

Manitol, hypertonický NaCl a kortikoidy v léčbě nitrolební hypertenze

MUDr. Denisa Vondráčková

Neurologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

Používání osmoticky aktivních látek a glukokortikoidů v léčbě nitrolební hypertenze je běžné pro každého neurologa – jde o látky zavedené do praxe před více než půl stoletím a rozsáhlá literatura, podporující v této indikaci jejich použití, je přesvědčivá. O to více je zajímavý fakt, že dosud zdaleka neznáme přesný mechanismus jejich účinku a pro osmoticky aktivní látky neexistuje ani shoda o ideálním dávkování, načasování léčby a účinnosti v různých indikacích. Přesto jsou všeobecně přijímány a praktikovány zavedené léčebné algoritmy. Stručně shrneme aktuální poznatky a praktické postupy v léčbě nitrolební hypertenze uvedenými látkami a poukážeme i na některé běžně akceptované fikce, které možná nemají reálný podklad.

Klíčová slova: manitol, hypertonický NaCl, kortikoidy, nitrolební hypertenze.

Mannitol, hypertonic saline and corticoids in the treatment of intracranial hypertension

Every neurologist is familiar with usage of osmotically active substances and glucocorticoids in the treatment of intracranial hypertension – these medicaments were introduced into clinical practice more than 50 years ago and the abundant literature supporting their role in this indication is convincing. Bearing this in mind, it is even more interesting that we still don't know the precise mechanism of their action and there is no consensus regarding the ideal dosage of osmotically active substances, timing of treatment and their effectiveness in different indications. Established treatment algorithms are, however, universally accepted and practiced. We briefly summarize the current state of knowledge and practical approach to the management of intracranial hypertension using the above substances and we also point to certain widely accepted fictions that probably lack any rational background.

Key words: mannitol, hypertonic saline, corticoids, intracranial hypertension.

Neurol. pro praxi 2009; 10(1): 19–23

Seznam zkratk

CMP – cévní mozková příhoda
DXM – dexametazon
GK – glukokortikoidy
HEB – hematoencefalická bariéra
HyNaCl – hypertonický NaCl
iv. – intravenózní
KCP – kraniocerebrální poranění
MA – manitol
NLH – nitrolební hypertenze
OAL – osmoticky aktivní látky
OG – osmol gap (osmotická mezera)

Osomoterapie mozkového edému

Již zhruba před 100 lety bylo známo, že změny sérové osmolality ovlivňují edém mozku a od 20. let minulého století se OAL začaly používat při jeho léčbě (urea, glycerol aj.). V posledních desetiletích je nepochybně nejčastěji používán MA, samozřejmě jako součást mnoha dalších komplexních opatření. Je to cukerný alkohol, jenž za fyziologických okolností po iv. podání nepřestupuje biologické membrány a velmi rychle se rovnoměrně rozdělí v extracelulárním prostoru. V ledvinách se zpětně neresorbuje a mechanismem osmotické diurézy vede ke snížení objemu extracelulární tekutiny (Lüllmann, Mohr a Wehling,

2004; Ropper, 2004). Při běžně používaných dávkách (0,25–1,5 g/kg váhy) má eliminační poločas 0,5–2,5 hodiny a pro jeho clearance je naprosto zásadní stav renálních funkcí.

Pozitivní efekt MA na snížení nitrolebního tlaku a zvýšení mozkového perfuzního tlaku byl prokázán v experimentu i v řadě klinických studií. Naprostá většina klinických studií zkoumala použití MA při léčbě KCP a z těchto dat bývá odvozováno jeho použití při léčbě NLH i u dalších neurologických onemocnění (spontánní intracerebrální hematomy, teritoriální mozkové infarkty, encefalopatie). Přesto dosud není uzavřena odborná diskuze, jakým způsobem vlastně MA nitrolební tlak snižuje a zdá se, že nepůjde jen o jeden princip. Předpokládají se tyto mechanismy: za prvé extrakce vody z mozku, kdy voda putuje podle osmotického gradientu z mozkové tkáně přes intaktní HEB, za druhé reologický efekt MA a jeho vliv na snížení viskozity, kdy se předpokládá, že zvýšení krevního tlaku či snížení viskozity vyvolá autoregulačním mechanismem mozkovou vazokonstrikci a sníží se tak objem krve v mozkové tkáni a tedy i nitrolební tlak. První teorie se prokázala ve zvířecím experimentu, humánních studií je však málo a některé z nich tuto teorii zpochybňují, poukazují

