

## Zmiany przepływu mózgowego u chorych z udarem mózgu w zależności od częstości podawania mannitolu

Changes of cerebral blood flow in stroke patients depending on frequency of mannitol drip

Magdalena Nowaczewska, Barbara Książkiewicz

Klinika Neurologii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

### Streszczenie

**Wstęp.** Osmoterapia przy użyciu mannitolu jest najczęściej stosowaną metodą farmakologicznego leczenia zespołu wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Przedmiotem dyskusji jest wielkość dawki, częstość podawania oraz czas terapii mannitolem. Pacjenci z udarem mózgu, ze względu na wiek i schorzenia współistniejące, są szczególnie narażeni na wystąpienie powikłań leczenia. Celem pracy była ocena wpływu mannitolu na przepływ krwi w tętnicach środkowych mózgu u pacjentów z udarem mózgu, w zależności od częstości podawania leku.

**Materiał i metody.** Badaniem objęto 30 pacjentów z zespołem wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, w przebiegu nadnamiotowego udaru mózgu, leczonych 20-procentowym mannitolem *i.v.* Pacjentów podzielono na 2 grupy w zależności od częstości wlewów mannitolu: grupę otrzymującą lek co 6 godzin (16 chorych) i grupę, w której podawano go co 8 godzin (14 chorych). Przed i 60 minut po rozpoczęciu wlewu mannitolu przeprowadzono badanie neurologiczne z oceną w Skali Glasgow (GCS, *Glasgow Coma Scale*). Po zakończeniu badania klinicznego, bezpośrednio przed, a także 30 i 60 minut po rozpoczęciu wlewu mannitolu wykonywano przezczaszkową ultrasonografię dopplerowską (TCD, *transcranial Doppler*) z pomiarem średniej prędkości przepływu (BFV, *blood flow velocity*) i wskaźnika pulsacyjności (PI, *pulsatility index*) w tętnicach środkowych mózgu (MCA, *media cerebral arteries*).

**Wyniki.** W grupie pacjentów otrzymujących mannitol co 6 godzin przed każdym wlewem BFV w MCA po stronie zdrowej była istotnie statystycznie wyższa, a PI niższy niż w grupie chorych, którym podawano ten lek co 8 godzin ( $p < 0,0001$ ). W 30. minucie po rozpoczęciu wlewu w obu grupach obserwowano istotny wzrost BFV w tętnicach oraz obniżenie PI w obu MCA ( $p < 0,0001$ ). Był on większy w grupie chorych częściej otrzymujących wlew mannitolu. W obu badanych grupach 60 minut po rozpoczęciu wlewu obserwowano istotny statystycznie wzrost punktacji w skali GCS, większy w grupie częściej otrzymującej mannitol.

**Wnioski.** Częstsze podawanie mannitolu skuteczniej wpływa na wzrost BFV i spadek PI, a zatem bardziej obniża ciśnienie wewnątrzczaszkowe u chorych z zespołem wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego w przebiegu udaru mózgu.

**Słowa kluczowe:** udar mózgu, osmoterapia, przezczaszkowa ultrasonografia dopplerowska

### Abstract

**Background.** The most popular pharmacological therapy of intracranial hypertension is osmotherapy using mannitol. Mannitol dose, frequency of drips and time of treatment causes a lot of discussion. Because of age and coexisting diseases stroke patients are very prone of treatment. The aim of this study was to assess the influence of mannitol on cerebral blood flow depending on frequency of mannitol drip.

**Material and methods.** 30 patients with intracranial hypertension as a complication of supratentorial stroke were treated with 20% mannitol. The patients were divided to 2 groups, depending on mannitol drip frequency: every 6 (16 patients) and every 8 hours (14 patients). Before mannitol drip neurological examination with the assessment in GSC scale was performed. This procedure was repeated 60 minutes after mannitol drip. After neurological examination, before and 30 and 60 min after mannitol drip TCD was performed including measurement of mean velocity (BFV) and pulsatility index (PI) in both MCA.

**Results.** In the group of patients treating with mannitol drip every 6 hours, before every drip, in MCA in healthy side BFV was statistically higher and PI was lower then in the group treating with mannitol every 8 hours. 30 minutes after mannitol drip BFV increased and PI decreased in both MCA: changes were greater in the group of patients treating with mannitol more frequently. In both groups, 60 min. after mannitol drip, GCS scoring increased, more in the group treating with mannitol more frequently.

### Adres do korespondencji:

Dr med. Magdalena Nowaczewska  
Klinika Neurologii *Collegium Medicum*  
ul. M. Curie-Skłodowskiej 9, 85–095 Bydgoszcz  
tel./faks: 0 52 585 40 32  
e-mail: magy\_mat@by.onet.pl  
Praca wpłynęła do Redakcji: 15 stycznia 2007 roku  
Zaakceptowano do druku: 12 kwietnia 2007 roku

**Conclusion.** More frequently use of mannitol influence on better increasing of BFV and decreasing of PI and decreases intracranial pressure in stroke patients with intracranial hypertension.

*Key words:* stroke, osmotherapy, transcranial Doppler

## Wstęp

Jedną z najbardziej uznanych metod farmakologicznego leczenia zespołu wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego jest osmotherapia [1–4]. Metoda ta polega na zmniejszaniu objętości wewnątrzczaszkowej przy użyciu substancji osmotycznie czynnych. Spośród kilku znanych roztworów osmotycznie czynnych najczęściej stosuje się mannitol, który oprócz prostego działania osmotycznego wpływa na reologię krwi, obniża opór naczyniowy i lepkość krwi. Zmniejsza objętość, sztywność i spójność błon krwinek czerwonych, ułatwiają ich przechodzenie przez mikrokrążenie, oraz zwiększa pojemność minutową serca [5, 6]. Przedmiotem dyskusji jest wielkość dawki, częstość podawania mannitolu oraz czas leczenia. Problem ten narasta, gdy stosuje się ten lek u chorych z udarem mózgu, gdyż ze względu na wiek i dodatkowe schorzenia są oni szczególnie narażeni na wystąpienie powikłań.

