

Efekt nízké dávky manitolu na sérovou osmolalitu

The Effect of Low Doses of Mannitol on Serum Osmolality

Souhrn

Úvod: Manitol je stále používán ke snížení nitrolebního tlaku u různých akutních lézí mozku, zejména jsou-li doprovázeny mozkovým edémem. Cílem předkládané studie bylo zjistit efekt nízkých, avšak v praxi často používaných dávek manitolu na měřenou sérovou osmolalitu. **Soubor a metoda:** Provedená prospektivní observační studie zahrnovala 60 pacientů hospitalizovaných na neurologicko-neurochirurgické jednotce intenzivní péče (NNJIP) za období 3 let, kteří splňovali vstupní kritéria: 1. klinický stav pacienta (GCS 11–15) nevyžadující podávání vyšších dávek manitolu, 2. minimálně 24 hodin před přijetím na NNJIP klinikem nasazená antiedematózní terapie 20% manitolem, 3. normální renální parametry, 4. bez podání diuretika, 5. hemodynamická stabilita a 6. normoglykemie. Manitol byl podáván ve 4- a 6hodinových intervalech s průměrnou jednotlivou dávkou $0,17 \pm 0,07$ g/kg, průměrná denní dávka činila $0,76 \pm 0,25$ g/kg. Sérové biochemické parametry byly měřeny před podáním manitolu (T0), po podání (T1) a před podáním další dávky (T2 – interval 4 hodin, T3 – interval 6 hodin). **Výsledky:** Průměrná hodnota sérové měřené osmolality se pohybovala kolem horní hranice normy ve všech měřeních (T0 = $295,5 \pm 9,4$ mmol/kg; T1 = $296,1 \pm 8,3$ mmol/kg; T2 = $294,0 \pm 7,9$ mmol/kg, T3 = $297,7 \pm 8,0$ mmol/kg), ale statisticky významně vyšší byla pouze v čase T3 ($p = 0,042$). Nebyla prokázána statisticky významná změna proti hodnotě před podáním manitolu ($p = 0,311$), po jeho podání ($p = 0,710$), ani před podáním další dávky ($p = 0,721$). **Závěr:** Hodnoty měřené sérové osmolality se během podávání nízkých dávek 20% manitolu statisticky významně neměnily, ale hodnoty osmolality se pohybovaly kolem horní hranice normy.

Abstract

Introduction: Mannitol is still used for the reduction of intracranial pressure in various acute brain diseases, especially if they are associated with cerebral oedema. The aim of this study was to establish the effect of low but often prescribed doses of mannitol on measured serum osmolality. **Methods:** The prospective observational study was carried out on 60 patients admitted to the neurologic-neurosurgical intensive care unit (NNICU) over a period of three years, who fulfilled the inclusion criteria: 1. The patient's clinical state (GCS 11–15) did not necessitate a higher dose of mannitol, 2. the patient received a minimum of 24 hours of 20% mannitol therapy prior to admittance to the NNICU, 3. normal renal parameters, 4. no diuretic agents, 5. hemodynamic stability and 6. normoglycaemia. Mannitol was given at 4 and 6 hour intervals with the mean individual dose of 0.17 ± 0.07 g/kg, and the mean daily dose of 0.76 ± 0.25 g/kg. Serum biochemical parameters were measured before mannitol infusion (T0), after infusion (T1) and before the next dose (T2 – 4 hours, T3 – 6 hours). **Results:** The mean values of measured serum osmolality were around the upper reference level in all measurements (T0 = 295.5 ± 9.4 mmol/kg; T1 = 296.1 ± 8.3 mmol/kg; T2 = 294.0 ± 7.9 mmol/kg, T3 = 297.7 ± 8.0 mmol/kg), but was significantly higher only in T3 ($p = 0.042$). There were no significant changes either after administration of mannitol (T1, $p = 0.311$) or before further doses (T2, $p = 0.721$; T3, $p = 0.710$). **Conclusion:** The values of measured serum osmolality did not significantly change during low doses of 20% mannitol therapy, but the values were around the upper reference level.