na možnost jiných, dosud neznámých faktorů (Špatenková a Kazda, 2003). Zda platí i teorie druhá také jasné není, existují důkazy pro i proti, jejich rozbor však překračuje rámec tohoto textu. (Diringer a Zazulia, 2004).

Předpokládá se, že OAL spíše ovlivňují nepoškozenou mozkovou tkáň, tedy oblasti s neporušenou HEB, i když výsledky experimentů nejsou ani v tomto bodě zcela jednotné. Dosud neuzavřenou otázkou je, zda se máme při léčbě MA obávat tzv. rebound fenoménu, tedy zhoršení mozkového edému. Podstata tohoto jevu není dosud zcela objasněna. V experimentech i klinicky bylo pozorováno, že MA může proniknout do oblastí mozku s porušenou HEB, zejména po opakovaném podání. Obrácení osmotického gradientu pak může vést k průniku vody do mozku a zvýšení intrakraniálního tlaku. Klinický význam tohoto jevu přesto dosud není zcela zřejmý, někteří autoři jej považují za fikci a uvádějí, že přílišné obavy z elevace intrakraniálního tlaku vzniklé tímto mechanismem většinou vedou k poddávkování MA. Bylo navíc zjištěno, že jakmile je MA z krevního řečiště eliminován (cave stav renálních funkcí), difunduje z mozku zpět intravaskulárně. Existuje ještě jiné vysvětlení pro možný vznik rebound fenoménu: po několi-

ka dnech (někteří udávají i hodiny) podávání OAL dochází dosud ne zcela jasným mechanismem k adaptaci mozkových buněk na hyperosmolární stav, zvyšují se hladiny nitro-buněčných elektrolytů a „idiogenních“ (dosud neznámých) osmolů, což táhne vodu zpět do buněk a jejich velikost se vrací k normě. Pokud bychom v takovéto situaci podali nemocnému *relativně* hypotonický roztok a prudce snížili osmolalitu séra, došlo by teoreticky k průniku vody do partií s porušenou HEB. Léčbou navozený hyperosmolární stav proto raději korigujeme velmi pomalu v průběhu více dnů (Ropper, 2004; Parillo a Deringer, 2008).

Intravaskulární přesun vody způsobený MA by mohl způsobit zhoršení kardiálních funkcí, klinické studie však tyto obavy u kardiaků nepotvrdily a MA byl dobře tolerován, zřejmě kvůli rychlému vyloučení močí (Diringer a Zazulia, 2004). Výrazný diuretický efekt MA naopak může vést k hypovolemii a hypotenzi. Je proto naprosto nezbytné močové ztráty hradit stejným objemem izotonického roztoku a udržovat euvolemii. Monitorujeme a hradíme i ztráty elektrolytů (zejména draslíku, fosfátů a magnézia).

Po podání MA může ojediněle dojít k renálnímu selhání, případně k dysfunkci myokardu, zejména pokud došlo k dehydrataci, velkému přestřelení hyperosmolárního stavu a k intravaskulární akumulaci MA. Léta tradované doporučení nepodávat MA, překročili osmolalita séra 320 mOsmol/l, však nikdy nebylo prokázáno v relevantních studiích, naopak je překvapivě založeno na pouze jedné (sic!) studii s malým počtem nemocných léčených excesivními dávkami kontinuálně podávaného MA.

