

Perioperační osmoterapie

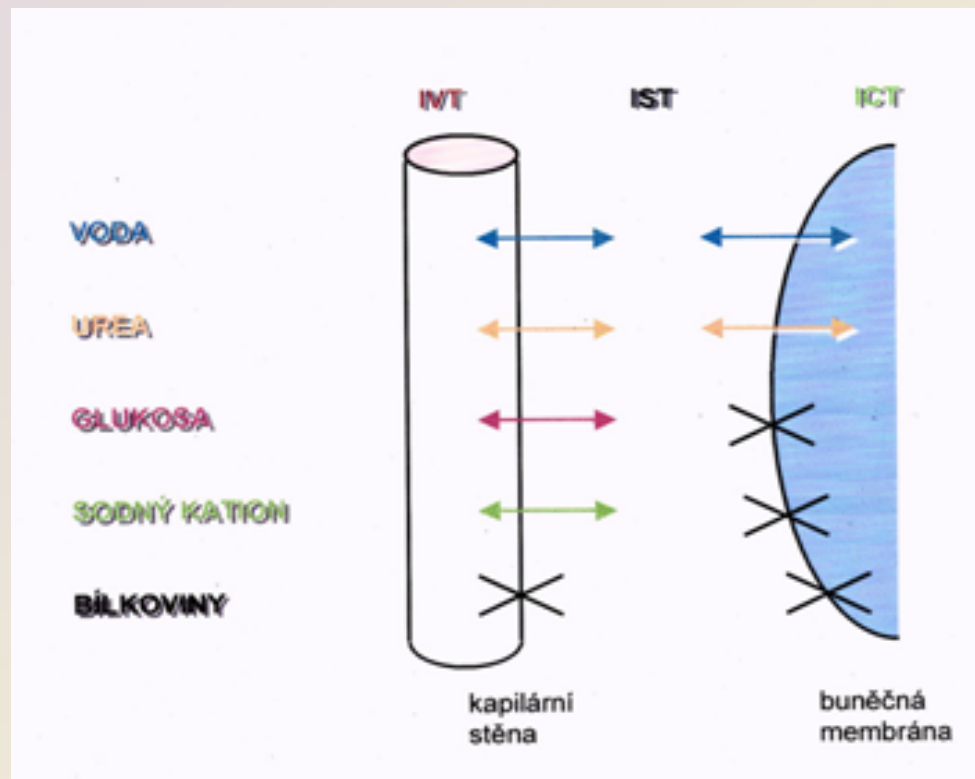
MUDr. Vlasta Dostálová, Ph.D.

KARIM

Fakultní nemocnice Hradec Králové

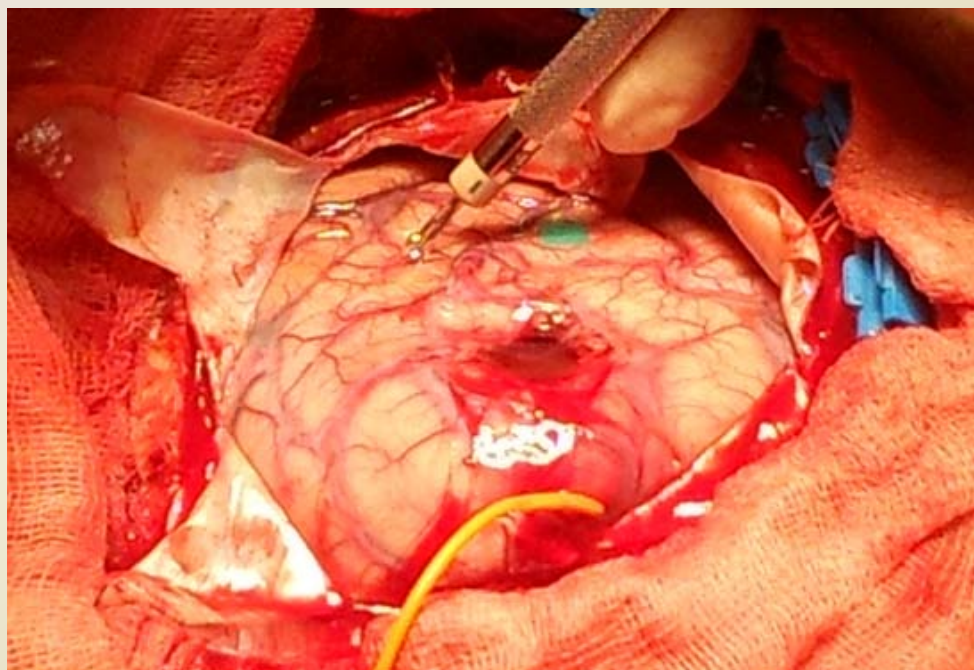
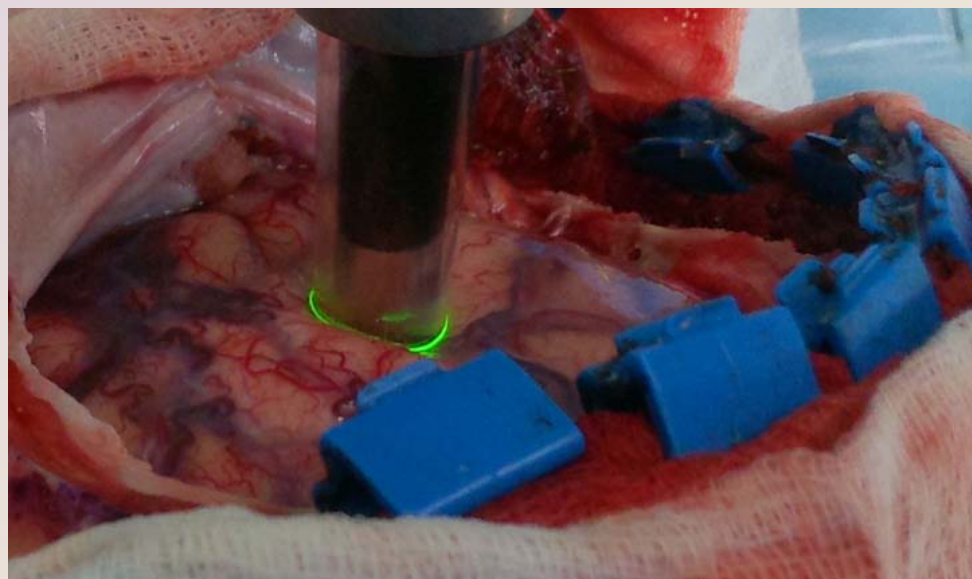
Osmoterapie

- Ovlivňování osmolarity plazmy s cílem zajistit přesun vody mezi tělními kompartmenty



Indikace

- Relaxace mozkové tkáně
 - **Redukce poškození transdurální herniací**
 - Operace pro TU mozku, ischemie nebo prasklé aneurysma
 - Redukce objemu před kranioplastikou
 - **Zvýšení mozkové elastance „dehydratací“ přednostně zdravé tkáně**
 - Usnadnění přístupu k patologickému ložisku
- *Neosmotický účinek zvýšením CBF, DO₂, zvýšení reabsorbce MMM*