Przeznaczona ultrasonografia dopplerowska (TCD, *transcranial Doppler*) jest nieinwazyjną metodą pozwalającą na monitorowanie leczenia mannitolem. Wiadomo, że zmiany wskaźnika pulsacyjności (PI, *pulsatility index*) oraz średniej prędkości przepływu krwi (BFV, *blood flow velocity*) w naczyniach mózgowych korelują w sposób liniowy ze zmianami ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ICP, *intracranial pressure*); wraz ze wzrostem ICP zwiększa się PI, a BFV maleje. Analogicznie, gdy ICP spada, zmniejsza się również PI, a BFV wzrasta [7–11].

Celem pracy była ocena wpływu mannitolu na przepływ krwi w MCA u pacjentów z udarem mózgu, w zależności od częstości podawania leku.

## Materiał i metody

Badaniem objęto 30 pacjentów z zespołem wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego (16 kobiet i 14 mężczyzn; śr. wieku  $69 \pm 15,17$  roku; 18 chorych z udarem niedokrwiennym i 12 z udarem krwotocznym), w przebiegu nadnamiotowego udaru mózgu, leczonych mannitolem. Pacjentów podzielono na 2 grupy w zależności od częstości wlewów tego leku: grupę otrzymującą mannitol co 6 godzin (16 chorych) i grupę, w której podawano mannitol co 8 godzin (14 chorych). Jako podstawę rozpoznania udaru mózgu przyjęto kryteria udaru

według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), natomiast typ udaru (krwotoczny lub niedokrwienny) weryfikowano za pomocą tomografii komputerowej głowy wykonywanej w pierwszych godzinach hospitalizacji, przed włączeniem pacjentów do badania. Kwalifikowano do niego chorych z udarem krwotocznym, którzy nie wymagali leczenia operacyjnego.

Badanie rozpoczynano w ciągu pierwszej doby od pojawienia się objawów klinicznych wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego (spowolnienie psychoruchowe, bóle głowy, nudności i wymioty oraz zaburzenia przytomności), w momencie podjęcia decyzji o zastosowaniu osmotherapii. Chorzy włączeni do badania otrzymywali 20-procentowy mannitol, w dawce 0,3–0,7 g/kg mc., w dożylnym wlewie kroplowym, ze średnią prędkością wlewu 10 ml/min co 6 lub co 8 godzin. Bezpośrednio przed rozpoczęciem wlewu leku wykonywano badanie TCD, które powtarzano po 30 i 60 minutach od rozpoczęcia wlewu. Mierzono BFV oraz PI w tętnicach środkowych mózgu, na głębokości 56–60 mm. Badanie TCD wykonywano z użyciem aparatu *Pionier* firmy EME, sondą 2 MHz, według ogólnie przyjętych zasad [12]. Przed, a także 60 minut po podaniu mannitolu przeprowadzano badanie neurologiczne wraz z oceną punktacji w Skali Glasgow (GCS, *Glasgow Coma Scale*). Powyższą procedurę powtarzano w całości podczas każdego wlewu mannitolu, czyli co 6 lub co 8 godzin. Każdego chorego monitorowano do chwili ustąpienia zespołu wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego lub zgonu (od pierwszego wlewu mannitolu do ostatniego).

Wyniki badań opracowano statystycznie. W celu porównania średnich wartości badanych zmiennych między grupami wykorzystano test *t*-Studenta dla zmiennych niezależnych lub test U Manna-Whitneya. Natomiast istotność różnic w kolejnych pomiarach oceniono za pomocą testu *t*-Studenta dla zmiennych zależnych lub testu kolejności par Wilcoxon. Przeanalizowano również macierz korelacji, testując istotność otrzymanych współczynników korelacji za pomocą testu *t*-Studenta. W pracy jako istotny statystycznie przyjęto poziom istotności  $p$  poniżej 0,05.

## Wyniki

Trzydziestu badanych otrzymało łącznie 220 wlewów mannitolu (śr.  $7,37 \pm 3,3$  wlewu

u każdego pacjenta). W grupie chorych otrzymujących mannitol co 8 godzin przeżyło 8, a zmarło 6 osób; w grupie chorych, którym podawano lek co 6 godzin, przeżyło 10, a zmarło 6 pacjentów. Przed rozpoczęciem osmoterapii pacjenci z grupy otrzymującej mannitol częściej uzyskiwali istotnie niższą punktację w skali GCS w porównaniu z chorymi otrzymującymi lek rzadziej (tab. I). Przed rozpoczęciem leczenia mannitolem nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic BFV i PI między powyższymi grupami (tab. II).

W grupie pacjentów otrzymujących mannitol co 6 godzin przed każdym wlewem leku BFV w MCA po stronie zdrowej była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie chorych otrzymujących mannitol co 8 godzin ( $p < 0,0001$ ). W MCA po stronie udaru nie obserwowano istotnych różnic w zakresie średniej prędkości między powyższymi grupami (tab. III, ryc. 1).

Zarówno w grupie pacjentów otrzymujących mannitol co 6 godzin, jak i w grupie, w której podawano go co 8 godzin, w 30. minucie po rozpoczęciu wlewu obserwowano istotny wzrost BFV w tętnicach środkowych mózgu ( $p < 0,0001$ ). Był on większy w grupie chorych częściej otrzymujących wlew mannitolu. W MCA po stronie udaru BFV wzrastała średnio o 20% w grupie chorych otrzymujących mannitol co 6 godzin i o 14% w grupie, w której podawano go co 8 godzin; w MCA po stronie zdrowej odpowiednio — o 19% i o 11%. Po 60 minutach od rozpoczęcia wlewu w obu grupach średnia prędkość przepływu istotnie statystycznie zmalała w porównaniu z wartościami w 30. minucie ( $p < 0,0001$ ), lecz była wyższa niż przed podaniem mannitolu (ryc. 1). Powyższy spadek BFV był podobny w obu badanych grupach.