V klinické praxi můžeme elegantně zjistit, zda již MA krevní řečiště opustil výpočtem OG (rozdílem mezi změřenou a vypočtenou sérovou osmolalitou zjistíme neměřitelné osmoly). Pro výpočet je možno použít více jednoduchých i složitějších vzorců a odkazujeme na příslušnou literaturu (García-Morales et al., 2004; Ropper, 2004). Zdá se, že monitorace OG lépe koreluje se sérovými koncentracemi MA než sérová osmolalita. Zkušenosti neurointenzivisté se proto nebojí při léčbě maligní NLH překročit arbitrární hranici osmolality 320 mOsmol/l (zřejmě ještě bezpečná hranice je kolem 335–340 mOsmol/l), zároveň však přísně hlídají euvolemii a pokud OG překročí určitou hodnotu snižují dávku MA nebo prodlouží dávkovací interval (Diringer a Zazulia, 2004). V literatuře bohužel zatím není jednota ohledně horního prahu OG, který by neměl být překročen (20–50 mOsmol/l). Někteří autoři doporučují spíše než absolutní hodnotu OG hlídat návrat k bazálním hodnotám, což se zdá být logičtější (García-Morales et al., 2004).

Z uvedeného vyplývá, že ani dávkovací schémata tradovaná v různých traumatologických či neurochirurgických léčebných standardech, kterých existuje bezpočet a nemají podklad založený na důkazech I. třídy, nelze aplikovat rigidně. Přesto uvádíme určité vodítko: doporučené jednotlivé dávky MA se pohybují kolem 0,25–0,5 g/kg po (3) 4 až 6 hodinách, s úvodní dávkou kolem 1–1,5 g/kg. Aktuálně převládá názor, že nejlépe je podávat „relativně malé“ dávky s větší frekvencí jako bolus, případně podávat MA „dle potřeby“, tedy pouze přestoupí-li při monitoraci intrakraniální tlak 20 mmHg. Je vhodné vyvarovat se kontinuálního podávání. Při obavě ze vzniku rebound fenoménu a jiných komplikací osmoterapie doporučují některé standardy omezit podávání MA na 5–7 dní a v situacích, kdy ještě nebyla zahájena monitorace intrakraniálního tlaku (nebo je nedostupná), podat MA jen v těžkých případech (progresivní zhoršování neurologického stavu, transtentoriální herniace).

Bylo již řečeno, že účinnost MA byla studována zejména u **mozkových traumat**. Poslední přehled Cochrane Database shrnující poznatky ze 4 randomizovaných kontrolovaných studií při léčbě KCP připouští možný příznivý efekt MA na mortalitu ve srovnání s pentobarbitalem, dále mírný efekt MA podáním dle monitorace intrakraniálního tlaku ve srovnání s léčbou dle fyziologických a neurologických příznaků. Jedna studie hovoří spíše ve prospěch HyNaCl ve srovnání s MA při ovlivnění mortality. Zda je MA účinný při podání v přednemocniční fázi léčby není dosud jasné (Wakai, Robert a Schierhout, 2007).

Při léčbě **maligního mozkového edému u teritoriálních mozkových infarktů**, je rozhodování zda MA použít dost složité. Humánních studií mnoho není a ty, které jsou relevantní (retro- i prospektivní) příznivý účinek MA na klinický výsledek nepotvrdily. Existují navíc i argumenty proti podání MA: předpokládáme-li totiž jeho přednostní působení na nepoškozenou tkáň, mohlo by dojít po jeho podání ke zvětšení středočárového přesunu. Některé recentní humánní studie tyto změny sledovaly pomocí magnetické rezonance. Potvrdily sice větší účinek MA na zdravou hemisféru, ale změna středočárového posunu nebyla klinicky signifikantní (Diringer a Zazulia, 2004). Na různých pracovištích se k léčbě NLH u teritoriálních infarktů přistupuje různě, dle čtené literatury a vlastních zkušeností někteří „věří“ více HyNaCl (viz níže), někteří osmoterapii považují za málo účinnou a přistupují k agresivnější léčbě podle vnitřních guidelines (dekompresivní kraniektomie), tak je tomu i na našem pracovišti.

Léčba krvácivých **CMP** v podstatě kopíruje postupy používané u mozkových traumat.