V. Špatenková¹, V. Beneš III.¹,
A. Kazda², D. Králová³,
P. Suchomel¹

¹ Neurocentrum, Krajská nemocnice,
Liberec

² Katedra klinické biochemie IPVZ,
Praha

³ Institut biostatistiky a analýz,
Lékařská a Přírodovědecká fakulta
MU, Brno



MUDr. Věra Špatenková
Neurocentrum, Husova 10
Krajská nemocnice
460 63 Liberec
e-mail: vera.spatenkova@nemlib.cz

Přijato k recenzi: 10. 1. 2006

Přijato do tisku: 5. 10. 2007

Klíčová slova

manitol – osmoterapie – edém mozku
– nitrolební hypertenze

Key words

cerebral oedema – intracranial
hypertension – mannitol – osmotic
agents – serum osmolality

Úvod

Osmoterapie manitolem se stále používá ke snížení nitrolebního tlaku u různých akutních lézí mozku, zejména jsou-li doprovázeny mozkovým edémem [1–7]. První klinické použití manitolu bylo uvedeno Wisem a Chaterem již v roce 1962 [8], ale efekt hyperosmolárních roztoků na snížení nitrolebního tlaku a v terapii edému mozku byl v literatuře uveden mnohem dříve, a to v roce 1919, kdy Weed a McKibben poprvé popsali fyziologickou odpověď na podání osmoticky aktivních látek [9].

Podstata osmoterapie vychází ze selektivní permeability membrány pro jednotlivé soluty. Osmotický účinek je dán látkou, která volně neprochází přes membránu. Při její akumulaci dochází k hypertonicitě daného prostoru, vzniká tak osmotický gradient, který je následně vyrovnáván přesunem vody, pro kterou je membrána volně průchodná [7]. V organismu se na efektivní osmolalitu podílí natrium a glukóza, na rozdíl od urey, která vzhledem k volnému pohybu efektivní osmolalitu neovlivňuje. Mezi užívané osmoticky aktivní látky patří manitol, který zůstává v extracelulárním prostoru, a tím vede k přestupu vody z buněk [7].

Manitol má mimo osmotických účinků ještě účinky reologické, zvyšuje dodávku kyslíku do mozku snížením viskozity krve a zvýšením průtoku krve mozkiem [10–16]. Dále je znám jako zametač volných kyslíkových radikálů [17].

I když je osmoterapie manitolem používána od 60. let minulého století, stále zůstávají otevřené otázky ohledně optimální dávky a intervalu podávání [1]. Jediné doporučení pochází z Brain Trauma Foundation po těžkém kraniocerebrálním traumatu [13]. Cílem naší studie bylo zjistit efekt nízkých, avšak v praxi často používaných dávek 20% manitolu na měření sérovou osmolalitu.

Soubor a metodika

Provedená prospektivní observační studie zahrnovala pacienty hospitalizované na neurologicko-neurochirurgické jednotce intenzivní péče (NNJIP) za období 3 let. Studie byla provedena za vědomí etické komise nemocnice. Zahrnuto bylo cel-

Tab. 1. Charakteristika souboru pacientů.

Diagnóza	Počet pacientů	Počet pacientů s operací
Mozkový nádor	22	22
Intracerebrální krvácení	21	14
Subarachnoidální krvácení	8	7
Kraniocerebrální trauma	4	2
Epilepsie	2	0
Subdurální empyém	1	1
Mícha	2	2

kem 60 po sobě jdoucích hospitalizovaných pacientů splňujících kritéria pro vstup do studie, která byla stanovena následovně: 1. klinický stav pacienta (GCS 11–15) nevyžadující podávání vyšších dávek manitolu, 2. minimálně 24 hodin před přijetím na JIP klinikem (neurologem/neurochirurgem) nasazená antiedematózní terapie 20% manitolem, 3. normální renální parametry, 4. bez podání diuretika, 5. hemodynamická stabilita a 6. normoglykemie. Celý soubor zahrnoval 39 mužů a 21 žen s průměrným věkem $59,9 \pm 13,5$ let (rozmezí 21–83 let), průměrnou hmotností $81,5 \pm 13,9$ kg. Rozložení diagnóz a počty operovaných pacientů ukazuje tab. 1. Průměrné GCS při zahájení terapie manitolem bylo 14 ± 1 . Ložiskový neurologický nálezn byl u 47 (78 %) pacientů.