Indikace

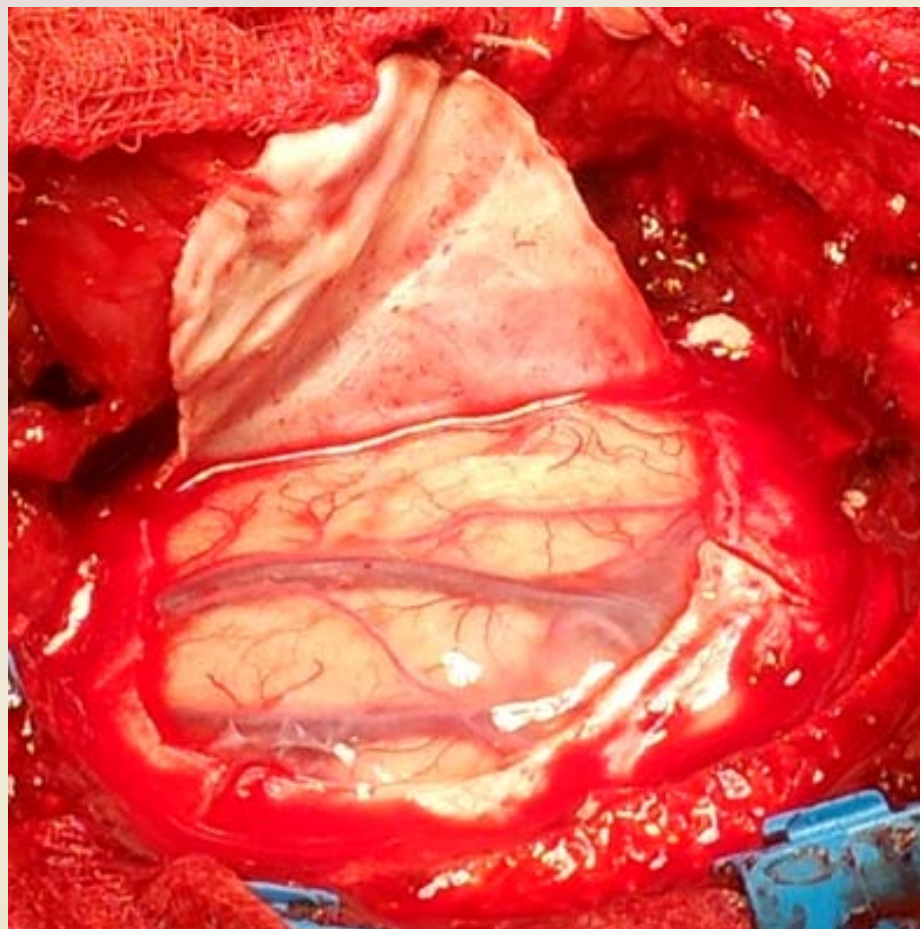
- Redukce objemu mozku při vazogenním edému
 - U porušené HEB v okolí patologií
 - traumatické léze, tumorů, abscesů a ischemických ložisek mozku
- Snížení lokální tkáňové hypoxie
 - Tlak instrumentářiemi na zdravou mozkovou tkáň a po něm



Axial T2: A neoplastic focal lesion with marked adjacent focal vasogenic edema confined to white matter, an overlying grey matter is spared.
© Balaji Anvekar's Radiology Cases

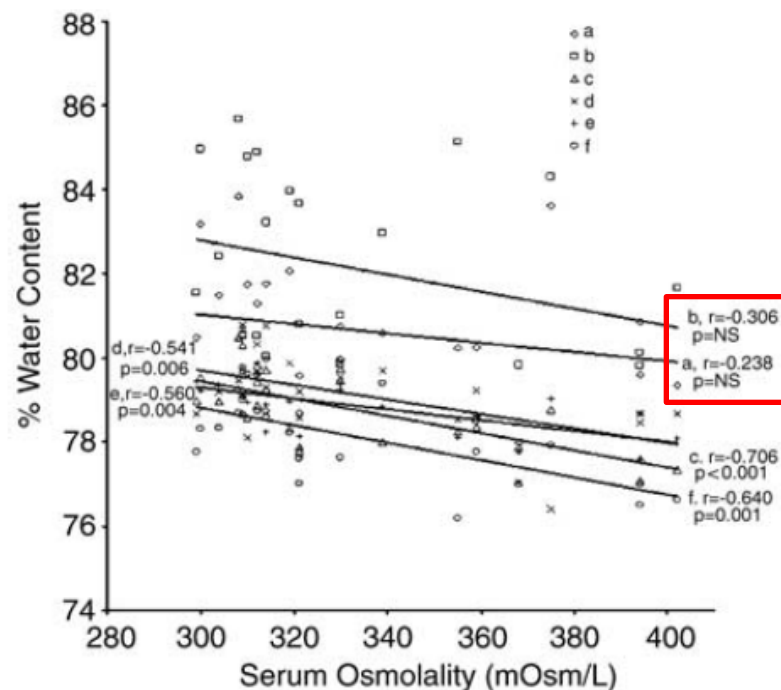
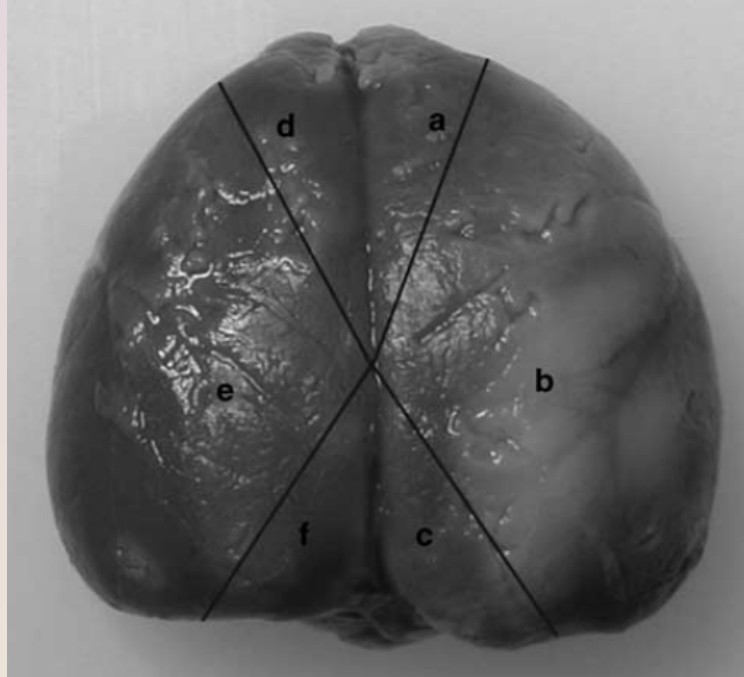
Osmoterapie a edém

- Po jedné dávce popisováno snížení % vody v tkáni především ve zdravé části mozku a pokles ICP snížením objemu „nepoškozené“ části mozku
- Pokles o 1,6% odpovídá objemu 90 ml (Paczynski, 1997)
 - Po opakované dávce manitolu riziko zvýšení % vody
 - Popisováno zvýšení permeability BBB



Edém mozku

- Nedochozí k redukci objemu patologického ložiska
- Osmoterapie není terapií „lokálního edému“ mozku
 - Vliv časového faktoru (u ischemie) – do 6 h osmoterapie zhoršuje edém
- Redukce obsahu vody ve zdravé tkáni přímo úměrná osmolalitě séra

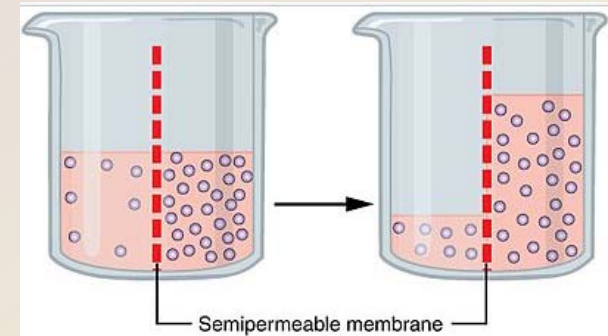


Osmotické mechanismy regulující přesun vody mezi ECT a ICT

Osmotická aktivita roztoku

Je dána počtem částic v roztoku

Celková osmotická aktivita je součtem
individuálních osmotických aktivit



$$0,9\% \text{NaCl} = 154 \text{ mosmol Na/l} + 154 \text{ mosmol Cl/l} = 308 \text{ mOsmol/l}$$

1. Osmolarita

vyjadřuje osmotickou aktivitu v jednotce **objemu** roztoku (mosm/l)

2. Osmolalita

vyjadřuje osmotickou aktivitu v jednotce **hmotnosti** vody (mosm/kg H₂O)