W grupie chorych otrzymujących wlew mannitolu co 6 godzin prędkość przepływu w MCA po

Tabela I. Średnie wartości punktacji w Skali Glasgow (GCS, Glasgow Coma Scale) w obu grupach chorych przed rozpoczęciem leczenia mannitolem

Table I. Mean GCS scoring in both groups of patients before mannitol treatment

| Skala Scale | Grupa Group                               | Średnia Mean | Odchylenie standardowe Standard deviation | t    | Istotność p < Significance p < |
|-------------|---|--------------|---|------|--------------------------------|
| GCS         | Mannitol co 8 h<br>Mannitol every 8 hours | 9,93         | 2,16                                      | 2,99 | 0,01                           |
|             | Mannitol co 6 h<br>Mannitol every 6 hours | 7,44         | 2,37                                      |      |                                |

Tabela II. Porównanie BFV i PI po stronie udaru i po stronie zdrowej między grupami chorych przed rozpoczęciem leczenia mannitolem

Table II. Comparing of BFV and PI in stroke side and in healthy side in both groups of patients before mannitol treatment

| Parametr Parameter | MCA                                   | Grupa Group                               | Średnia Mean | Liczba chorych Number of patients | Odchylenie standardowe Standard deviation | t    | Istotność p < Significance p < |
|--------------------|---------------------------------------|---|--------------|-----------------------------------|---|------|--------------------------------|
| V                  | Po stronie udaru<br>On stroke side    | Mannitol co 8 h<br>Mannitol every 8 hours | 41,04        | 14                                | 17,86                                     | 0,58 | ns                             |
|                    |                                       | Mannitol co 6 h<br>Mannitol every 6 hours | 36,91        | 16                                | 20,68                                     |      |                                |
|                    | Po stronie zdrowej<br>On healthy side | Mannitol co 8 h<br>Mannitol every 8 hours | 40,629       | 14                                | 11,389                                    | 1,77 | ns                             |
|                    |                                       | Mannitol co 6 h<br>Mannitol every 6 hours | 49,831       | 16                                | 16,168                                    |      |                                |
| PI                 | Po stronie udaru<br>On stroke side    | Mannitol co 8 h<br>Mannitol every 8 hours | 1,3943       | 14                                | 0,4902                                    | 0,61 | ns                             |
|                    |                                       | Mannitol co 6 h<br>Mannitol every 6 hours | 1,3019       | 16                                | 0,3316                                    |      |                                |
|                    | Po stronie zdrowej<br>On healthy side | Mannitol co 8 h<br>Mannitol every 8 hours | 1,389        | 14                                | 0,430                                     | 1,35 | ns                             |
|                    |                                       | Mannitol co 6 h<br>Mannitol every 6 hours | 1,206        | 16                                | 0,308                                     |      |                                |

ns (not statistically important) — nieistotne statystycznie; BFV (blood flow velocity) — średnia prędkość przepływu; PI (pulsatility index) — wskaźnik pulsacyjności; MCA (media cerebral arteries) — tętnice środkowe mózgu; V (velocity) — prędkość

Tabela III. Zmiany BFV w obu MCA po 30 i 60 minutach od rozpoczęcia wlewu mannitolu w grupie pacjentów otrzymujących ten lek co 8 i co 6 godzin

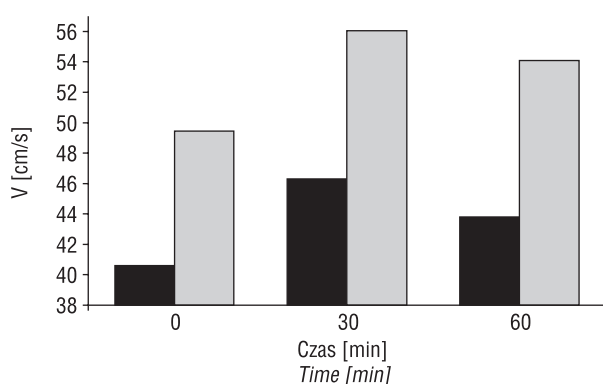
Table III. Changes of BFV in both MCA 30 et 60 min after mannitol drip in the group of patients treating with mannitol every 6 et every 8 hours