O nasazení manitolu a jeho dávce rozhodoval vždy buď ošetřující lékař (neurolog/neurochirurg) nebo neurolog z referující nemocnice na základě aktuálního neurologického stavu. Takto nasazená dávka nebyla měněna. Jednalo se o průměrnou jednotlivou dávku $0,17 \pm 0,07$ g/kg tělesné hmotnosti. Průměrná denní dávka činila $0,76 \pm 0,25$ g. Ve skupině se 4 hodinovým intervalem bylo 20 pacientů, ve skupině s 6 hodinovým intervalem bylo, vzhledem k častěji používanému dávkovacímu schématu, 40 pacientů. Po přijetí na naše pracoviště trvalo každé podání 20 minut. Průměrná doba podání manitolu před provedením krevních odběrů (zařazením do studie) činila $3,8 \pm 2,4$ dne.

U pacientů s mozkovým nádorem byly standardně podávány kortikoidy (dexametazon) v průměrné dávce $23 \pm 10,72$ mg/den.

Během terapie pacienti nedostávali žádný další hypertonický roztok a byli udržováni ve vyrovnané bilanci tekutin.

Denní příjem tekutin činil 40 ml/kg (průměr 3513 ± 668 ml/den), diuréza (průměr 2917 ± 1165 ml/den). Průměrná sérová kalémie byla $4 \pm 0,5$ mmol/l.

Sérová osmolalita (S_{Osm} , referenční meze 275–295 mmol/kg) a sérová natremie ($S_{Na^{++}}$, referenční meze 135–146 mmol/l) byly měřeny vždy před podáním manitolu (T0), po dokončení infuze (T1) a před další dávkou (T2 pro interval 4 hodiny, T3 pro interval 6 hodin). Všechny odběry byly provedeny ze stejné žíly a z končetiny, do které nebyl podáván manitol ani žádná další infuze.

Měřené biochemické parametry byly hodnoceny ve vztahu:

1. k horní referenční hranici
2. k času podávání.

Osmolalita byla měřena osmometrem Advanced, který k měření osmolality používá techniku snížení bodu tání (The Fiske® 210 freezing-point osmometer, Advanced Instruments, Inc., Two Technology Way, Norwood).

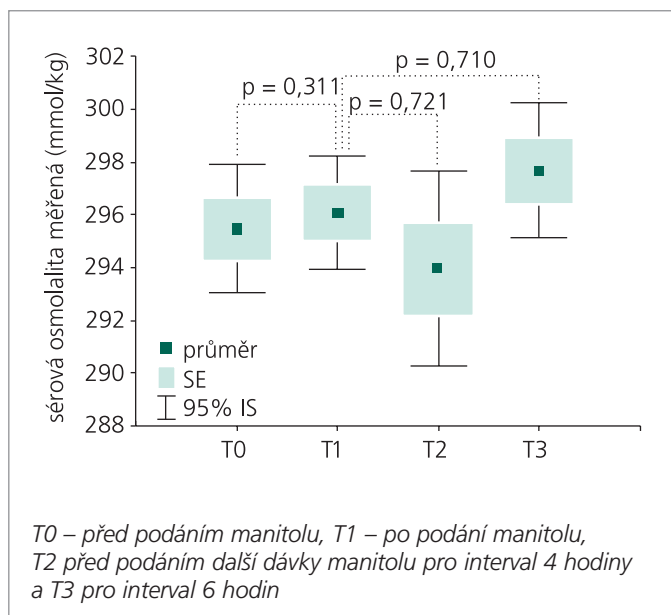
Výsledky byly zpracovány programem Statistika 7.0, StatSoft, Inc. (2004). STATISTICA (data analysis software system), version 7. www.statsoft.com.