Normální hodnoty osmolality plazmy je 285-295 mosm/kg

Osmotická aktivita plazmy

Kalkulovaná hodnota je stanovena z koncentrace částic, které se nejvíce podílejí na osmotické aktivitě plazmy

$$\text{osmolalita plazmy} = 2x \text{ Na} + \text{glukóza} + \text{urea} \quad (\text{mosm/kg H}_2\text{O})$$

Zvýšení rozdílu mezi měřenou a kalkulovanou hodnotou

$$\text{osmolální gap} > 10 \text{ mosm/kg}$$

Svědčí pro přítomnost neměřených osmoticky aktivních látek (např. manitol, lipidy, proteiny, ale i toxické alkoholy - etanol, metanol, etylén glykol)

Efektivní osmolalita - tonicita

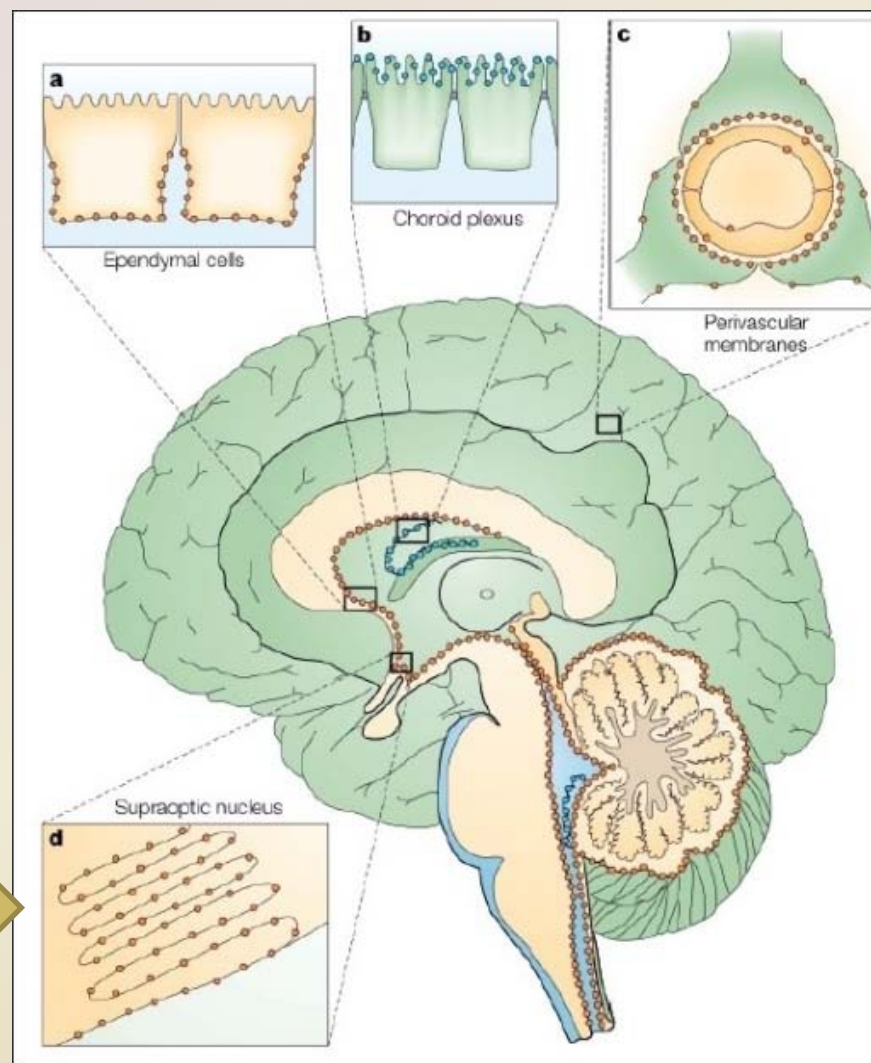
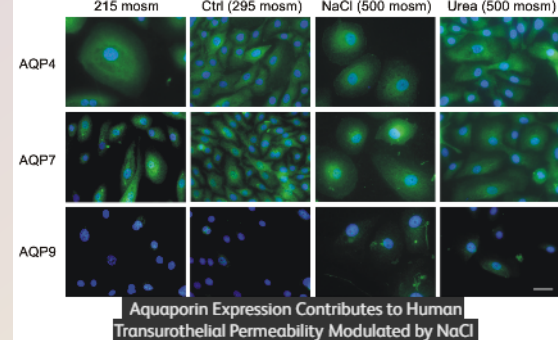
Tonicita plasmy = $2\text{Na} + \text{glukóza} = 285 \text{ mOsmol/kg H}_2\text{O}$

- Je tvořena aktivitou částic, které volně nepřecházejí přes biologické membrány.
 - Urea volně přechází mezi ICT a ECT, proto se nepodílí na tonicitě plazmy.
- Rozdíl v tonicitě odpovídá za přesuny vody mezi ECT a ICT
 - V periferním kompartmentu:
 - Plazmatická koncentrace sodíku je hlavní determinantou pro přesun vody mezi IST a ICT (a objemů těchto kompartmentů)
 - Osmotický reflexní koeficient Na pro endotel v periferním kompartmentu je 0,1, pohyb z IST do IVT je určen onkotickým tlakem

X CNS

Hematoencefalická bariéra

- Neporušená HEB je nepropustná
 - Na⁺, proteiny a vodu
 - tight junction 0,7 nm
- Rozhodující osmoticky aktivní částicí ECT je kationt Na⁺
 - Po podání osmotika je přesun z ICT a IST do IVT
- *Hlavní determinantou přesunu vody v mozku je proto osmolalita, nikoli onkotický tlak*
- Přítomnost aquaporinů (aquaporin 4 v CNS) umožňuje oboustranný přechod bezsolutové vody podle osmotického gradientu



Lokální osmotický účinek v CNS

Závislost na

- Tonicitě
- Reflexním koeficientu roztoku
- Neporušenosti hematoencefalické bariéry
- Typu edému (vazogenní)



Osmotický reflexní koeficient σ

Matematické vyjádření vztahu tonicity roztoku k vlastnostem uvažované membrány nebo bariéry

- $\sigma = 0$ - částice roztoku volně prostupující bariérou (HEB),
- $\sigma = 1$ - částice neprostupující
- NaCl = 1,0
- Manitol = 0,9

Mechanismy účinku hyperosmotik

Reologický – snížení viskozity (nástup okamžitě)

- zvýšení CO
- zvýšení CBF a oxygenace
- kompenzační vasokonstrikce
- pokles ICP

Hemodynamický při rychlém podání do 10 min (možné akutní srdeční selhání)

- zvýšení kontraktility myokardu
- zvýšení CO a DO₂
- pokles SVR

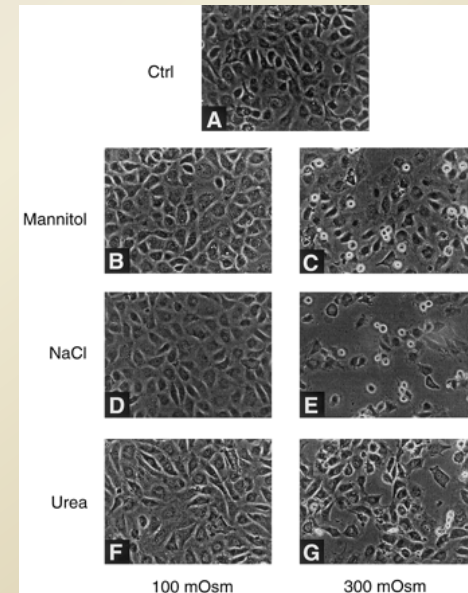
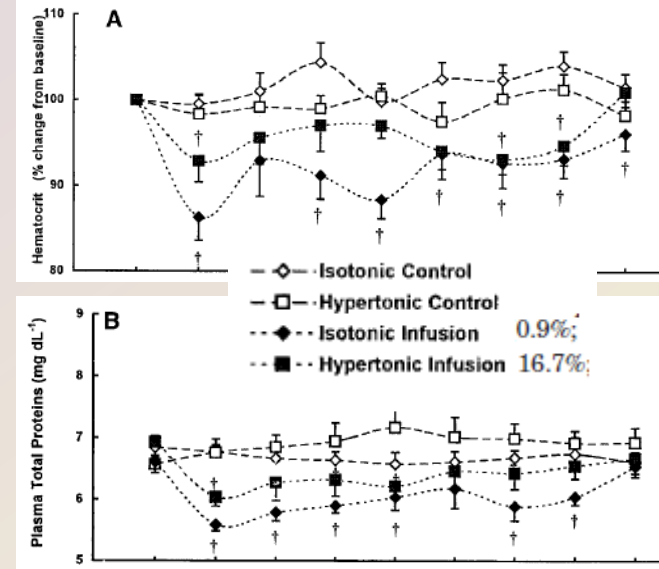
Osmotický (za 15-20 min)