| Częstość podawania leku<br><i>Frequency of mannitol drip</i> | Parametr<br><i>Parameter MCA</i>                    | V [cm/s]                                  |           |           |  |          |          |          |
|--|---|---|-----------|-----------|--|----------|----------|----------|
|  |   | Po stronie udaru<br><i>On stroke side</i> |           |           | Po stronie zdrowej<br><i>On healthy side</i> |          |          |          |
| Co 8 h<br><i>Every 8 hours</i>                               | Czas [min]<br><i>Time [min]</i>                     | 0   | 30        | 60        | 0  | 30       | 60       |          |
|  | Liczba badań<br><i>Number of examinations</i>       | 88  | 88        | 88        | 88   | 88       | 88       |          |
|  | Średnia<br><i>Mean</i>                              | 40,8989                                   | 47,2040   | 44,09     | 40,5807                                      | 46,306   | 43,808   |          |
|  | Odchylenie standardowe<br><i>Standard deviation</i> | 18,6662                                   | 23,0078   | 20,298    | 11,6311                                      | 14,184   | 13,3540  |          |
|  | Minimum   | 14,30                                     | 12,30     | 13        | 15,50  | 16,30    | 16,30    |          |
|  | Maksimum<br><i>Maximum</i>                          | 85,60                                     | 104,80    | 93        | 70,50  | 73,50    |          |          |
|  | 74,80   |   |           |           |  |          |          |          |
|  | Wartość statystyki Z<br><i>Statistic value Z</i>    | -6,929                                    | -6,735    | -6,951    | -6,837                                       |          |          |          |
|  | Istotność p <<br><i>Significance p &lt;</i>         | 0,0001                                    | 0,0001    | 0,0001    | 0,0001                                       |          |          |          |
|  | Co 6 h<br><i>Every 6 hours</i>                      | Czas [min]<br><i>Time [min]</i>           | 0         | 30        | 60   | 0        | 30       | 60       |
| Liczba badań<br><i>Number of examinations</i>                |   | 132                                       | 132       | 132       | 132  | 132      | 132      |          |
| Średnia<br><i>Mean</i>                                       |   | 38,4909                                   | 46,3483   | 43,69     | 49,4591                                      | 56,025   | 54,054   |          |
| Odchylenie standardowe<br><i>Standard deviation</i>          |   | 17,6981                                   | 23,6267   | 22,137    | 17,9903                                      | 21,504   | 21,6578  |          |
| Minimum  |   | 10,50                                     | 17,00     | 14        | 11,00  | 17,0     | 16,30    |          |
| Maksimum<br><i>Maximum</i>                                   |   | 93,30                                     | 137,30    | 115       | 80,80  | 110,0    | 105,0    |          |
| Wartość statystyki Z<br><i>Statistic value Z</i>             |   | -9,117                                    | -8,735    |           | -8,405                                       |          | -8,370   |          |
| Istotność p <<br><i>Significance p &lt;</i>                  |   | 0,0001                                    | 0,0001    |           | 0,0001                                       |          | 0,0001   |          |
| U Manna-Whitneya   |   |   | 5427,000  | 5570,500  | 5564,00                                      | 3811,000 | 4074,500 | 4089,500 |
| W Wilcoxon   |   |   | 14 205,00 | 14 348,50 | 14 543,00                                    | 7727,000 | 7990,500 | 7865,500 |
| Wartość statystyki Z<br><i>Statistic value Z</i>             |   | -0,824                                    | -0,514    | -0,530    | -4,318                                       | -3,748   | -3,643   |          |
| Istotność p <<br><i>Significance p &lt;</i>                  |   | 0,410                                     | 0,608     | 0,632     | 0,0001                                       | 0,0001   | 0,0001   |          |
| <b>Po stronie zdrowej/<br/><i>on healthy side</i></b>        |   |   |           |           |  |          |          |          |
| Co 8 h<br><i>Every 8 hours</i>                               | Czas [min]<br><i>Time [min]</i>                     |   | 0         | 30        | 60   |          |          |          |
|  | 0   | Z   | -1,949    |           |  |          |          |          |
|  |   | p <                                       | 0,051     |           |  |          |          |          |
|  | 30  | Z   |           | -2,406    |  |          |          |          |
|  |   | p <                                       |           | 0,016     |  |          |          |          |
|  | 60  | Z   |           |           | -2,351                                       |          |          |          |
|  | p <   |   |           | 0,019     |  |          |          |          |
| Co 6 h   | Czas [min]  |   | 0         | 30        | 60   |          | cd. →    |          |

| Every 6 hours | Time [min] | Z   |        |  |
|---------------|------------|-----|--------|--|
|               | 0          | Z   | -8,176 |  |
|               |            | p < | 0,0001 |  |
|               | 30         | Z   | -7,624 |  |
|               |            | p < | 0,0001 |  |
|               | 60         | Z   | -7,701 |  |
|               |            | p < | 0,0001 |  |

**Po stronie udaru/on stroke side**

BFV (blood flow velocity) — średnia prędkość przepływu; MCA (media cerebral arteries) — tętnice środkowe mózgu; V (velocity) — prędkość



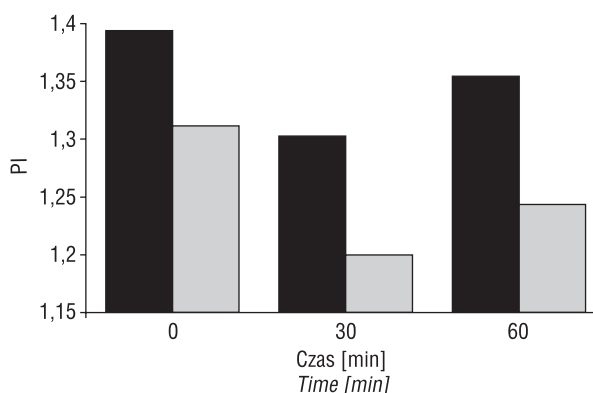
■ Wlew mannitolu co 8 h  
Mannitol drip every 8 hours  
■ Wlew mannitolu co 6 h  
Mannitol drip every 6 hours

**Rycina 1.** Zmiany średniej prędkości przepływu w MCA po stronie udaru po 30 i 60 minutach od rozpoczęcia wlewu mannitolu w grupie pacjentów otrzymujących ten lek co 6 i co 8 godzin; V (velocity) — prędkość

**Figure 1.** Changes of BFV in MCA on stroke side 30 et 60 min after mannitol drip in the group of patients treating with mannitol every 6 et every 8 hours

stronie zdrowej była istotnie wyższa niż w MCA po stronie udaru, zarówno przed, jak i 30 oraz 60 minut po rozpoczęciu wlewu ( $p < 0,0001$ ). W grupie pacjentów, w której podawano mannitol co 8 godzin, przed rozpoczęciem wlewu leku nie obserwowano istotnych różnic BFV w powyższych tętnicach. W 30. i 60. minucie średnia prędkość przepływu była nieco wyższa w MCA po stronie udaru, w porównaniu z MCA po stronie zdrowej. Różnice były istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ; tab. III).

W grupie chorych otrzymujących wlew mannitolu co 6 godzin PI przed podaniem leku był niższy niż u pacjentów, którym podawano lek co 8 godzin. Różnice utrzymywały się 30 i 60 minut po rozpoczęciu wlewu leku i były istotne statystycznie ( $p < 0,0001$ ; tab. IV, ryc. 2).



