaní s manitolom u pacientov s traumou mozgu (14).

Najrelevantnejšia otázka, či HTS môže oproti manitolu zlepšiť neurologický výsledok po kraniocerebrálnych poraneniach, zostáva nezodpovedaná. Väčšina štúdií neukázala významný rozdiel v neurologickom výsledku. Analýza výsledkov by sa mala robiť opatrne, vzhľadom na nízky počet štúdií (14 štúdií s  $\leq 100$  pacientov) v metaanalýze.

ICH spôsobená poranením mozgu môže viesť k mnohým nebezpečenstvám, napr. cerebrálnej ischémii, Cushingovej reakcii, presunu štruktúr mozgu a neurogénemu pľúcnemu edému (20). ICH bola v minulosti definovaná ako ICP  $> 20$  mmHg. Hodnota je akceptovaným štandardom pre iniciáciu klinického zásahu. Zvýšený ICP je hlavným prediktorom neurologického zhoršenia u pacientov s úrazom mozgu. Ukázalo sa, že ak je CPP extrémne nízky ( $< 50$  mmHg), ICP sa stáva prediktorom zlého výsledku.

Manitol sa používa na zníženie zvýšeného ICP už mnoho rokov. V usmerneniach BTF sa uvádza, že manitol je účinnejší pri znižovaní ICP u pacientov s poranením mozgu v porovnaní s barbiturátmi (10). Manitol má nežiaduce účinky, napr. pľúcny edém, akútne zlyhanie obličiek, rebound edém mozgu a svojim diuretickým účinkom spôsobuje artériovú hypotenziu a zníženie CPP (9).

Hlavným terapeutickým opatrením na zvládnutie ICH by malo byť zníženie vysokého ICP pri zachovaní cerebrálnej perfúzie. HTS výrazne zvyšuje sérové natrium a osmolalitu, čo sa potvrdilo aj v našej štúdii. Pri hyperosmolárnej terapii sa neodporúča prekračovať osmolalitu plazmy  $> 320$  mOsm/l a koncentrácia sérového nátria 155 mmol/l (7). Nadmerné zvýšenie hladín sodíka a osmolality môže spôsobiť hypervolémiu s rizikom kongestívneho zlyhania srdca, môže viesť ku koagulopatii a hyperchloremickej metabolickej acidóze. Použitie hypertonických roztokov u pacientov so zníženou kardiálnou rezervou sa má realizovať opatrne pri monitorovaní kardiovaskulárneho systému.

Dôkazy o použití HTS pri ťažkých úrazoch mozgu sú nedostatočné, pokiaľ ide o preukázanie jeho výhody pri znižovaní ICP a mortality oproti manitolu (14). Existujú dôkazy, že epizódy CPP  $< 60$  mmHg alebo ICP  $> 22$  mmHg sú spojené s horším výsledným stavom, a že CPP 60 – 70 mmHg pri liečbe je akceptovaným cieľom manažmentu (10).

Vo van Veenovej prospektívnej multicentrickej štúdii (13) bolo celkovo hodnotených 2 056 pacientov. Z toho 502 (24 %) pacientov dostávalo manitol a/alebo HTS na OAIM. Prvou zvolenou osmoterapiou bol HTS pre 287 (57 %) pacientov, manitol pre 149 (30 %) pacientov, kombináciu manitol aj HTS dostávalo 66 (13 %) pacientov. S preferovanou voľbou roztoku sa signifikantne spájali zvyklosti centra, nie typ pacienta. Úmrtosť na OAIM a 6-mesačný výsledok boli podobné medzi pacientmi prednostne liečenými manitolom v porovnaní s HTS. Pacienti, ktorí dostávali oboje, mali tiež podobnú mortalitu na OAIM a 6-mesačný výsledok v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali iba hypertonické NaCl.