- snížení objemu buněk endotelu
- otevření mikrocirkulace
- snížení obsahu vody, převážně v intersticiu
- pokles ICP a produkce MMM

Diuretický (0 min až 3 h)

Imunomodulační

- snížení prozánětlivých cytokinů, volných radikálů, elastázy a adhezivních molekul
- indukce IL-10 a dochází ke snížení exprese L-selektinu neutrofilů
- normalizace sníženého průtoku krve mozkem je dána NO



Časový faktor a osmotický účinek

- Rychlost podání je přímo úměrná délce účinku osmoterapeutika
 - Po krátkém bolusovém podání je účinek omezen na dobu 90–120 minut
 - Aplikace po dobu 20 minut prodlouží účinek až na 6 hodin
- Prodloužení podání infuze vede také k
 - Redukci osmotické diurézy po podání manitolu, pokud je délka infuze minimálně 20 minut
 - Redukci hemodynamické odpovědi

Nežádoucí účinky osmoterapie

Lokální

- Flebitis, kožní nekrózy, hranice 800-1000 mosm/l pro PŽK
- Kompartment sy periferní, centrální
- Extravazace

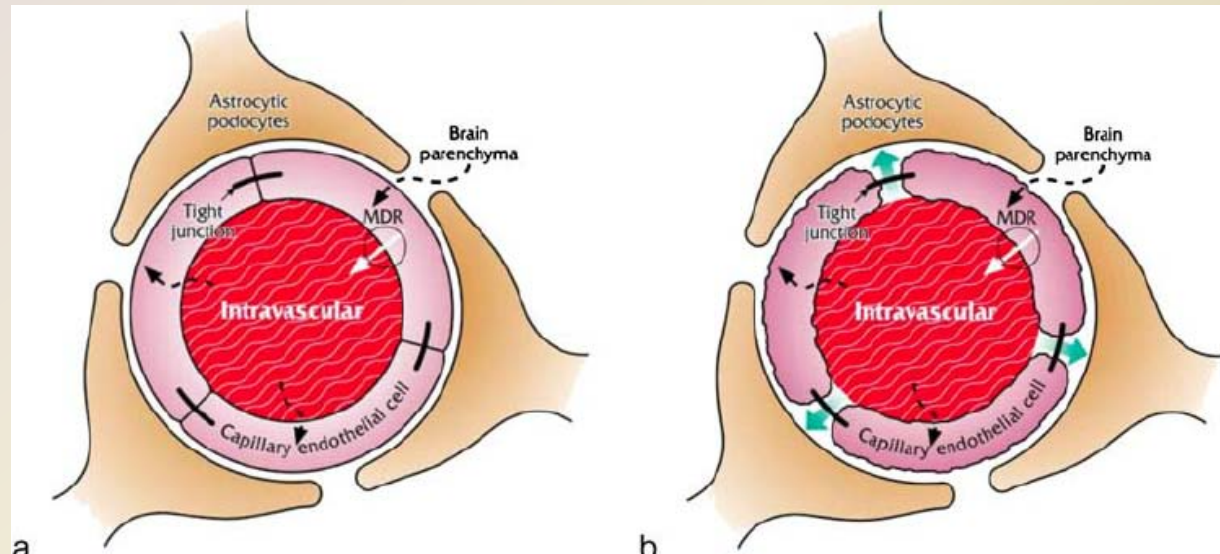


Systemové NÚ osmoterapie

- Změny vnitřního prostředí a hydratace
 - Hypotonická isovolemická hyponatremie (zvýšená sekrece ADH po opakovaném nebo kontinuálním podávání)
- Porucha koagulace – diluční koagulopatie
- Přesuny mozkových hmot - SDH - krvácení z přemostujících žil
- Hyperosmolární syndrom
 - Encefalopatie (křeče, poruchy vědomí) nad 350 mosmol/kg
 - Hemolýza
 - Demyelinizace

Nežádoucí účinky osmoterapie v CNS

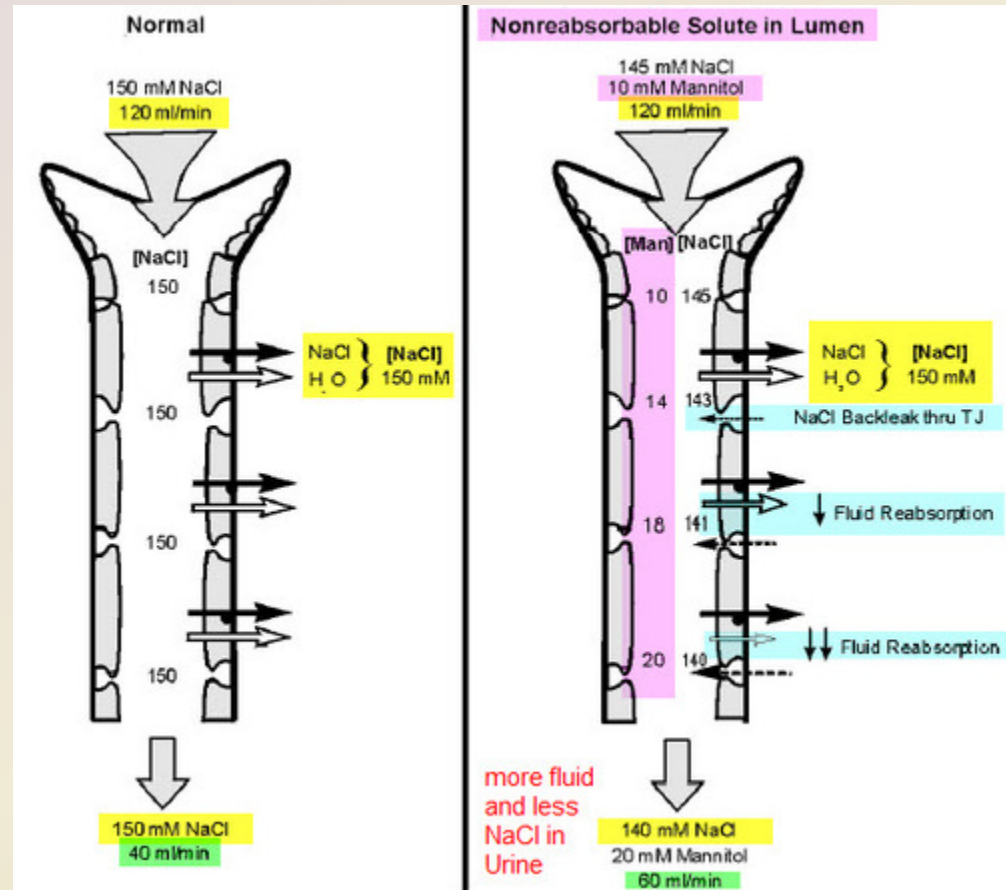
- Osmoticky podmíněné otevření BBB na základě smrštění buněk endotelu a zvětšení „pórů“ tight junction s 10 x přechodem malých buněk
- Dočasné
- Terapeutické využití podání cytostatik (s manitolem) do tumorů