■ Wlew mannitolu co 8 h  
Mannitol drip every 8 hours  
■ Wlew mannitolu co 6 h  
Mannitol drip every 6 hours

**Rycina 2.** Zmiany wskaźnika pulsacyjności (PI, pulsatility index) w MCA po stronie udaru po 30 i 60 minutach od rozpoczęcia wlewu mannitolu w grupie pacjentów otrzymujących ten lek co 8 i co 6 godzin

**Figure 2.** Changes of PI in MCA on stroke side 30 et 60 min after mannitol drip in the groups of patients treating with mannitol every 6 et every 8 hours

W obu grupach po 30 minutach od rozpoczęcia wlewu mannitolu obserwowano istotny statystycznie spadek PI ( $p < 0,0001$ ). Był on nieco większy w grupie chorych częściej otrzymujących mannitol. W MCA po stronie udaru PI malał o 10% w grupie pacjentów otrzymujących mannitol co 6 godzin i o 7% w grupie, w której podawano lek co 8 godzin; w MCA po stronie zdrowej odpowiednio — o 17% i o 6%. W 60. minucie od rozpoczęcia wlewu leku PI istotnie wzrastał w porównaniu z 30. minutą ( $p < 0,0001$ ), lecz wciąż był niższy niż przed podaniem leku (tab. IV, ryc. 2).

Zarówno w grupie chorych otrzymujących mannitol co 6 godzin, jak i u pacjentów otrzymujących wlew leku co 8 godzin, PI w MCA po stronie udaru był wyższy niż w MCA po stronie zdrowej.

Tabela IV. Zmiany PI w obu MCA po 30 i 60 minutach od rozpoczęcia wlewu mannitolu w grupie pacjentów otrzymujących ten lek co 8 i co 6 godzin

Table IV. Changes of PI in both MCA 30 et 60 min after mannitol drip in the groups of patients treating with mannitol every 6 et every 8 hours

| Częstość podawania leku<br><i>Frequency of mannitol drip</i> | Parametr<br><i>Parameter MCA</i>                    | PI  |           |          |  |           |           |
|--|---|---|-----------|----------|--|-----------|-----------|
|  |   | Po stronie udaru<br><i>On stroke side</i> |           |          | Po stronie zdrowej<br><i>On healthy side</i> |           |           |
| Co 8 h<br><i>Every 8 hours</i>                               | Czas [min]<br><i>Time [min]</i>                     | 0   | 30        | 60       | 0  | 30        | 60        |
|  | Liczba badań<br><i>Number of examination</i>        | 88  | 88        | 88       | 88   | 88        | 88        |
|  | Średnia<br><i>Mean</i>                              | 1,385                                     | 1,297     | 1,347    | 1,327  | 1,244     | 1,274     |
|  | Odchylenie standardowe<br><i>Standard deviation</i> | 0,4807                                    | 0,403     | 0,4637   | 0,4536                                       | 0,3758    | 0,41196   |
|  | Minimum   | 0,68                                      | 0,7       | 0,8      | 0,88   | 0,78      | 0,70      |
|  | Maksimum<br><i>Maximum</i>                          | 3,98                                      | 2,9       | 3,8      | 3,67   | 2,78      | 3,29      |
|  | Wartość statystyki Z<br><i>Statistical value Z</i>  | -5,637                                    | -5,367    |          | -6,726                                       | -6,154    |           |
|  | Istotność p <<br><i>Significance p &lt;</i>         | 0,0001                                    | 0,0001    |          | 0,0001                                       | 0,0001    |           |
| Co 6 h<br><i>Every 6 hours</i>                               | Czas [min]<br><i>Time [min]</i>                     | 0   | 30        | 60       | 0  | 30        | 60        |
|  | Liczba badań<br><i>Number of examination</i>        | 132                                       | 132       | 132      | 132  | 132       | 132       |
|  | Średnia<br><i>Mean</i>                              | 1,306                                     | 1,198     | 1,240    | 1,259  | 1,173     | 1,189     |
|  | Odchylenie standardowe<br><i>Standard deviation</i> | 0,4718                                    | 0,429     | 0,4515   | 0,4663                                       | 0,4375    | 0,42598   |
|  | Minimum   | 0,68                                      | 0,6       | 0,7      | 0,68   | 0,60      | 0,60      |
|  | Maksimum<br><i>Maximum</i>                          | 2,83                                      | 2,7       | 2,7      | 2,80   | 2,70      | 2,70      |
|  | Wartość statystyki Z<br><i>Statistic value Z</i>    | -9,329                                    | -9,254    |          | -8,945                                       | -8,894    |           |
|  | Istotność p <<br><i>Significance p &lt;</i>         | 0,0001                                    | 0,0001    |          | 0,0001                                       | 0,0001    |           |
| U Manna-Whitneya   |   | 4528,000                                  | 4304,500  | 4432,00  | 4144,000                                     | 4245,500  | 4214,500  |
| W Wilcoxon   |   | 13 306,00                                 | 13 082,50 | 13 212,5 | 12 922,00                                    | 13 023,50 | 12 954,00 |
| Wartość statystyki Z<br><i>Statistic value Z</i>             |   | -2,768                                    | -3,251    | -2,945   | -3,599                                       | -3,379    | -3,432    |
| Istotność p <<br><i>Significance p &lt;</i>                  |   | 0,006                                     | 0,001     | 0,001    | 0,0001                                       | 0,001     | 0,001     |

**Po stronie zdrowej/on healthy side**

|                                |                                 |        |        |    |
|--------------------------------|---------------------------------|--------|--------|----|
| Co 8 h<br><i>Every 8 hours</i> | Czas [min]<br><i>Time [min]</i> | 0      | 30     | 60 |
|                                | 0                               | Z      | -4,392 |    |
|                                |                                 | p <    | 0,0001 |    |
|                                | 30                              | Z      | -3,905 |    |
|                                |                                 | p <    | 0,0001 |    |
|                                | 60                              | Z      | -5,699 |    |
|                                | p <                             | 0,0001 |        |    |

cd. →

| Co 6 h<br>Every 6 hours | Czas [min]<br>Time [min] |     | 0      | 30     | 60     |
|-------------------------|--------------------------|-----|--------|--------|--------|
|                         | 0                        | Z   | -5,689 |        |        |
|                         |                          | p < | 0,0001 |        |        |
|                         | 30                       | Z   |        | -4,623 |        |
|                         |                          | p < |        | 0,0001 |        |
|                         | 60                       | Z   |        |        | -6,026 |
|                         |                          | p < |        |        | 0,0001 |

**Po stronie udaru/on stroke side**

PI (pulsatility index) — wskaźnik pulsacyjności; MCA (media cerebral arteries) — tętnice środkowe mózgu

Różnice były istotne statystycznie na poziomie istotności p poniżej 0,0001 (tab. IV).