Už vyššie spomínaná Roquillyho RCT COBI štúdia (17) sa výrazne podobá našej štúdii použitím kontinuálnej infúzie HTS (išlo o 20 % NaCl) v intervenčnej skupine. V tejto štúdii sa nezistil signifikantný rozdiel v mortalite a neurologickom výslednom stave hodnotenom po 6 mesiacoch u pacientov liečených HTS vs. manitolom. V našej štúdii sme zistili nesignifikantne vyššiu mortalitu v skupine pacientov liečených

hypertonickým NaCl a signifikantne nižší počet pacientov s neurologickým výsledným stavom GOS-E 4. Môže to súvisieť s horším vstupným stavom pacientov v skupine HTS, nesignifikantne viac totiž bolo pacientov s presunom stredočiarových štruktúr nad 10 mm a štatisticky významne častejšie sa vykonávala dekompresívna kraniektómia. To, či ide o priamu súvislosť s nedostačným účinkom liečby hypertónickým NaCl alebo ide o dôsledok horšieho vstupného nálezu poškodenia mozgu, bude potrebné objasniť v ďalších štúdiách.

### Záver

Výsledky o prínose hyperosmolárnej liečby na mortalitu a celkový neurologický výsledok u pacientov s úrazom mozgu sú podobné so záverom publikovaných RCT na túto tému. Z našich pozorovaní vyplýva, že o efekte roztoku na ICP rozhoduje jeho osmolarita a reflexný koeficient bez ohľadu na zvolený typ látky (manitol alebo hypertónické roztoky Na).

Ak sa použijú ekviosmolárne množstvá týchto látok, nedochádza k signifikantnému ovplyvneniu mortality a neurologického výsledného stavu. Osmoterapia sa považuje za uholný kameň farmakoterapie intrakraniálnej hypertenzie. Sama osebe nepredstavuje pre pacienta s úrazom mozgu riešenie. Avšak, ako zložka komplexnej intenzívnej terapie pozostávajúcej z viacerých opatrení, predstavuje dôležitú súčasť starostlivosti o kriticky chorého pacienta s kranioencefalným poranením.

Autori článku nemajú žiadny potenciálny konflikt záujmov.