U všech základních parametrů byla prokázána normalita, proto bylo možné použít pro testování změny hodnot parametrické testy. Pro porovnání hodnot mezi měřeními byl použit párový t-test.

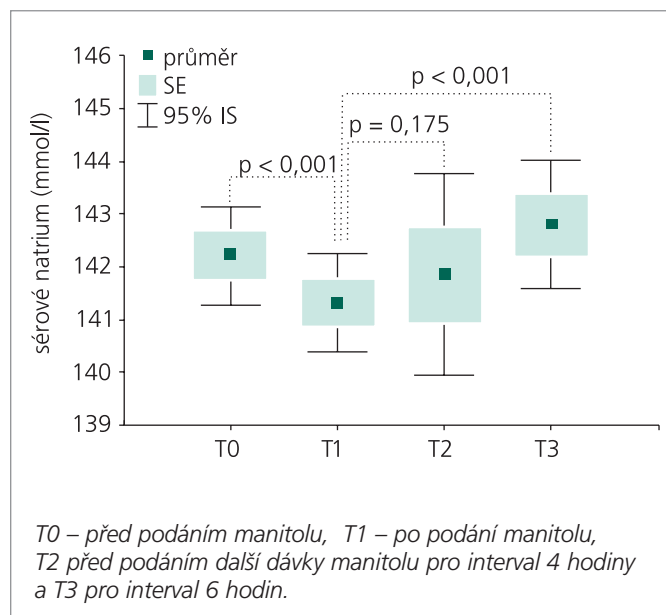
Výsledky

Popisnou statistiku a vztah biochemických měřených parametrů k horní hranici normy uvádí tab. 2.

Průměrná hodnota sérové měřené osmolality se pohybovala kolem horní hranice normy ve všech 4 měřeních ($T0 = 295,5 \pm$



Graf 1. Měřená sérová osmolalita se v průběhu podávání 20 % manitolu mezi jednotlivými měřeními významně neměnila.



Graf 2. Sérové natrium v průběhu podávání 20 % manitolu a vztah mezi jednotlivými měřeními (p-hodnota).

Tab. 2. Sérová měřená osmolalita a sérové natrium v průběhu terapie 20% manitolem: průměrná, minimální a maximální hodnota, medián, směrodatná odchylka a vztah parametru k horní hranici normy.

Parametr	čas	N	průměr	medián	min	max	SD	p-hodnota k horní hranici normy
S_{osm} mmol/kg	T0	60	295,5	294,5	276,0	322,0	9,4	0,793
	T1	60	296,1	295,0	278,0	315,0	8,3	0,325
	T2	20	294,0	291,5	280,0	314,0	7,9	0,558
	T3	40	297,7	298,0	275,0	315,0	8,0	0,042
S_{Na+} mmol/l	T0	60	142,2	142,5	132,0	149,0	3,6	< 0,001
	T1	60	141,3	141,0	131,0	148,0	3,6	< 0,001
	T2	20	141,9	142,0	132,0	150,0	4,1	< 0,001
	T3	40	142,8	143,0	134,0	152,0	3,8	< 0,001

S_{osm} – měřená sérová osmolalita (referenční meze 275–295 mmol/kg), S_{Na+} – sérové natrium (referenční meze 135–146 mmol/l), SD – směrodatná odchylka, T0 – před podáním manitolu, T1 – po podání manitolu, T2 před podáním další dávky manitolu pro interval 4 hodiny a T3 pro interval 6 hodin

$\pm 9,4$ mmol/kg; T1 = $296,1 \pm 8,3$ mmol/kg; T2 = $294,0 \pm 7,9$ mmol/kg; T3 = $297,7 \pm 8,0$ mmol/kg), ale statisticky významně vyšší od horní referenční meze byla zjištěna jen v čase T3 ($p = 0,042$). Nebyla prokázána statisticky významná změna v čase mezi jednotlivými měřeními (T0–T1, $p = 0,311$; T1–T2, $p = 0,721$; T1–T3, $p = 0,710$), (graf 1).