W obu grupach chorych 60 minut po rozpoczęciu wlewu obserwowano istotny statystycznie wzrost punktacji w skali GCS (p < 0,0001), średnio o 0,66 punktu (8,3%) w grupie pacjentów częściej otrzymujących mannitol i o 0,46 punktu (4,8%) w grupie chorych, w której lek podawano rzadziej (tab. V).

W grupie chorych otrzymujących mannitol co 6 godzin punktacja w skali GCS była niższa niż w grupie otrzymującej wlew leku co 8 godzin. Różnice były istotne statystycznie zarówno przed, jak i po 60 minutach od rozpoczęcia wlewu (tab. V).

### Dyskusja

Ustalenie odpowiedniej dawki i częstości podawania mannitolu u chorych z udarem mózgu stanowi poważny problem kliniczny. W piśmiennictwie spotyka się różne, często sprzeczne, informacje na ten temat i trudno jest znaleźć dwa badania, w których zastosowano by taką samą dawkę leku. Zwykle, w eksperymentach przeprowadzanych na zwierzętach, stosuje się duże dawki mannitolu, nawet do 2–3 g/kg mc. [6, 13–15]. Podobnie u pacjentów leczonych z powodu urazów czaszkowo-mózgowych, guzów mózgu, krwiaków pod- i nadwardówkowych czy krwotoków śródmózgowych stosowane dawki tego leku są relatywnie duże — średnio wynoszą 1–1,5 g/kg mc. [16–18]. Roland Nau [3], na podstawie danych farmakokinetycznych, zaleca stosowanie mannitolu w dawce 0,25–1 g/kg mc. *i.v.* przez 15–30 minut co 6–12 godzin. *American Stroke Association* u chorych z udarem mózgu rekomenduje podawanie tego leku w dawce 0,25–0,5 g/kg mc. co 6 godzin, maksymalnie 2 g/dobę [17–19]. Julien Bogusslavsky [20], niekwestionowany autorytet w dziedzinie neurologii, zaleca stosowanie mannitolu w dawce 0,25–1 g/kg mc. co 6 godzin. Ustalając dawkę mannitolu w swoim badaniu, autorzy mieli na uwadze ograniczenia

związane z wiekiem pacjentów z udarem mózgu. Wiek tych chorych zwykle znacznie przewyższa wiek pacjentów neurochirurgicznych. Są to osoby obciążone innymi, czasem nawet kilkoma schorzeniami, najczęściej nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, niewydolnością serca, upośledzoną funkcją nerek. Chorzy ci są szczególnie narażeni na wystąpienie pozamózgowych powikłań terapii mannitolem. W związku z tym zastosowanie dużych dawek leku w tej grupie jest bardzo ryzykowne. Wielu autorów potwierdza, że u osób starszych ostra niewydolność nerek może się rozwinąć nawet w przypadku stosowania małych dawek mannitolu [21, 22]. W tej grupie pacjentów większe jest ryzyko wystąpienia innych powikłań, takich jak obrzęk płuc czy zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. Zatem zastosowanie dużych dawek leku u chorych z udarem mózgu może być niebezpieczne, tym bardziej że nawet relatywnie małe dawki leku wywołują zadowalający efekt kliniczny. Nath i wsp. [23], badając ciężar tkanki mózgowej u pacjentów otrzymujących mannitol w dawce 0,28 g/kg mc., dowiedli, że nawet tak niewielka dawka leku powodowała obniżenie zawartości wody w tkance nerwowej. Jeszcze mniejsze dawki leku zastosował Biestro i wsp. [24], którzy, podając pacjentom mannitol w dawce 0,22 g/kg mc., uzyskali istotny spadek ICP. Paczynski [25], porównując działanie dużych (1,5 g/kg mc.) i małych (0,5 g/kg mc.) dawek tego leku, stwierdził, że mannitol podawany w dużych dawkach paradoksalnie zwiększa obrzęk mózgu, podczas gdy jego mniejsze dawki istotnie redukowały uwodnienie tkanki nerwowej. Marshall i wsp. [18] porównali efekt działania małych (0,25 g/kg mc.) i dużych (2g/kg mc.) dawek mannitolu — autorzy doszli do wniosku, że zarówno małe, jak i duże dawki były tak samo efektywne. Cruz i wsp. [16] w randomizowanym badaniu porównali skuteczność dużych i małych dawek mannitolu (odpowiednio 0,7 g/kg mc. i 1,4 g/kg mc.) u 141 chorych z krwotokiem śródmózgowym i zaburzeniami przytomności. Lek

Tabela V. Porównanie średnich wartości punktacji w Skali Glasgow (GCS, Glasgow Coma Scale) przed i po podaniu mannitolu w grupie pacjentów otrzymujących ten lek co 6 i co 8 godzin  
 Table V. Comparing of mean GCS scoring before and after mannitol drip in groups of patients treating with mannitol every 6 et every 8 hours