### Literatúra

- Weed L, McKibben P. Experimental alteration of brain bulk. *Am J Physiol.* 1919;48:531-5.
- Lutters B, Koehler PJ, Wijdicks EF. Worth their salt: one hundred years of hyperosmolar therapy. *Eur Neurol.* 2020;83(5):536-541.
- Ziai WC, Toung TJ, Bhardwaj A. Hypertonic saline: first-line therapy for cerebral edema? *J Neurol Sci.* 2007;261(1-2):157-66.
- Todd MM, Tommasino C, Moore S. Cerebral effects of iso-olemic hemodilution with a hypertonic saline solution. *J Neurosurg.* 1985;63(6):944-948.
- Worthley LI, Cooper DJ, Jones N. Treatment of resistant intracranial hypertension with hypertonic saline. Report of two cases. *J Neurosurg.* 1988;68(3):478-481.
- Qureshi AI, Suarez JI, Bhardwaj A, et al. Use of hypertonic (3%) saline/acetate infusion in the treatment of cerebral edema: effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain. *Crit Care Med.* 1998;26(3):440-446.
- Cook AM, Morgan Jones G, Hawryluk GWJ, et al. Guidelines for the acute treatment of cerebral edema in neurocritical care patients. *Neurocrit Care.* 2020;32(3):647-666.
- Marko NF. Hypertonic saline, not mannitol, should be considered gold-standard medical therapy for intracranial hypertension. *Crit Care.* 2012;16(1):113.
- Freeman N, Welbourne J. Osmotherapy: science and evidence-based practice. *BJA Education.* 2018;18(9):284-290.
- Carney N, Trotten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery.* 2017;80:6e15.
- Ichai C, Armando G, Orban JC, et al. Sodium lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Intensive Care Med.* 2009 Mar;35(3):471-9.
- Mangat HS, Chiu YL, Gerber LM, Alimi M, Ghajar J, Hartl R. Hypertonic saline reduces cumulative and daily intracranial pressure burdens after traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2015;122:202-10.
- van Veen E, Nieboer D, Kompanje E, et al. Comparative Effectiveness of Mannitol versus Hypertonic Saline in Traumatic Brain Injury patients: a CENTER-TBI study. *J Neurotrauma.* 2023 Apr 4. doi: 10.1089/neu.2022.0465. Epub ahead of print. PMID: 37014076
- Han C, Yang F, Guo S, Zhang J. Hypertonic Saline Compared to Mannitol for the Management of Elevated Intracranial Pressure in Traumatic Brain Injury: A Meta-Analysis. *Front Surg.* 2022;8:765-784.
- Berger-Pelleiter E, Émond M, Lauzier F, et al. Hypertonic saline in severe traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CJEM.* 2016 Mar;18(2):112-20. doi: 10.1017/ceem.2016.12. Erratum in: *CJEM.* 2016 May;18(3):243. PMID: 26988719.
- Bulger EM, May S, Brasel KJ, et al. Out-of-hospital hypertonic resuscitation following severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010 Oct 6;304(13):1455-64.
- Roquilly A, Moyer JD, Huet O. Effect of continuous infusion of hypertonic saline vs. standard care on 6-month neurological outcomes in patients with traumatic brain injury. *The COBI RCT. JAMA.* 2021;325(20):2056-2066.
- Hays AN, Lazaridis C, Neyens R, Nicholas J, Gay S, Chalela JA. Osmotherapy: use among neurointensivists. *Neurocrit Care.* 2011;14(2):222-228.
- Diringer MN. New trends in hyperosmolar therapy? *Curr Opin Crit Care.* 2013;19(2):77-82.
- Maas AI, Menon DK, Adelson PD, Andelic N, Bell MJ, Belli A, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *The Lancet Neurol.* 2017;16:987-1048.
- Gharizadeh, et al. Hypertonic saline for traumatic brain injury. *European Journal of Medical Research.* 2022;27:254.
- Schwimmbeck F, Voellger B, Chappell D, et al. Hypertonic saline vs. mannitol for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2021;33:10-20.
- Tatro HA, McMillen JC, Hamilton LA, Rowe AS. 23.4% Sodium Chloride Versus Mannitol for the Reduction of Intracranial Pressure in Patients With Traumatic Brain Injury: A Single-Center Retrospective Cohort Study 2021 Aug;55(8):988-994.
- Huang X, Yang L, Ye J, He S, Wang B. Equimolar doses of hypertonic agents (saline or mannitol) in the treatment of intracranial hypertension after severe traumatic brain injury. *Medicine (Baltimore).* 2020 Sep 18;99(38):e22004.
- Chen H, Song Z, Dennis JA. Hypertonic saline versus other intracranial pressure-lowering agents for people with acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jan 17;1(1):CD010904.
- Mangat HS, Wu X, Gerber LM, et al. Hypertonic Saline is Superior to Mannitol for the Combined Effect on Intracranial Pressure and Cerebral Perfusion Pressure Burdens in Patients With Severe Traumatic Brain Injury. *Neurosurgery.* 2020 Feb 1;86(2):221-230.
- Miyoshi Y, Kondo Y, Suzuki H, et al. Japan Resuscitation Council (JRC) Neuroresuscitation Task Force and the Guidelines Editorial Committee. Effects of hypertonic saline versus mannitol in patients with traumatic brain injury in prehospital, emergency department, and intensive care unit settings: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care.* 2020 Aug 12;8:61.
- Shi J, Tan L, Ye J, Hu L. Hypertonic saline and mannitol in patients with traumatic brain injury: A systematic and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Aug 28;99(35):e21655.

### MUDr. Anton Turčan

KAIM FNsP J. A. Reimana a FZO PU Prešov  
Jána Hollého 5898/14, 081 81 Prešov  
turcan@fnspresov.sk