Mozkový edém často vzniká i po kardiální zástavě v důsledku **anoxické encefalopatie** (asi 30 % případů) a je předmětem odborné diskuze, zda má v těchto případech agresivní léčba NLH včetně použití OAL smysl. Jde totiž většinou o případy s primárně velmi těžkým anoxickým poškozením a není dosud známo, zda ovlivnění NLH má vliv na klinický výsledek. Někteří proto doporučují agresivně léčit jen mladé nemocné s relativně dobrou prognózou dle klinického nálezu (Ropper, 2004).

V posledních letech se stalo určitou módou používat při léčbě edému mozku HyNaCl, který se stále více dostává do popředí zájmu kliniků. Přitom byl v této indikaci použit stejně jako MA již před skoro 100 lety. HyNaCl se chová trochu jinak než MA na úrovni HEB – proniká totiž do intersticia (nikoliv však nitro-buněčně). Jelikož nejde o diuretikum, dá se s výhodou použít u hypovolemických nemocných jako volumexpandér (iniciální hypovolémie u intrakraniálních katastrof má jak známo krucální vliv na klinický výsledek). Při opakovaném podání HyNaCl byla pozorována menší tachyfyaxe než u MA (Parillo a Deringer, 2008). Příznivý vliv na snížení intrakraniálního tlaku a zvýšení mozkového perfuzního tlaku po jeho podání byl pozorován v experimentu i klinicky a předpokládá se, že hlavní mechanismy účinku budou podobné jako u MA (vliv osmotický), nicméně poukazuje se i na ovlivnění excitačních neurotransmiterů, imunitního systému a příznivý simultánní vliv na hypovolemii. Existují však i studie popírající příznivý vliv HyNaCl na NLH zejména při kontinuální aplikaci. Léčba HyNaCl může teoreticky vést k rozvoji plicního edému, koagulopatiím, metabolické acidóze či centrální pontinní myelinolýze, ale při adekvátních laboratorních a klinických kontrolách většinou pozorujeme jen hypernatremii a zvýšení sérové osmolality.

HyNaCl by měl mít podobné klinické využití jako MA a proto jej také řada neurointenzivistů začala při léčbě mozkového edému používat, často s velmi dobrými klinickými výsledky, ať už jako lék první volby nebo při léčbě refrakterní na MA. Je proto pro ně zklamáním, že žádné aktuální léčebné standardy zatím HyNaCl v těchto indikacích nezahrnují. Kromě již výše zmíněné randomizované studie narůstá počet dalších studií srovnávajících HyNaCl a MA. Některé léčbu mozkového edému pomocí HyNaCl podporují (Francony et al., 2008), výsledky jiných jsou kontroverzní: poukazuje se např. na možné zvětšení objemu velkých kontuzí při průniku HyNaCl po-

rušenou HEB (Leskot et al., 2008). U teritoriálních infarktů byl ve zvířecích experimentech účinek HyNaCl spíše škodlivý (zvětšení infarzovaného ložiska), některé humánní studie však hovoří v jeho prospěch, není však opět nic známo o jeho vlivu na celkový klinický výsledek.

Studie s HyNaCl trpí bohužel nehomogenitou studovaných patientských populací a rozdílným designem (různé léčebné cíle, různá dávkovací schémata, rozdílné použité koncentrace od 3 % do 23,4 %). Aktuálně známá data zatím nestačí k tomu, aby HyNaCl překročil požadovaný práh k implementaci do guidelines. Uvědomíme-li si navíc, že ani pro MA nemáme důkazy tzv. I. třídy pro jeho použití a přesto ve většině standardů figuruje, je zřejmé, že optimální OAL pro léčbu NLH se stále hledá a z rozsáhlé literatury vyplývá, že indikace pro použití různých OAL se možná budou lišit podle etiologie vzniku mozkového edému. Dokud tedy nebudeme znát jednoznačnější odpovědi na tyto základní otázky, nezbývá než se opírat o vlastní zkušenosti eventuálně o osobní sdělení expertů. Na našem pracovišti většinou používáme HyNaCl při léčbě NLH zatím spíše jako druhou alternativu při selhání efektu MA. Používáme většinou 3 % NaCl dodávaný z nemocniční lékárny, a to v dávkách 1,5–2 ml/kg po 4–6 hodinách. Snažíme se dosáhnout natrémie kolem 155 mmol/l a zároveň přísně dbáme na udržení normovolémie. V indikovaných případech se řídíme hodnotou intrakraniálního tlaku, který měříme kontinuálně při zavedení zevní komorové drenáže.