U sérové natremie byly zjištěny statisticky významné změny od horní hranice normy ve všech 4 měřeních ($p < 0,001$).

Byl prokázán významný pokles sérové natremie proti hodnotě T0 po podání manitolu ($p < 0,001$) a vzestup před podáním další dávky, ale jen v intervalu 6 hodin ($p < 0,001$), ne v intervalu 4 hodin ($p = 0,175$), (graf 2).

Diskuse

Předkládaná studie se zaměřila na biochemické sledování sérových parametrů odrážejících osmotické účinky manitolu, nekladla si za cíl zjistit jeho klinický efekt.

Chtěli jsme zjistit laboratorní efekt nízkých dávek manitolu, tak jak byly nasazeny klinikem dle aktuálního neurologického nálezu. Autoři si byli vědomi, že se jedná o nízkou dávku manitolu, ale vzhledem k tomu, že se tato dávka v klinické praxi užívá, rozhodli se provést tuto studii, aniž by zasahovali do započaté léčby. Klasické zažitě dávkování 50 nebo 100 ml 20% manitolu představovalo v našem souboru průměrnou jednotlivou dávkou $0,17 \pm 0,07$ g/kg tělesné hmotnosti.

Podle Brain Trauma Foundation Guidelines se doporučuje užití manitolu pouze po těžkém kranio cerebrálním traumatu [13] jako efektivní prostředek ke kontrole zvýšeného intrakraniálního tlaku v dávce 0,25 g/kg–1 g/kg tělesné hmotnosti. Toto dávkování se týká pacientů s těžkou poruchou vědomí a vysoká dávka manitolu je plně na místě. Pacienti v naší studii měli převážně ložiskový neurologický deficit nebo lehkou poruchu vědomí. Na naše pracoviště, stejně tak i okolní referující neurologická oddělení běžně indikují terapii manitolem i pokud se nejedná o vážnější poruchu vědomí, a užívají nízká dávkování. Při hlubší poruše vědomí nebo při kritickém zvýšení intrakraniálního tlaku se samozřejmě řídíme doporučeními Brain Trauma Foundation [13].

V literatuře je popisován po podání manitolu signifikantní vzestup sérové osmolality, ale jedná se o podávání vyšších dávek [1,7,18]. Polderman et al [1] ve své studii u pacientů po kranio cerebrálním traumatu s GCS ≤ 8 podávali manitol v jednotlivé dávce od 0,14 do 0,28 g/kg v intervalu 4–6 hodin do maximální denní dávky 1,7 g/kg. Autoři měli sice ve svém protokolu nízkou jednotlivou dávku manitolu, ale jejich průměrné jednotlivé dávky byly vyšší než v naší studii. Při dávkování manitolu vycházeli z hodnot ICP, jehož měření bylo vzhledem k závažnosti stavu indikované.

Výsledky naší prospektivní biochemické studie neukázaly statisticky významné změny měřené sérové osmolality mezi jednotlivými měřeními při podávání nízkých dávek 20% manitolu. To znamená, že tyto dávky manitolu neměly vliv na dynamiku změn hodnot osmolality v závislosti na čase podání. Průměrné hodnoty S_{Osm} se pohybovaly kolem horní hranice normy, ale nepřesáhly hodnotu 300 mmol/kg. Vyšší průměrná hodnota S_{Osm} (297,7 mmol/kg) byla překvapivě zjištěna u pacientů s intervalem podání manitolu 6 hodin a nikoliv 4 hodiny. Výsledek může být do jisté míry ovlivněn počtem pacientů zařazených do této skupiny. Jedná se o interval méně užívaný, soubor měl pouze 20 pacientů, na rozdíl od skupiny pacientů s intervalem podání 6 hodin, v němž bylo 40 pacientů.