| Skala Scale   | Częstość podawania mannitolu Frequency of mannitol drip | Czas [min] Time [min] | Liczba badań Number of examination | Średnia Mean | Odchylenie standardowe Standard deviation | Minimum | Maksimum Maximum | Wartość statystyki Z Statistic value Z | Istotność p < Significance p < |  |            |   |    |          |          |            |            |        |        |        |       |
|---|---|-----------------------|------------------------------------|--------------|---|---------|------------------|--|--------------------------------|--|------------|---|----|----------|----------|------------|------------|--------|--------|--------|-------|
| <b>GCS</b>  | Co 6 h Every 6 hours                                    | 0                     | 132                                | 7,95         | 2,698                                     | 3       | 14               |  |                                |  |            |   |    |          |          |            |            |        |        |        |       |
|   | Co 6 h Every 6 hours                                    | 60                    | 132                                | 8,61         | 3,144                                     | 3       | 15               | -6,612                                 | 0,0001                         |  |            |   |    |          |          |            |            |        |        |        |       |
|   | Co 8 h Every 8 hours                                    | 0                     | 88                                 | 9,68         | 3,247                                     | 3       | 15               |  |                                |  |            |   |    |          |          |            |            |        |        |        |       |
|   | Co 8 h Every 8 hours                                    | 60                    | 88                                 | 10,14        | 3,491                                     | 3       | 15               | -5,122                                 | 0,0001                         |  |            |   |    |          |          |            |            |        |        |        |       |
|   |   |                       |                                    |              |   |         |                  |  |                                |  |            |   |    |          |          |            |            |        |        |        |       |
| <b>Grupa/Group</b>  |   |                       |                                    |              |   |         |                  |  |                                |  |            |   |    |          |          |            |            |        |        |        |       |
| Skala/Scale   |   |                       |                                    |              |   |         |                  |  |                                |  |            |   |    |          |          |            |            |        |        |        |       |
| Czas [min]/Time [min]   |   |                       |                                    |              |   |         |                  |  |                                |  |            |   |    |          |          |            |            |        |        |        |       |
| U Manna-Whitneya  |   |                       |                                    |              |   |         |                  |  |                                |  |            |   |    |          |          |            |            |        |        |        |       |
| W Wilcoxonu   |   |                       |                                    |              |   |         |                  |  |                                |  |            |   |    |          |          |            |            |        |        |        |       |
| Wartość statystyki Z Statistic value Z  |   |                       |                                    |              |   |         |                  |  |                                |  |            |   |    |          |          |            |            |        |        |        |       |
| Istotność p < Significance p <  |   |                       |                                    |              |   |         |                  |  |                                |  |            |   |    |          |          |            |            |        |        |        |       |
| <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">Co 6 godzin/co 8 godzin<br/>Every 6 hours/every 8 hours</td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>GCS</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">60</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">4190,500</td> <td style="text-align: center;">4509,000</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">12.968,500</td> <td style="text-align: center;">13.287,000</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">-3,525</td> <td style="text-align: center;">-2,825</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0,0001</td> <td style="text-align: center;">0,005</td> </tr> </table> |   |                       |                                    |              |   |         |                  |  |                                | Co 6 godzin/co 8 godzin<br>Every 6 hours/every 8 hours | <b>GCS</b> | 0 | 60 | 4190,500 | 4509,000 | 12.968,500 | 13.287,000 | -3,525 | -2,825 | 0,0001 | 0,005 |
| Co 6 godzin/co 8 godzin<br>Every 6 hours/every 8 hours  | <b>GCS</b>  |                       |                                    |              |   |         |                  |  |                                |  |            |   |    |          |          |            |            |        |        |        |       |
| 0   | 60  |                       |                                    |              |   |         |                  |  |                                |  |            |   |    |          |          |            |            |        |        |        |       |
| 4190,500  | 4509,000  |                       |                                    |              |   |         |                  |  |                                |  |            |   |    |          |          |            |            |        |        |        |       |
| 12.968,500  | 13.287,000  |                       |                                    |              |   |         |                  |  |                                |  |            |   |    |          |          |            |            |        |        |        |       |
| -3,525  | -2,825  |                       |                                    |              |   |         |                  |  |                                |  |            |   |    |          |          |            |            |        |        |        |       |
| 0,0001  | 0,005   |                       |                                    |              |   |         |                  |  |                                |  |            |   |    |          |          |            |            |        |        |        |       |



podawano przed zabiegiem operacyjnym usunięcia krwiaka. W grupie pacjentów, u których zastosowano mannitol w dużej dawce, zaobserwowano większy spadek ICP przed operacją i lepszy stan kliniczny chorych 6 miesięcy po zdarzeniu, w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali mannitol w mniejszej dawce. Wykorzystując powyższe spostrzeżenia, autorzy niniejszego badania zastosowali 20-procentowy mannitol w dawce 0,3–0,7 g/kg mc. co 6 lub 8 godzin — indywidualnie, w zależności od stanu klinicznego pacjenta. U chorych biorących udział w badaniu nie zaobserwowano powikłań związanych z terapią tym lekiem.

Przedmiotem dyskusji wielu badaczy jest nie tylko dawka, lecz również częstość podawania mannitolu. Z danych farmakokinetycznych wynika, że jego okres półtrwania wynosi około 70 minut. Zatem, przy prawidłowej czynności nerek, stężenie leku w osoczu po 4 godzinach powinno się zmniejszyć o około 90% wobec wartości wyjściowych [26]. W związku z tym kolejny wlew mannitolu można podać już po 4 godzinach. Zalecane przez wielu klinicystów przerwy między kolejnymi wlewami mannitolu wahają się od 4 do 12 godzin [3, 17–20]. Skuteczność działania tego leku w zależności od częstości podawania nie była, jak dotąd, przedmiotem badań. W niniejszym badaniu przed rozpoczęciem osmotherapii nie stwierdzono istotnych różnic w parametrach TCD między grupami chorych otrzymujących mannitol co 6 i co 8 godzin. Jednak już w czasie leczenia BFV była większa, a PI mniejszy u pacjentów częściej otrzymujących lek. Ze względu na to, że PI jest miarą mózgowego oporu naczyniowego, a jego zmiany korelują ze zmianami ciśnienia wewnątrzczaszkowego, można przyjąć, że w grupie, w której częściej podawano mannitol, przepływ mózgowy był większy, a ciśnienie wewnątrzczaszkowe mniejsze w porównaniu z grupą chorych rzadziej otrzymujących ten lek [7–11].