Manitol

- Alkoholový derivát jednoduchého cukru manózy
- Překrývá hořkou chuť jídel
- Reflexní osmotický koeficient $\Delta = 0,9$
- Nízká molekulová hmotnost (182 kDa)
- Volně filtrován renálními tubuly bez reabsorbce
- Osmotická diuréza
 - Osmoticky aktivní uvnitř tubulů



Osmotická diuréza

Zvýšený přísun tekutiny do Henleovy kličky

→ zvýšení průtoku dění

→ pokles osmolarity

→ pokles schopnosti koncentrovat moč

→ pokles aktivní reabsorbce NaCl

→ vyplavení NaCl a urey s redukcí

dřenové hypertonicity

- ADH neefektivní (přes vysoké hodnoty aldosteronu a ADH)

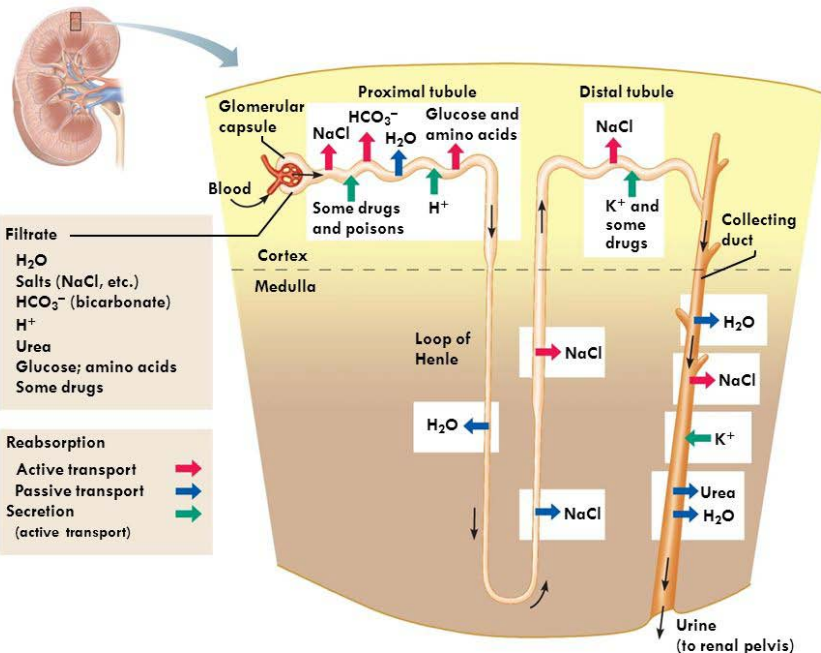
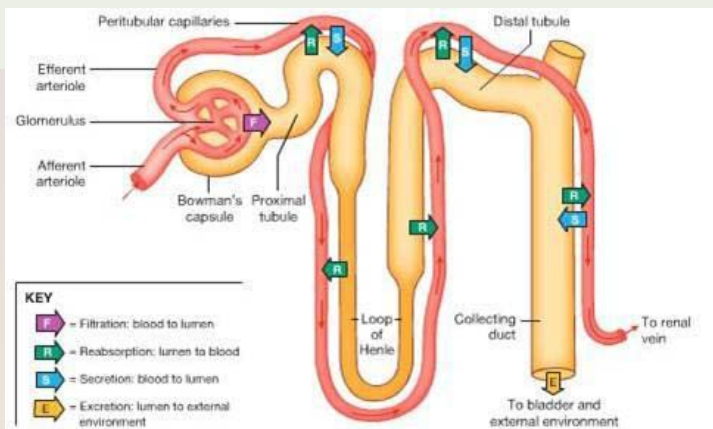
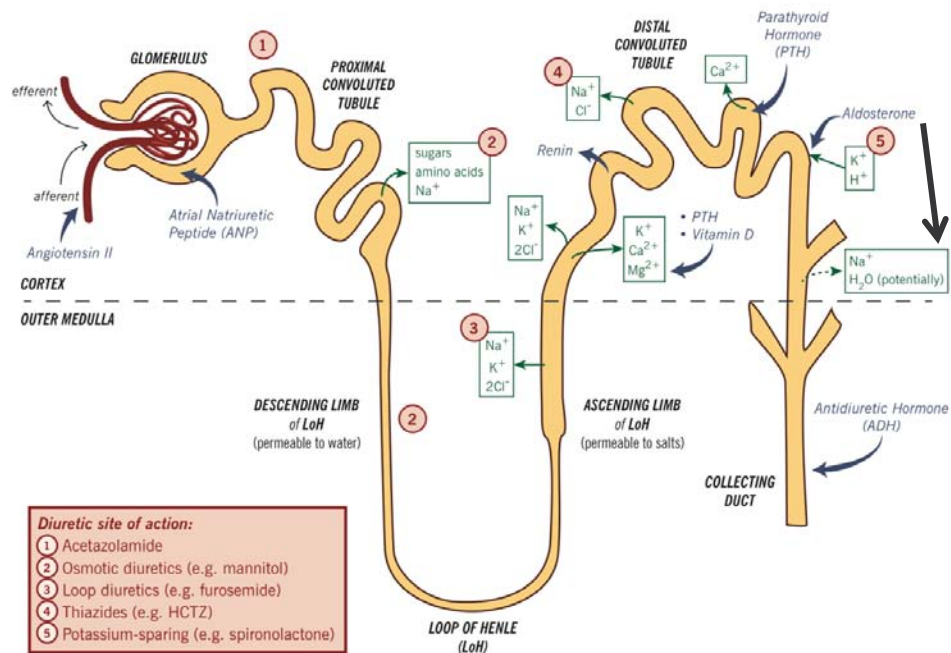
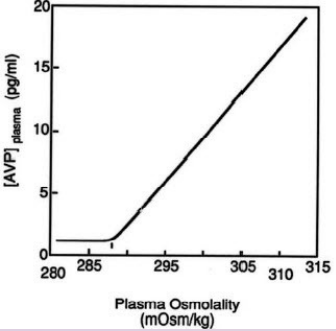