Kortikoidy

Hovoříme-li o použití kortikoidů při léčbě NLH, máme na mysli v užším slova smyslu GK. Mimo všeobecně známý účinek na mechanismy zánětu a metabolismus mají vliv i na kardiovaskulární a plicní funkce (zvýšená citlivost na katecholaminy resp. na bronchodilatancia) a slabý účinek mineralokortikotropní. Za protizánětlivý účinek GK je zodpovědný pomalejší, tzv. genomový efekt. Při něm GK působí na úseky jaderné DNA řídící transkripci a stimulací nebo inhibicí exprese určitých genů tak ovlivňují

proteosyntézu. Rychlejší, negenomový účinek se projevuje v řádu minut a předpokládá se, že GK v tomto případě ovlivňují membránový přenos klasickým mechanismem druhého posla vazbou na specifické steroidní receptory, zřejmě ale modulují i citlivost jiných receptorů případně propustnost buněčných membrán (Lüllmann, Mohr a Wehling, 2004). V 60. letech 20. století se strukturálním podkladem edému u mozkových tumorů zabývala řada experimentů (v dalších letech vzniklo překvapivě málo studií), které prokázaly, že jde o edém vazogenní, jehož podkladem je porucha funkce endotelu a tedy i funkce hematoencefalické bariéry (Paleologos a Vick, 2004).

Klinické použití GK doslova revolučně odstartovala práce amerického neurochirurga Josepha Galicicha publikovaná v r. 1961 (Galicich, French a Melby, 1961) a od té doby se jejich dominantní postavení v léčbě NLH v neuroonkologii nemění. GK mají zřejmě ochranný vliv na hematoencefalickou bariéru a modulují produkci a resorpci mozkomíšního moku (Katzman, Clasen a Klatzo, 1977; Anderson a Cranford, 1979). V experimentu se prokázalo, že podání DXM vedlo snížením propustnosti kapilár pro vodu a albumin ke zmenšení extracelulárního prostoru uvnitř tumoru i v okolí (Paleologos a Vick, 2004). Zmenšení objemu extracelulární vody v perifokální tkáni potvrzují i novější magneticko rezonanční studie (Sinha, Bastin a Wardlaw, 2004). Přesné biologické mechanismy, které jsou zodpovědné za výborný léčebný efekt GK na perifokální mozkový edém však ještě nejsou plně objasněné. V léčebné praxi se tedy již desítky let opíráme zejména o empirii. Lékem volby je DXM, který má minimální mineralokortikotropní efekt. DXM má poměrně dlouhý poločas (tabulka 1) a stačí jej tedy podávat jen ve dvou denních dávkách, což má zejména při domácí léčbě příznivý vliv na compliance nemocných. Přesto jsou dosud vžitá dávkovací schémata s kratším časovým intervalem.

Primární a sekundární mozkové tumory: již jsme zmínili naprosto dominantní úlohu GK v léčbě intrakraniální hypertenze u mozkových

