

Peroperační osmoterapie v neurochirurgii - manitol nebo natrium ?

Vlasta Dostálová

Fakultní nemocnice Hradec Králové

Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Hradci Králové

[Osmoticky aktivní látky]

- Ionty, proteiny, glukóza, urea
- **Efektivní osmolarita** \approx tonicita
- Jde o tu část celkové osmolarity, za kterou stojí nepenetrující nebo pomalu penetrující soluty a která je zodpovědná za přesuny vody
 - matematicky vyjádřená osmotickým reflexním koeficientem (Osmotic reflection coefficient) σ
 - 0 volně prostupné -1 zcela neprostupující částice
- Dělení osmoticky aktivních roztoků dle tonicity - efektu
 - NaCl - $\sigma=1$ ideální osmotický gradient
 - Manitol - $\sigma=0,9$ ↑ rebound fenomén
 - Glycerol - $\sigma=0,48$ ↑ ↑ rebound fenomén
 - Urea - $\sigma=0,59$ ↑ ↑ ↑ rebound fenomén

Hlavní východiska pro osmoterapii

- Rozhodující osmoticky aktivní částicí ECT je kationt Na^+
- Neporušená BBB je relativně nepropustná pro malé soluty a vodu
 - Délka junkcí v mozkové tkáni je 0,7 nm a je nepropustná pro Na a proteiny
 - Délka junkcí nemozkové tkáně mezi bb. endotelu je 6,5 nm, je nepropustná pro proteiny
- Hlavní determinantou přesunu vody v mozku je osmolalita, nikoli onkotický tlak

[Historie]

- 1919 Weed a McKibben základ osmoterapie
 - 1. popis v lékařské literatuře
 - přímé sledování mozku
 - iv podání hypertonického (30%) NaCl a hypotonických roztoků
- 1927 Fremont-Smith a Forbes (studium Javid a Settlage 1950)
 - 1. klinicky používaný roztok – koncentrovaný roztok urey
 - Časově limitované použití
 - Toxicita a netabilita roztoku
 - NÚ nausea, vomiting, hemoglobinurie, koagulopatie, průjem
 - Rychlá redistribuce (delta 0,5), rebound ICH
- 1938 Hughes
 - Studium vlivu onkotického tlaku na ICP
 - Koncentrované roztoky plasmatických proteinů
 - Upuštěno pro vysokou cenu a alergické reakce

[Historie]

- 1940 Glycerol
 - 2. klinicky používaný hyperosmotický roztok
 - Dosud užívaný z tradice některými lékaři v kontinentální Evropě
 - Sorbitol
 - Hyperglykemie, efekt na snížení ICP diskutabilní
- 1962 Wise a Charter
 - Manitol 20%–25% (alkoholový derivát jednoduchého cukru manózy)
 - 2,5 to 3 g/kg
 - Výsledky a doporučení
 - Dosud osmotický lék volby
 - The Brain Trauma Foundation
 - The European Brain Injury Consortium
- 1980 znovuobjevení NaCl
 - nízkoobjemové náhrady u hemorhagického šoku

Lokální účinek osmoticky aktivních látek

- Závislost na
 - tonicitě látek
 - reflexním koeficientu
 - neporušenosti BBB
 - typu edému (vasogenní edém)
 - časově omezen (2 hod) po bolusu
 - prodloužení kontinuálním podáváním

[Patofyziologie osmoterapie]

1. Rheologický a hemodynamický účinek
(0- 15/20 min)
po bolusovém podání
2. Osmotický účinek
(15/30 min -90min/6 hod)
3. Imunomodulační účinek

Rheologický a hemodynamický účinek

- pokles viskozity krve a hematokritu dilucí
vliv na stěnu ery
(snížení objemu a rigidity membrány ery)
- zvýšení CBF, PO₂, DO₂
- jako důsledek snížení cerebrovaskulární rezistance -
prekapilární dilatace
- obnovení reflexní autoregulační vasokontrikce arteriol
 - pokles CBV a ICP