Figure 15.5

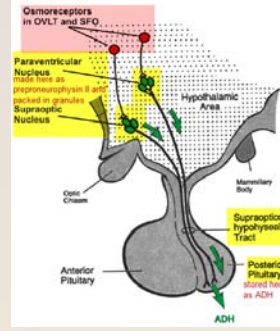


Hormones Acting on the Nephron / Diuretics and Their Site of Action





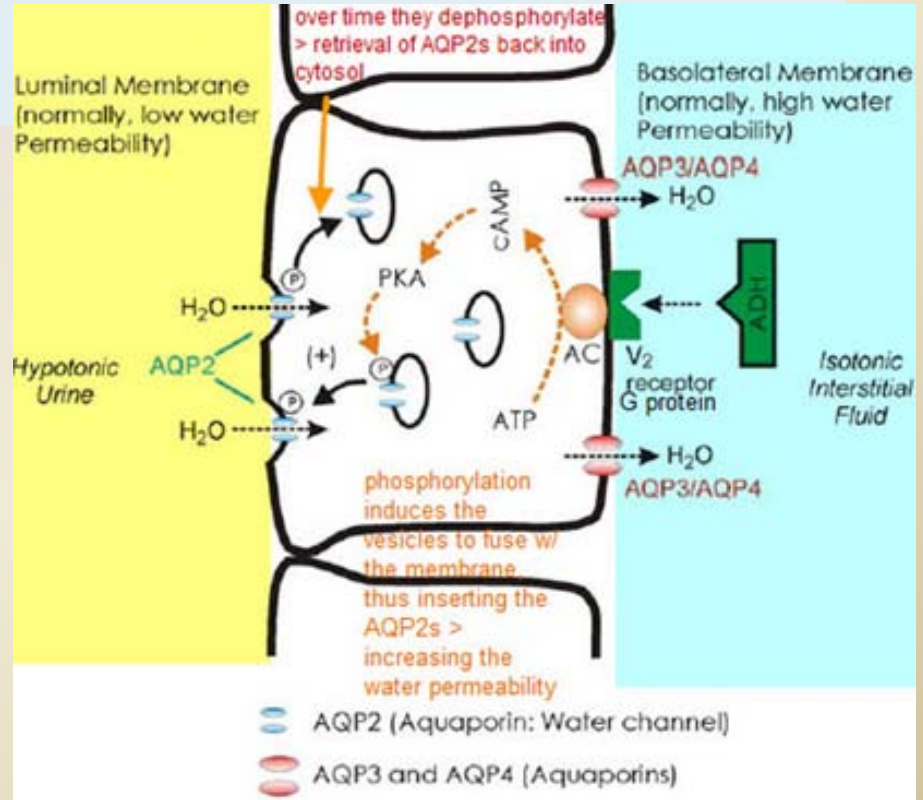
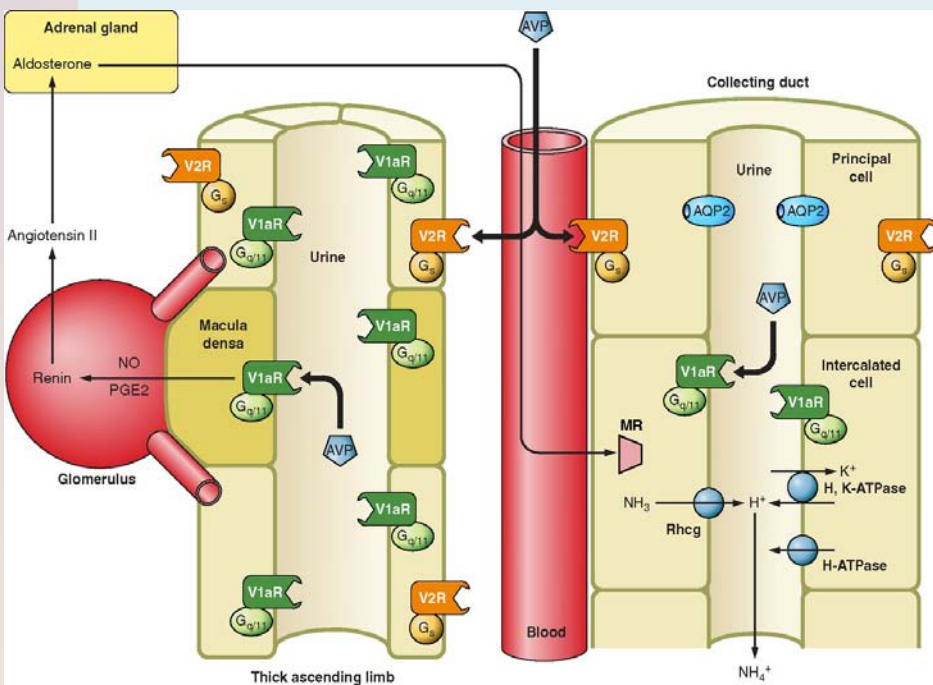
Arginin-vasopressin (ADH)



Práh pro uvolnění cca 285mosmol/kg, inhibován hypervolemií

Ovlivňuje vodní permeabilitu luminální membrány (aquaporiny), membrány, endotelu a astrocytů

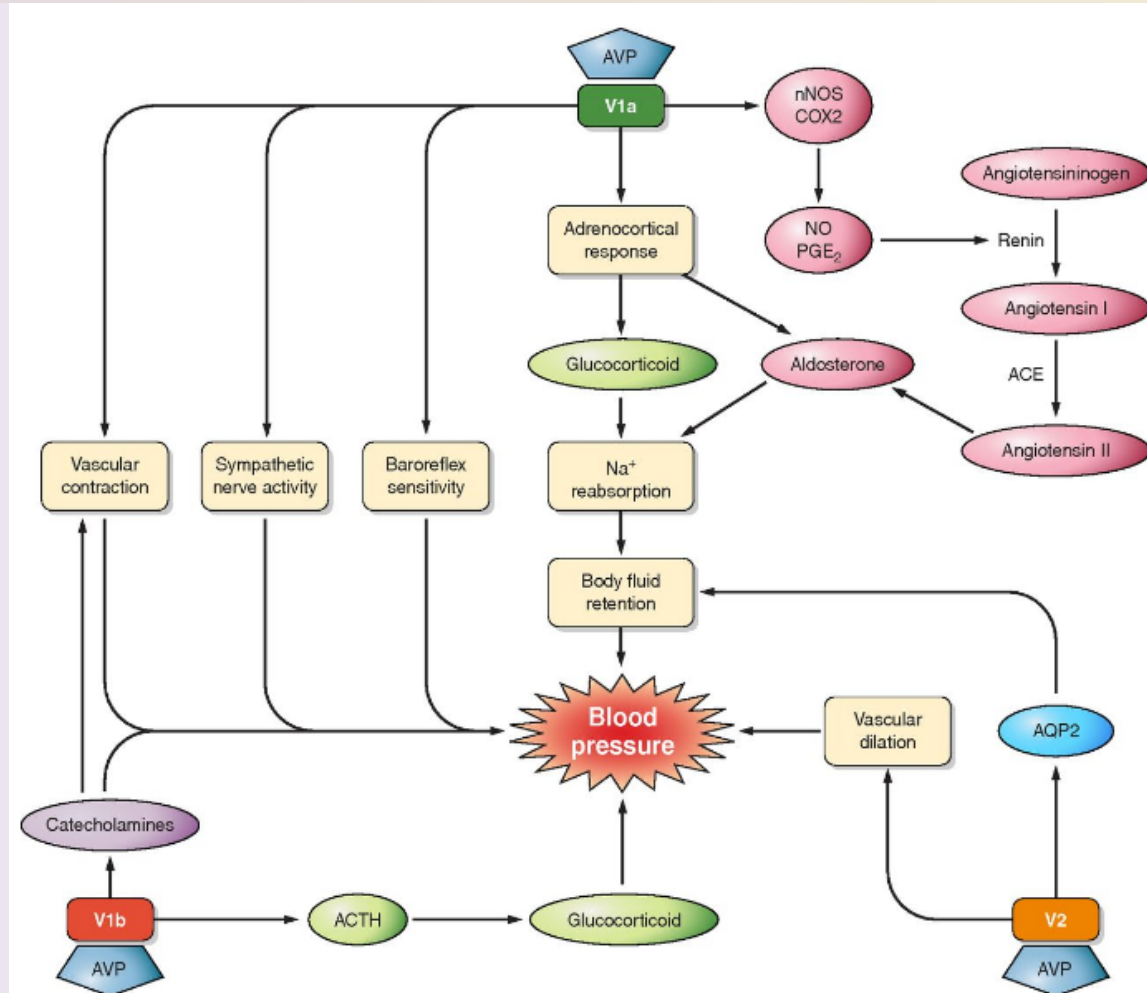
Vysoké hodnoty AVP (15–50 µg/kg) přes V1a receptor vedou k natriuríze (luminální AVP inhibují V2 receptory)



Manitol a uvolnění hormonů

Manitol hyperosmolaritou vede k uvolnění Pg a vasodilataci přívodných cév glomerulu
Aktivace **RAAS**

AVP po manitolu vede k hyponatremii, vasospasmům a agregaci destiček u **SAH** s rozvojem edému mozku
Zvýšení **glukokortikoidů**



RVI - regulatory volume increase

Astroglie

- Udržení objemu buňky v hypertonickém prostředí a poškozené HEB
- Manitol vstupuje stejně jako inositol v závislosti na koncentraci, zvýšení isoosmolů v buňce
- Opakované dávky manitolu vedou k signifikantně vysoké hladině manitolu v CSF
- Spojeno s **exacerbací edému**, sekundárním poškozením díky excitačním neurotoxinům při edému mozku