Dle doporučení byl manitol aplikován 20minutovou bolusovou infuzí [19]. Kontinuální podávání je považováno za nevhodné [13]. Do studie byli zařazeni pacienti minimálně 24 hodin po zahájení podávání manitolu, což ovlivnilo hodnotu sérové osmolality u prvního měření. Průměrná doba, po kterou byl manitol podáván před přijetím na naše pracoviště, byla $3,8 \pm 2,4$ dne. Celková doba podání však neovlivňuje iniciační měřenou sérovou osmolalitu, protože distribuce manitolu z organismu je velmi rychlá. Je nezměněný vylučován ledvinami, poločas eliminace je 0,5 až 2,5 hodiny pro dávku 0,25 až 1,5 g/kg [18,20]. Z naší studie byli vyloučeni nemocní s renálním selháním i nemocní s poruchami oběhu, které by mohly vylučování manitolu ovlivnit.

Je známo, že při osmoterapii manitolem se neuplatňují jen jeho osmotické účinky, ale i jeho působení v oblasti reologie krve [10–16].

Podávání manitolu je také ovlivněno výskytem jeho nežádoucích účinků. Jedná se o akutní renální selhání na podkladě akutní tubulární nekrózy zejména při překročení doporučené hranice osmolality 320 mOsm/kg [2,13,19,21]. Tato hranice je do značné míry arbitrární a recentně přibývají názory, že za kontroly doplnění tekutin, nepodávání častých vysokých intermitentních dávek a kontinuální infuze může být tato hranice překračována, aniž by došlo k renálnímu selhání [7]. Dále se mohou vyskytovat poruchy natremie, jak hyponatremie tak hypernatremie. Mezi další iontové dysbalance patří hypokalemie, dále paradoxní hyperkalemie při používání vysokých dávek manitolu (2 g/kg) [2]. Jiným nežádoucím účinkem je rebound fenomén, zejména při delším podávání s rozsáhlým poškozením hemoencefalické bariéry [2,19]. Manitol působí jak ve zdravé, tak v poškozené části mozku [1,7].

Ačkoliv je manitol stále používán v neurointenzivní péči, přibývají literární údaje dokládající, že hypertonické roztoky natria snižují ICP obdobně jako manitol s nežádoucími účinky menšími nebo podobnými [22–26]. Profylaktické kontinuální podávání roztoků natria snižuje frekvenci

nárůstu ICP [26] a bolusové podání může ovlivnit zvýšení ICP, které je na manitol refrakterní. [24,25].

Výsledky naší studie pro nás byly překvapivé a vedly nás k zamyšlení nad indikací podávání nízkých dávek manitolu, zejména v pravidelných intervalech. V současnosti manitol používáme pouze jako prostředek ke kontrole akutního vzestupu nitrolebního tlaku. Podávání nízkých dávek je zaběhlou klinickou praxí. Výsledky naší práce však ukazují, že efekt této terapie na sérovou osmolaritu není významný.

Tuto práci jsme provedli jako konfrontaci běžné klinické praxe s biochemickou realitou. Je zřejmé, že nízkodávkový manitol nepůsobí pouze přes změnu osmolality séra, v této modalitě je však jeho účinnost značně diskutabilní.

Závěr

Hodnoty měřené sérové osmolality se během podávání nízkých dávek 20% manitolu statisticky významně neměnily, ale pohybovaly se kolem horní hranice normy. Výsledky předkládané studie nás vedly k zamyšlení nad podáváním 20% manitolu v neurointenzivní péči, zejména podávání nízkých dávek. Je otázkou zda mají tyto nízké dávky stále své indikace.

Literatura

1. Polderman KH, van de Kraats G, Dixon JM, Vandertop WP, Girbes ARJ. Increases in spinal fluid osmolality induced by mannitol. *Crit Care Med* 2003; 31: 584–590.
2. Ogden AT, Mayer SA, Connolly ES. Hyperosmolar Agents in Neurosurgical Practice: The Evolving Role of Hypertonic Saline. *Neurosurgery* 2005; 57: 207–215.
3. James HE. Methodology for the control of intracranial pressure with hypertonic mannitol. *Acta Neurochir (Wien)* 1980; 51: 161–172.
4. McGraw CP, Howard G. Effect of mannitol on increased intracranial pressure. *Neurosurgery* 1983; 13: 269–271.
5. Schwarz S, Schwab S, Bertram M, Aschoff A, Hacke W. Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke. *Stroke* 1998; 29: 1550–1555.