- zvýšení myokardiální kontraktility, CO a DO₂
- snížení systémové vaskulární rezistence
- obnovení mikrocirkulace
 - znovuotevřením kapilár

[Osmotický účinek]

- Snížení objemu buněk endotelu
- Snížení obsahu vody převážně v intersticiu
- Minimální redukce objemu buněk bílé hmoty

Intracelulární vstup Na a K

možno zablokovat osmotickými, kličkovými diuretiky

- Pokles ICP
- Pokles tvorby CSF

[Imunomodulační účinek]

- Snížení tvorby a uvolnění prozánětlivých
 - cytokinů, volných radikálů, elastázy a adhezivních molekul
 - Podpora indukce Il-10
 - Snížení exprese L-selektinu neutrofilů
- Normalizace snížení CBF
 - důsledek inaktivace NO volnými kyslíkovými radikály

Indikace osmoterapie manitol „zlatý standard“

- Nitrolební hypertenze
- Peroperačně

- Edém

Vasogenní

Zvýšená kapilární permeabilita s následnou poruchou
BBB

Trauma, tumory, abscesy, zánětlivá onemocnění CNS
Převážně v bílé hmotě

Ovlivnitelný osmoterapií a kortikoidy

- Tkáňová hypoxie

Dlouhodobý lokální tlak instrumentáři

[NÚ osmoterapie]

- Lokální
 - Flebitis, kožní nekrózy
 - Hranice 1000 mOsmol/l pro **PŽK**
 - NaCl 2%, manitol 20%
 - NaCl nad 20% sklerotizace varixů
 - Kompartment sy periferní, centrální
 - Extravazace
- Systémové
 - Poruchy vnitřního prostředí
 - Porucha hydratace
 - Porucha koagulace – diluční koagulopatie
 - SDH - krvácení z přemostujících žil
 - Demyelinizace
 - Sekundární poškození mozku, rebound edém mozku
 - Hyperosmolární syndrom
 - Encefalopatie (křeče, porucha vědomí)
 - Hemolýza – rychlá změna osmotického gradientu

[Poruchy vnitřního prostředí]

- Minerálové dysbalance
- Natremie
 - Manitol
 - Hypertonická hyponatremie (vlastní účinek + diuretický efekt - zrychlení průtoku ledvinou snižuje reabsorpci Na)
 - NaCl
 - Hyponatremie
 - Hypotonická normovolemická hyponatremie
 - Hyperosmolalita moči → ↑ ADH → tubulární reabsorpce bezsolutové vody
 - Prodloužené/kontinuální podávání
- Kalemie
 - Manitol
 - Hyperkalemie
 - Udržení elektroneutality při osmotické dehydrataci buněk
 - HS
 - Hypokalemie
 - Udržení elektroneutality v rámci rozvoje hyperchloremické acidózy
- Chloridy
 - Hyperchloremická metabolická acidóza
 - nejasného klinického významu, náhrada acetátem (Cl : acetát /50 : 50)

[Poruchy vnitřního prostředí]

- Porucha vodního hospodářství
 - Manitol
 - Hypovolemie (osmotická diuréza)
 - →Hyperlaktatemie
 - → Reflexní vasodilatace arteriol mozku
 - → Sekundární inzult CNS, elevace ICP
 - Hypervolemie
 - Hemodynamická fáze
 - Srdeční selhání, edém plic
 - HS
 - Hypervolemie
 - Normovolemie
 - x násobný diuretický účinek dle tonicity
 - Přímo natriuréza
 - U refrakterních edému u HF rezistentních na diuretika, snížení mortality, pokles BNP
- Salvatore Paterna 2005*
- Nepřímo uvolnění atriálního natriuretického hormonu

[Sekundární poškození CNS]

- Demyelinizace
 - centrální pontinní nebo extrapontinní
 - riziko u chronické hyponatremie (ztráta intracelulárních organických osmolů)
dosud nepopsána ve studiích s NaCl
nebyla postmortem prokázána v pediatrických studiích