tumorů. Doporučovaná zaváděcí denní dávka DXM je kolem 24 mg a lze jej podat perorálně, protože touto cestou se dobře vstřebává. V těžkých, život ohrožujících případech je lépe podat DXM iv. v dávce 50–100 mg DXM/den. Efekt se projeví do několika hodin a markantní klinické zlepšení do 24–72 hodin, přičemž celkové příznaky (cefalea, nauzea a somnolence) ustupují rychleji a lépe než příznaky fokální. Pokud symptomy přetrvávají, dávku DXM každých 48 hodin zdvojnásobujeme až do dosažení klinického efektu nebo dávky 100 mg/den (Ropper, 2004). Až dramaticky rychlé zlepšení stavu vidáme zejména u nemocných s mozkovými metastázami. Jedná-li se o případy, kdy nelze operovat, vedou GK k remisi trvající průměrně měsíc a prodlouží mírně medián přežití (Soffiatti, Ruda a Mutani, 2002). Po chirurgickém odstranění tumoru by se měl DXM postupně snižovat a vysadit co nejdříve, přibližně do 1–2 týdnů po operaci. Jen asi 25 % nemocných potřebuje dlouhodobější léčbu. Během radioterapie se DXM rutinně nepodává, jeho užití zvažujeme pouze v případě subtotální resekce tumoru nebo u inoperabilních nálezů. Je všeobecně známo, že DXM je účinný i při léčbě edému způsobeném radioterapií.

Kraniocerebrální poranění: na vzniku neurologických příznaků se při KCP podílí celá škála patofyziologicky různých mechanismů. V mozku se nacházejí často současné okrsky postižené vazogenním edémem, ischemická ložiska s cytotoxickým edémem, kontuze i normální tkáň. Žádné dosud provedené kontrolované studie neprokázaly pozitivní efekt GK při léčbě těžkých KCP provázených intrakraniální hypertenzí. Dle současných doporučení založených na důkazech se léčba mozkového edému GK u této diagnózy považuje za potenciálně škodlivou a nedoporučuje se (Alderson a Roberts, 2004). Přesto však někteří neurointenzivisté na základě klinické praxe používají krátký puls (2–4 dny) GK u nemocných s rozsáhlou mozkovou kontuzí, kde se často vyvine kritický perifokální edém v průběhu 24–72 hodin po traumatu. GK v této indikaci podávají zvláště v těch případech, kdy dále stoupá intrakraniální tlak i při použití všech

Tabulka 1. Srovnání glukokortikoidů (Paleologos a Vick, 2004)

Glukokortikoid	Přibližná ekvivalentní dávka (mg)	Biologický poločas (hod)	Relativní mineralokortikoidní účinnost
kortison	25	8–12	++
hydrokortison	20	8–12	++
prednisolon	5	18–36	+
prednison	5	18–36	+
metylprednisolon	4	18–36	0
dexametazon	0,75	36–54	0

standardních léčebných opatření (Leskot et al., 2008; Alderson a Roberts, 2004).

Cévní mozkové příhody: podobná deziluze jako u KCP nastala i při snaze léčit pomocí GK mozkový edém u teritoriálních mozkových infarktů a pro nedostatek důkazů o jejich efektivitě nejsou doporučovány (Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008). Ani u intracerebrálních krvácení, ač bylo provedeno několik kontrolovaných studií, nemáme dost přesvědčivých důkazů pro jejich účinnost a nejsou součástí aktuálně uznávaných léčebných postupů (Gomes et al., 2005).

Mozkový absces: léčba perifokálního edému pomocí GK u mozkových abscesů je kontroverzní. Případný příznivý efekt je totiž negativně vyvážen zhoršením průniku antibiotik do abscesu a zpomalením tvorby jeho pouzdra. Relevantní klinické studie nejsou k dispozici a většina kliniků doporučuje GK v této situaci podat velmi krátce, pouze v případě masivního mozkového edému a při riziku vzniku mozkové herniace a vysadit léčbu ihned po zlepšení klinického stavu (Gomes et al., 2005).

Podobně v případě **idiopatické intrakraniální hypertenze**, kdy neexistují větší studie založené na důkazech, se kortikosteroidy používají nekonstantně, a to hlavně u fulminantních případů vždy jako doplněk acetazolamidu a dalších léčebných postupů (Thambisetty et al., 2007).