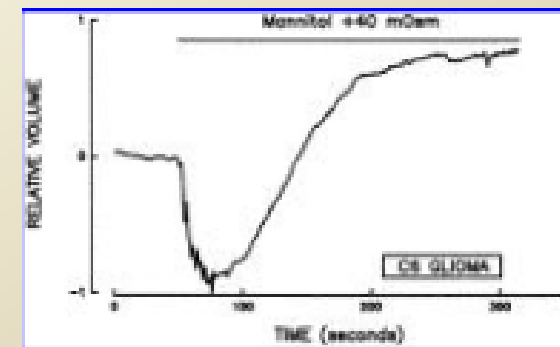
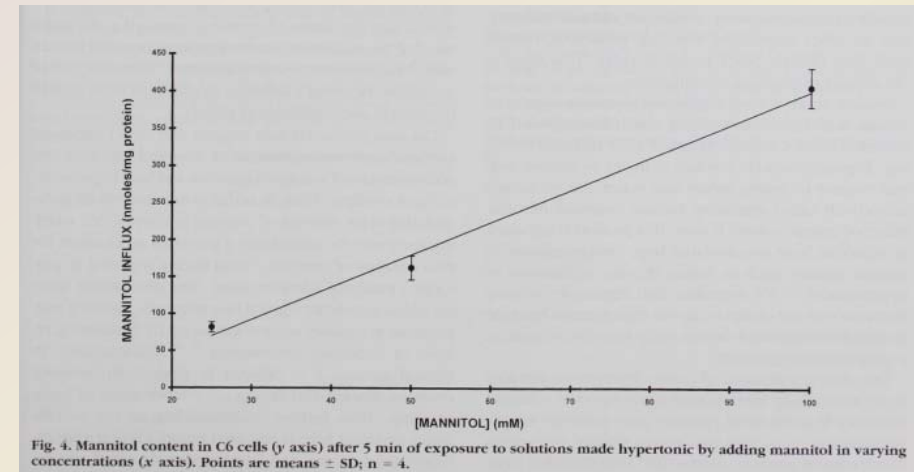
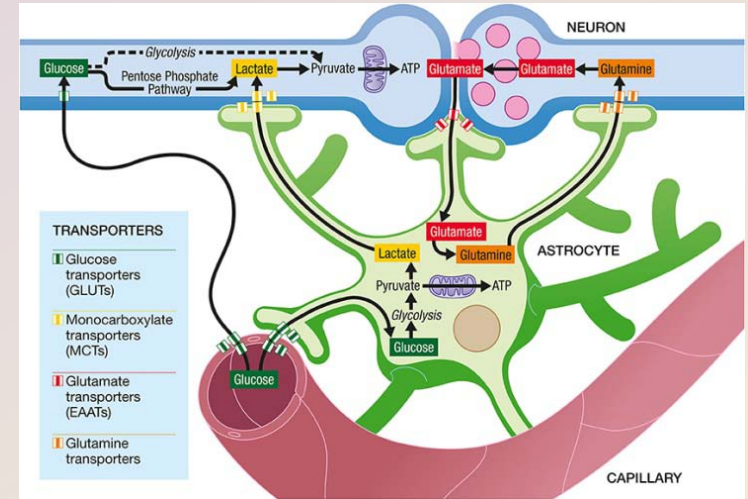
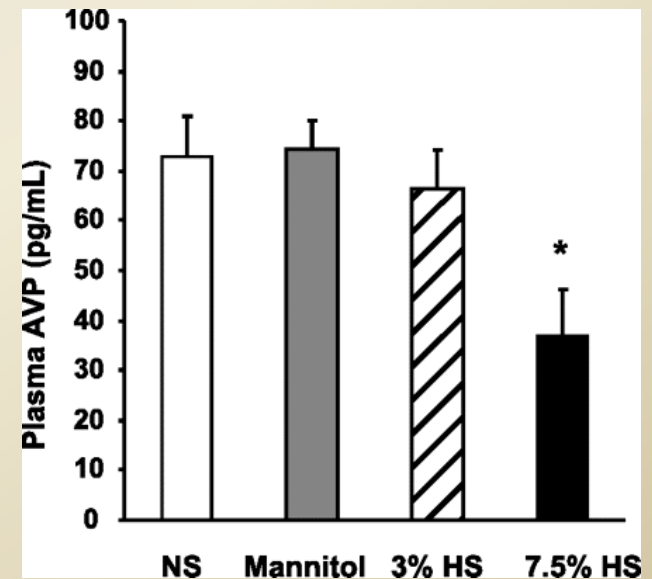
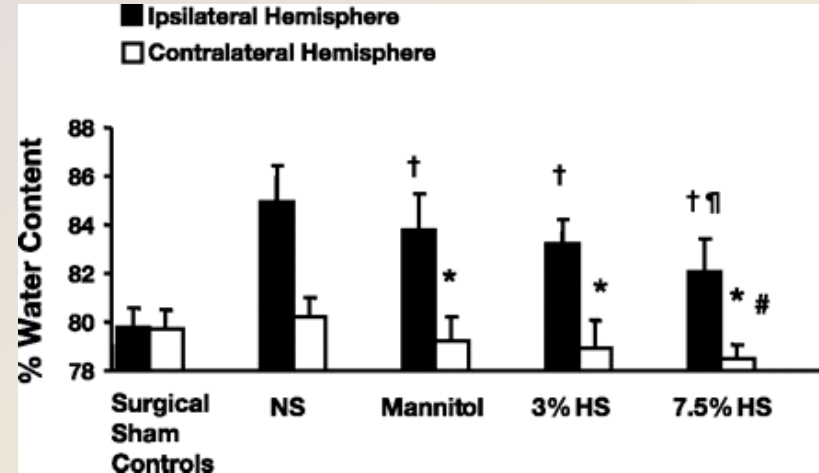
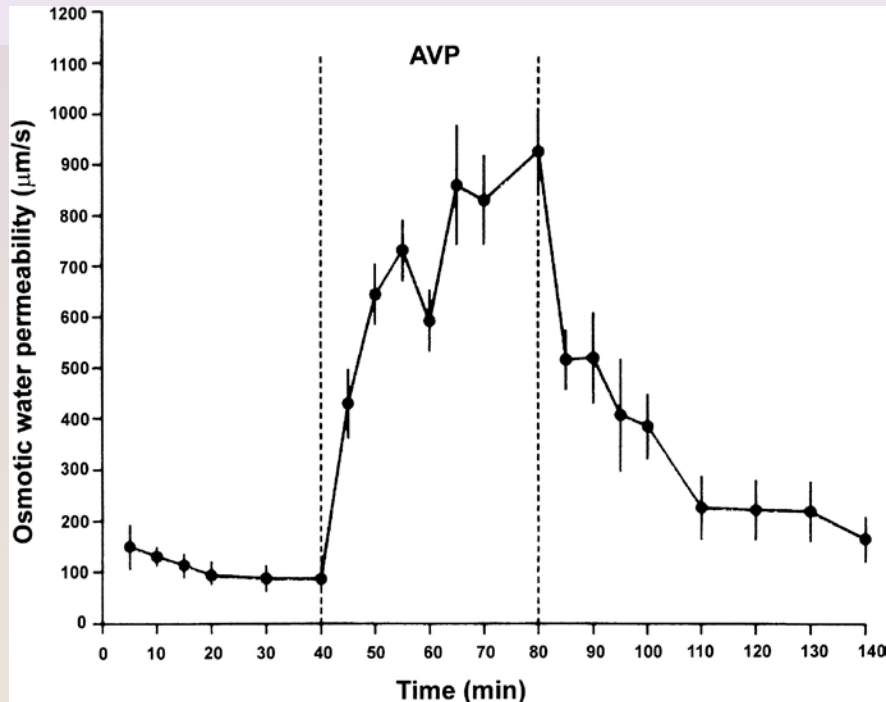


Figure 2. A representative recording of the volume behavior of C6 cells exposed to +40 mOsm hypertonic mannitol.