- Hyperosmolární syndrom
 - Akutní
 - Rychlé zvýšení osmolality plasmy
 - Chronický
 - “Rebound edém”
 - Pokračující osmoterapie (dny) → dlouhotrvající hyperosmolalita plasmy
 - →Organické soluty intracelulárně (dříve idiogenní osmoly) k udržení neutroosmolality
 - myo-inositol, taurin, glycerylphosforylcholin a betain
 - Edém po ukončení osmoterapie
Qureshi et al. 1999

Studie

- Qureshi AI, 1999
 - 3%, 23,4% NaCl x manitol, ICH, animální studie, HS - \uparrow CPP ($P = 0.048$), \downarrow edém v postižené hemisféře ($P = 0.07$)
 - Nejdelší účinek 3% NaCl
- De Vivo P, 2001
 - NaCl \downarrow ICP bez poklesu Na, CVT, osmolality, Opakované podávání 3 dny
- De Vivo P, 2001
 - Peroperační terapie
 - 3% HS, HS–manitol a 18% manitol, stejná osmolalita, jiná dávka, 3 dny terapie,
 - Pokles ICP ve všech skupinách, vyšší CVP spojeno s vyšší dávkou HS
- Qureshi 2002
 - Intracerebrální krvácení
 - Rebound edém v kohortě pacientů
 - Vliv na CBF, CMRO₂, ICP
- Toung TJ, 2002
 - Kontinuální podávání
 - 7,5% HS (Cl:acetate 50:50) (0,3 ml/h), srovnání s furosemidem a manitolem
 - Větší redukce edému ve zdravé i poškozené hemisféře
- Erard AC, 2003
 - Peroperační terapie
 - 7.5% NaCl x 20% manitol x 0.9% NaCl, stejný objem, jiná osmolalita
 - Podobný efekt na ICP, oplasknutí mozku, CVP, MAP

[Studie]

- Vialet R, 2003
 - Trauma mozku, refrakterní nitrolební hypertenze
 - ↓ ICP u 7,5% NaCl (vyšší osmolalita), Snížení počtu a délky trvání epizod, Minimum výskytu selhání léčby
 - Snížení mortality
- Toung TJ, 2005
 - Ischemická CMP
 - Vliv na ICP
 - Snížení mortality léčba HS za 24 hod od vzniku ischemie
- Harutjunyan L, 2005
 - Kontinuální podávání
 - 7,2% NaCl–HES 200/0.5 x 15% manitol
 - NaCl efektivnější v redukci ICP pod 15 torr, vyšší osmolalita plasmy
- Yildizdas D, 2006
 - Dětská populace
 - 3% versus 20% manitol
 - Vliv na trvání komatu
 - Vliv na mortalitu
- Rozet I, 2007
 - 3% HS x 20% manitol, Stejný objem (5 ml/ kg) i osmolalita (1024 x 1098)
 - Stupeň relaxace mozku stejná, Manitol větší diuretický efekt, vyšší laktatemie, HS vyšší natremie v plasmě a CSF

Manitol u KCP, vliv na mortalitu

Table. Summary of reported mortality data for mannitol therapy versus other agents, out-of-hospital administration of mannitol, and intracranial pressure–guided therapy.

Study	Study Population	Mortality, Relative Risk (95% CI)
Schwartz et al, 1984 ¹	59 Patients with severe TBI (GCS score <8); mannitol vs phenobarbital	0.85 (0.52–1.38)
Vialet et al, 2003 ²	20 Patients with severe TBI (GCS score <8); 20% mannitol vs 7.5% hypertonic saline solution	1.25 (0.47–3.33)
Smith et al, 1986 ³	77 Patients with severe TBI (GCS score <8); ICP-guided therapy vs standard care	0.83 (0.47–1.46)
Sayre et al, 1996 ⁴	41 Patients with moderate to severe TBI (GCS score <11); out-of-hospital mannitol administration vs standard care	1.75 (0.48–6.38)
Harutjunyan et al, 2005 ^{8*}	40 Patients at risk of increased ICP after TBI; 15% mannitol vs 7.2% hypertonic saline solution hydroxyethyl starch	1.46 (0.72–2.94)

CI, Confidence interval; TBI, traumatic brain injury; GCS, Glasgow Coma Scale; ICP, intracranial pressure.