Nežádoucí účinky GK jsou všeobecně známé, zmíníme proto jen některé. Zajímavá je skutečnost, že souvislost mezi podáváním GK a vznikem gastritidy, peptických ulcerací či gastrointestinálního krvácení nebyla

jednoznačně prokázána a tyto komplikace jsou zřejmě podstatně méně časté, než se předpokládalo. Podávat gastroprotektiva u všech nemocných tedy zřejmě nemá opodstatnění a mělo by se omezit jen na rizikové případy (pozitivní anamnéza, nesteroidní antirevmatika, pooperační stavy, vysoké dávky GK). Případné hyperglykémie řešíme podáváním inzulinu. Zejména (ale nejen) u diabetiků a při vyšších dávkách GK je nutné glykémie denně monitorovat, někdy i po 4 hodinách. Při dlouhodobější léčbě DXM musíme počítat s možností vzniku steroidní myopatie (přibližně 10 % nemocných po 2–3 měsíční léčbě). Málo se myslí na lékové interakce DXM s antiepileptiky, přitom současná léčba těmito preparáty je u neuroonkologických nemocných velmi častá. Je prokázáno, že fenytoin, karbamazepin a fenobarbital výrazně snižují účinnost DXM. Kortikoidy naopak mohou nepříznivě ovlivňovat metabolismus antiepileptik (Paleologos a Vick, 2004).

Literatura

1. Alderson P, Roberts I. Corticosteroids for acute traumatic brain injury. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; 4: CD000196.
2. Anderson DC, Cranford RE. Glucocorticoids in ischemic stroke. Stroke 1979; 10: 68–71.
3. Diringer MN, Zazulia AR. Osmotic Therapy: Fact and Fiction. Neurocrit Care. 2004; 1(2): 219–233.
4. Francony G, Fauvage B, Falcon D, et al. Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure. Crit Care Med 2008; 36: 795–800.
5. Galicich JH, French LA, Melby JC. Use of dexametasone in treatment of cerebral edema associated with brain tumor. J Lancet 1961; 31: 46–53.

6. García-Morales EJ, Cariappa R, Parvin CA, et al. Osmole gap in neurologic-neurosurgical intensive care unit: Its normal value, calculation, and relationship with mannitol serum concentrations. Crit Care Med 2004; 32: 986–991.

7. Gomes JA, Stevens RD, Lewin III JJ, et al. Glucocorticoid therapy in neurologic critical care. Crit Care Med 2005; 33: 1214–1224.

8. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Cerebrovasc Dis 2008; 25: 457–507.

9. Katzman R, Clasen R, Klatzo I, et al. Brain edema in stroke. Stroke 1977; 8: 512–540.

10. Leskot T, Abdenmour L, Boch AL, et al. Treatment of intracranial hypertension. Curr Opin Crit Care 2008; 14: 129–134.

11. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M. Farmakologie a toxikologie. Grada Publishing, 2004; 438–444.

12. Paleologos N, Vick NA. Corticosteroids in Neuro-Oncology. In: Cancer Neurology in Clinical Practice 2004. Humana Press Inc. Totowa NJ.

13. Parrillo JE, Dellinger RP. Critical Care Medicine – Principles of diagnosis and management in the adult. Third edition. Mosby Elsevier, Philadelphia 2008; 1409–1410.

14. Ropper AH. Neurological and neurosurgical intensive Care, 4th ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 40–43, 247–249.

15. Sinha S, Bastin ME, Wardlaw JM, et al. Effects of dexametasone on peritumoral oedematous brain: A DT-MRI study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 1632–1635.

16. Soffietti R, Ruda R, Mutani R. Management of brain metastase. J Neurol 2002; 249: 357–1369.

17. Špatenková V, Kazda A. Osmolality changes during mannitol therapy in cerebral oedema. Critical Care 2003; 7(Suppl 2): P 077.

18. Thambisetty M, Lavin PJ, Newman NJ, et al. Fulminant idiopathic intracranial hypertension. Neurology 2007; 68: 229–232.

19. Wakai A, Roberts I, Schierhout G. Mannitol for acute traumatic brain injury. Cochrane Database Syst Rev 2007; CD001049.

MUDr. Denisa Vondráčková

Neurologické oddělení Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
denisa.vondrackova@homolka.cz