6. Qureshi AI, Wilson DA, Traystman RJ. Treatment of elevated intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage: Comparison between mannitol and hypertonic saline. *Neurosurgery* 1999; 44: 1055–1063.
7. Diringner MN, Zazulia AR. Osmotic therapy: fact and fiction. *Neurocrit Care* 2004; 1: 219–234.
8. Wise BL, Chater N. The value of hypertonic mannitol solution in decreasing brain mass and lowering cerebrospinal fluid pressure. *J Neurosurg* 1962; 19: 1038–1043.
9. Weed LH, McKibben PS. Experimental alteration of brain bulk. *Am J Physiol* 1919; 48: 531–555.
10. Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA, Becker DP. Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. *J Neurosurg* 1983; 59: 822–828.
11. Burke AM, Quest DO, Chien S, Cerri C. The effects of mannitol on blood viscosity. *J Neurosurg* 1981; 55: 550–553.
12. Rosner MJ, Coley I. Cerebral perfusion pressure: a hemodynamic mechanism of mannitol and the postmannitol hemogram. *Neurosurgery* 1987; 21: 147–156.
13. Brain Trauma Foundation: Management and Prognosis of Severe Traumatic Brain Injury: The Use of Mannitol 2000; 115–124. Available from: URL: <http://www2.braintrauma.org/guidelines/>.
14. Luvisotto TL, Auer RN, Sutherland GR. The effect of mannitol on experimental cerebral ischemia, revisited. *Neurosurgery* 1996; 38: 131–139.
15. Jafar JJ, Johns LM, Mullan SF. The effect of mannitol on cerebral blood flow. *J Neurosurg* 1986; 64: 754–759.
16. Muizelaar JP, Lutz HA III, Becker DP. Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head-injured patients. *J Neurosurg* 1984; 61: 700–706.
17. Alvarez B, Ferrer-Sueta G, Radi R. Slowing of peroxydinitrite decomposition in the presence of mannitol and ethanol. *Free Radic Biol Med* 1998; 24: 1331–1337.
18. Cloyd JC, Snyder BD, Cleeremans B, Bundlie SR, Blomquist CH, Lakatua DJ. Mannitol pharmacokinetics and serum osmolality in dogs and humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 236: 301–306.
19. Albanese J, Léone M, Martin C. Severe Head Injury in Patients with Multiple Trauma. In: Vincent JL (Ed). *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer 2001: 353–375.
20. Rudehill A, Gordon E, Ohman G, Lindqvist C, Andersson P. Pharmacokinetics and effects of mannitol on hemodynamics, blood and cerebrospinal fluid electrolytes, and osmolality during intracranial surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 1993; 5: 4–12.
21. Visweswaran P, Massin EK, Dubose TD Jr. Mannitol-induced acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1028–1033.
22. Qureshi AI, Suarez JL, Bhardwaj A, Mirski M, Schnitzer MS, Hanley DF 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: 440–446.
23. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke* 2002; 33: 136–140.
24. Suarez JL, Qureshi AI, Bhardwaj A, Williams MA, Schnitzer MS, Mirski M et al. Treatment of refractory intracranial hypertension with 23.4% saline. *Crit Care Med* 1998; 26: 1118–1122.
25. Worthley LI, Cooper DJ, Jones N. Treatment of resistant intracranial hypertension with hypertonic saline: Report of two cases. *J Neurosurg* 1988; 68: 478–481.
26. Vialet R, Albanese J, Thomachot L, Antonini F, Bourgouin A, Alliez B et al. Isovolumetric hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory post-traumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit Care Med* 2003; 31: 1683–1687.

www.geriatricksarevue.cz