W badaniu autorów pacjenci otrzymujący wlew mannitolu co 8 godzin wyjściowo uzyskali większą liczbę punktów w skali GCS w porównaniu z grupą chorych, którym wlew leku podawano co 6 godzin. Wynika to z założenia badania, ponieważ częstość wlewów mannitolu ustalano indywidualnie, w zależności od stanu klinicznego pacjentów. Chorzy w lepszym stanie klinicznym otrzymywali wlew leku rzadziej niż pacjenci w cięższym stanie klinicznym, jednak śmiertelność była nieco mniejsza, a przyrost BFV i spadek PI, obserwowane 30 minut po rozpoczęciu wlewu leku, były większe w grupie chorych częściej otrzymujących mannitol. Powyższe zmiany korelowały z punktacją w skali GCS, gdyż po podaniu leku w grupie cho-

rych otrzymujących go częściej przyrost punktacji był prawie 2-krotnie wyższy niż w grupie, w której lek podawano rzadziej. Wyniki te sugerują, że częstsze podawanie mannitolu wywołuje korzystniejszy efekt hemodynamiczny i kliniczny. Jednak, ze względu na niejednorodność grup, interpretacja tych wyników powinna być ostrożna.

## Wnioski

Częstsze podawanie mannitolu skuteczniej obniża ciśnienie wewnątrzczaszkowe i wpływa na poprawę stanu klinicznego chorych z zespołem wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego w przebiegu udaru mózgu.

## Piśmiennictwo

1. Allen C.H., Ward J.D.: An evidence-based approach to management of increased intracranial pressure. *Crit. Care Med.* 1998, 14, 485–495.
2. Harukuni I., Kirsch J., Bhardwaj A.: Cerebral resuscitation — role of osmotherapy. *J. Anesth.* 2002, 16, 229–237.
3. Nau R.: Osmotherapy for elevated intracranial pressure — a critical reappraisal. *Clin. Pharmacokinet.* 2000, 38, 23–40.
4. Paczynski R.P., He Y.Y., Diring M.N., Hsu C.Y.: Multiple-dose mannitol reduces brain water content in a rat model of cortical infarction. *Stroke* 1997, 28, 1437–1443.
5. Burke A.M., Quest D.O., Chien S. i wsp.: The effects of mannitol on blood viscosity. *J. Neurosurg.* 1981, 55, 550–553.
6. Andrews R.J., Bringas J.R., Muto R.P.: Effects of mannitol on cerebral blood flow, blood pressure, blood viscosity, hematocrit, sodium and potassium. *Surg. Neurol.* 1993, 39, 218–222.
7. Cardoso E.R., Kupchak J.A.: Evaluation of intracranial pressure gradients by means of transcranial Doppler sonography. *Acta Neurochir.* 1992, 55 (supl.), 1–5.
8. Giuliani M., Ursino M., Alvisi C.: Correlations among intracranial pulsatility, intracranial hemodynamics, and transcranial Doppler wave form: Literature review and hypothesis for future studies. *Neurosurgery* 1988, 22, 807–812.
9. Hassler W., Steinmetz H., Gawłowski J.: Transcranial doppler ultrasonography in raised intracranial pressure and in intracranial circulatory arrest. *J. Neurosurg.* 1988, 68, 745–751.
10. Homburg A.M., Jakobsen M., Enevoldsen E.: Transcranial doppler recordings in raised intracranial pressure. *Acta Neurol. Scand.* 1993, 87, 488–493.
11. Sidi A., Messinger G., Mahla M.E.: Transcranial Doppler monitoring compared with invasive monitoring of intracranial pressure during acute intracranial hypertension. *Clin. Monit. Comput.* 1999, 15 (3–4), 185–195.
12. Aaslid R., Markwalder T., Nornes H.: Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocities in the basal cerebral arteries. *J. Neurosurg.* 1982, 57, 769–774.
13. Donato T., Shapira Y., Artru A., Powers K.: Effect of mannitol on cerebrospinal fluid dynamics and brain tissue edema. *Anesth. Analg.* 1994, 78, 58–66.
14. Garcia-Sola R., Pulido P., Capilla P.: The immediate and long-term effect of mannitol and glycerol. *Acta Neurochir.* 1991, 109, 114–121.
15. Inao S., Kuchiwaki H., Wachi A., Andoh K.: Effect of mannitol on intracranial pressure volume status and cerebral hemodynamics in brain oedema. *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)* 1990, 51, 401–403.
16. Cruz J., Minoja G., Okuchi K.: Major clinical and physiological benefits of early high doses of mannitol for intraparenchymal temporal lobe hemorrhages with abnormal pupillary widening: a randomised trial. *Neurosurgery* 2002, 51, 628–638.
17. Manno E.M., Adams R.E., Derdeyn C.P., Powers W.J., Diring M.N.: The effects of mannitol on cerebral edema after large hemispheric cerebral infarct. *Neurology* 1999, 52, 583–587.

18. Marshall L.F., Smith R.W., Rauscher L.A., Shapiro H.M.: Mannitol dose requirements in brain injured patients. *J. Neurosurg.* 1978, 48, 169–172.
19. Adams H.P., Adams R.J., Brott T., Zoppo G.J., Furlan A.: Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke — a scientific statement from the stroke council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003, 34, 1056–1083.
20. Bogusslavsky J. Acute stroke treatment. Martin Dunitz Ltd, London 1997, 247–248.
21. Lin S.L., Hung K.Y., Lin Wu F.L., Wci S.C., Wu K.D.: Mannitol-induced acute renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995, 10, 120–122.
22. Rabetoy G.M., Fredericks M.R., Hostettler C.F.: Where the kidney is concerned, how much mannitol is too much? *Ann. Pharmacother.* 1993, 27, 25–28.
23. Nath F., Galbraith S.: The effect of mannitol on cerebral white matter water content. *J. Neurosurg.* 1986, 65, 41–43.
24. Biestro A., Alberti R., Galli R., Cancela M., Soca A.: Osmotherapy for increased intracranial pressure — comparison between mannitol and glycerol. *Acta Neurochir.* 1997, 139, 725–733.
25. Paczynski R.P.: Osmotherapy: basic concepts and controversies. *Crit. Care Clin.* 1997, 13, 105–129.
26. Oken D.E.: Renal and extrarenal considerations in high-dose mannitol therapy. *Ren. Fail.* 1994, 16, 147–159.