*Not included in the systematic review.

[Limity a etika studií]

- Malé kohorty pacientů
- Jiná osmolalita/a/nebo objem osmoterapeutik
 - \uparrow tonicity \rightarrow \downarrow ICP
 - \uparrow objem \rightarrow \uparrow CVT
- Nesourodé skupiny
 - Různé příčiny nitrolební hypertenze
- Bez sledování vlivu na mortalitu

- Non–evidence-based bezpečné limity pro dávku/koncentraci osmoterapeutik
- Bolusové podání versus kontinuální
- Timing, délka podávání
- Optimální dávka

[Závěry studií]

- Rychlost podání přímo úměrná délce účinku osmoterapeutika
Battison C, 2005
- Redukce náhrady osmotické diurézy (manitol) pokud infúze 20 minut
Gilles Francony, 2008
- NaCl u pacientů s hypovolemií a/nebo hyponatremií
Gilles Francony, 2008
- Nebyl dosud prokázán benefit kombinace s koloidy
 - Předpoklad prodloužení hemodynamického účinku
 - Zvýšení plasmatického expanzivního faktoru (3,7 pro NaCl 7,5% x 4,5 +dextran)
- HS je alternativou k manitolu v perioperační fázi
- 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

Účinnost a bezpečnost hypertonického roztoku NaCl v průběhu operací na mozku s požadavkem osmoterapie: srovnání s manitolem

- Prospektivní, randomizovaná
- Schválena EK
- Stejná osmolalita - 1099mosmol/l
- Stejný objem - 3,75 ml/kg (odpovídá 0,75 g/kg manitolu)
 - Vliv na relaxaci mozku (spokojenost operatéra)
 - Ovlivnění renálních funkcí v pooperačním období

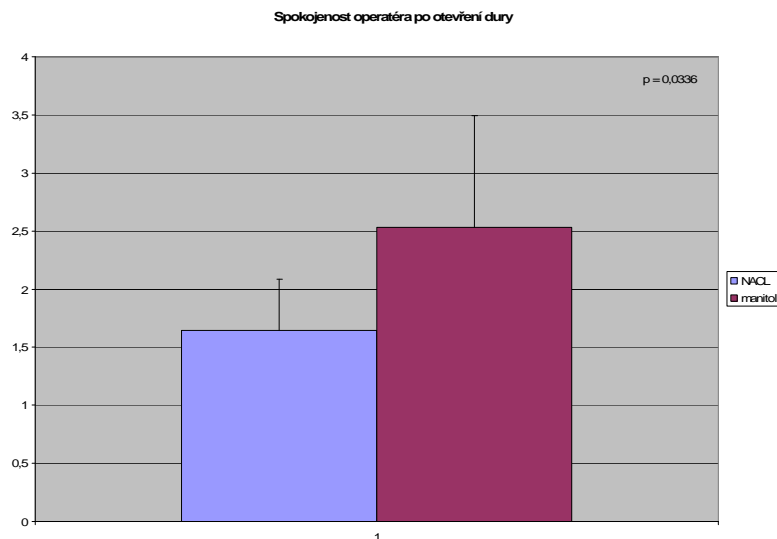
[Protokol studie]

- Celkem 200 pacientů
- Standardizované vedení anestézie
- Perioperační sledování CVT, diurézy, krevní ztráty, dávky kortikoidů, aplikace katecholaminů, tekutinová bilance, celková dávka osmoterapeutika
- Spokojenost operátora po otevření dury a na konci operace

Sledované ukazatele pooperačně

- Doba pobytu na JIP
- Délka hospitalizace
- Komplikace
- Základní parametry vnitřního prostředí
- Neurologický výsledek a typ propuštění

Spokojenost operátora po otevření dury



- 4- hřezne
- 3-tuhý, nepoddajný
- 2-v úrovni
- 1-pod úrovní

[Závěr]

- NaCl se zdá být bezpečnou alternativou k manitolu
- Potřeba dalších studií – změna doporučení