AVP a sekundární edém mozku

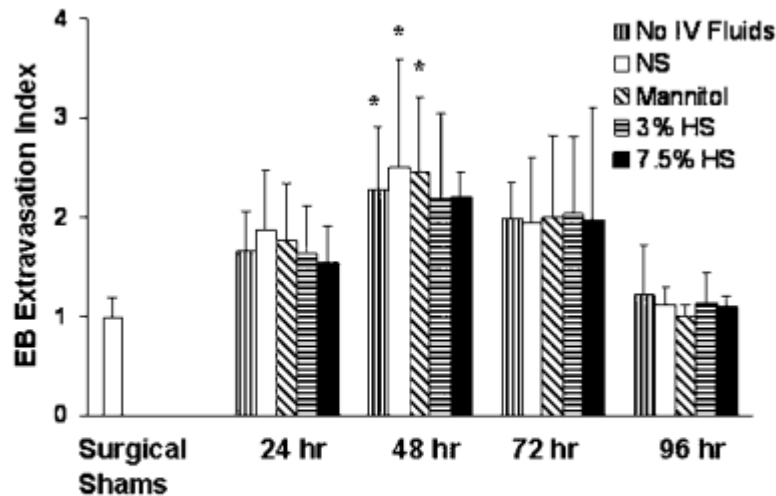
Ovlivňuje vodní permeabilitu glie dle plasmatické osmolarity inhibicí Na⁺-K⁺-ATPáz buněčné membrány (AVP receptory cAMP a cGMP)

AVP-mediated disruption HEB



Osmoticky podmíněná disrupce HEB

- Typicky pro manitol, nekoreluje se zvýšením osmolarity
- U HS nad 7,5%



Blood-brain barrier disruption as estimated by EB extravasation, expressed as the ratio of absorbance intensity in the right (ischemic) hemisphere to that in the left (nonischemic) hemisphere (EB extravasation index). * $P < 0.05$ versus surgical shams ($n = 5$) and corresponding treatments at 96 h.

Vliv na ICP

„Blood viscosity autoregulation of CBF“

Snížení viskozity

→ zvýšení CO

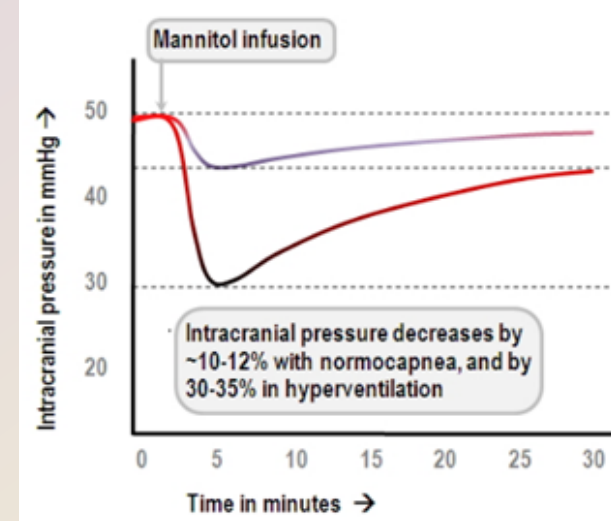
→ zvýšení CBF a oxygenace

→ kompenzační vasokonstrikce

– v oblastech s autoregulací obdobně jako při hyperventilaci 20 torr PaCO₂

→ pokles CBV

– Při porušené HEB – manitol vede ke zvýšení CBF a minimálnímu ovlivnění ICP



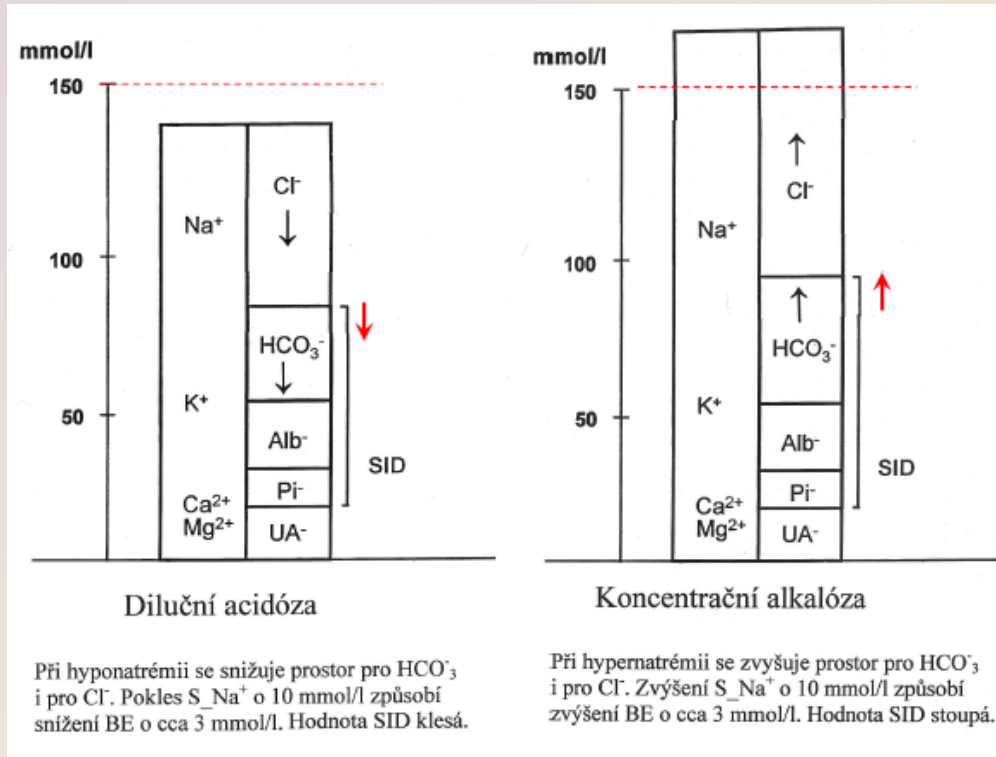
	viskozita	průměr cévy	ICP
10 min	-23%	-12%	-28%
75 min	+10%	+12%	+40%

[J Neurosurg.](#) 1983 Nov;59(5):822-8.,
Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes.
[Muizelaar JP](#), [Wei EP](#), [Kontos HA](#), [Becker DP](#).

NÚ manitolu

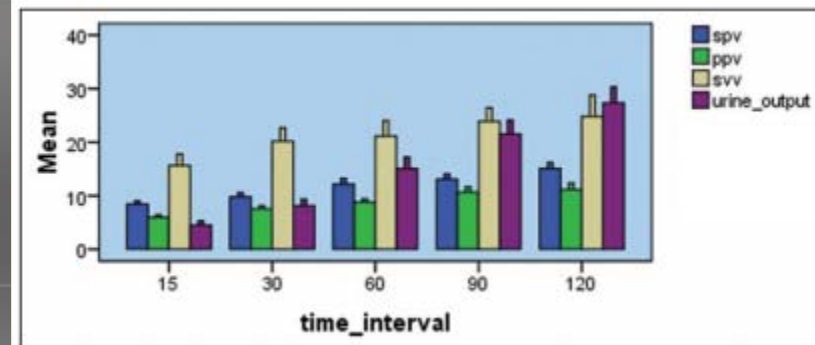
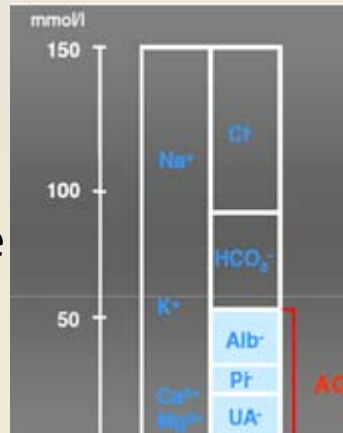
Vnitřní prostředí

- Diluční metabolická acidóza
 - s hyperkalemií a hyperchloremií
- Kontrakční alkalóza
 - s hypokalemií a hypochloremií
 - Prevencí euvolemie
- Laktátová acidóza
 - Dehydratace vede k hyperlaktatémii



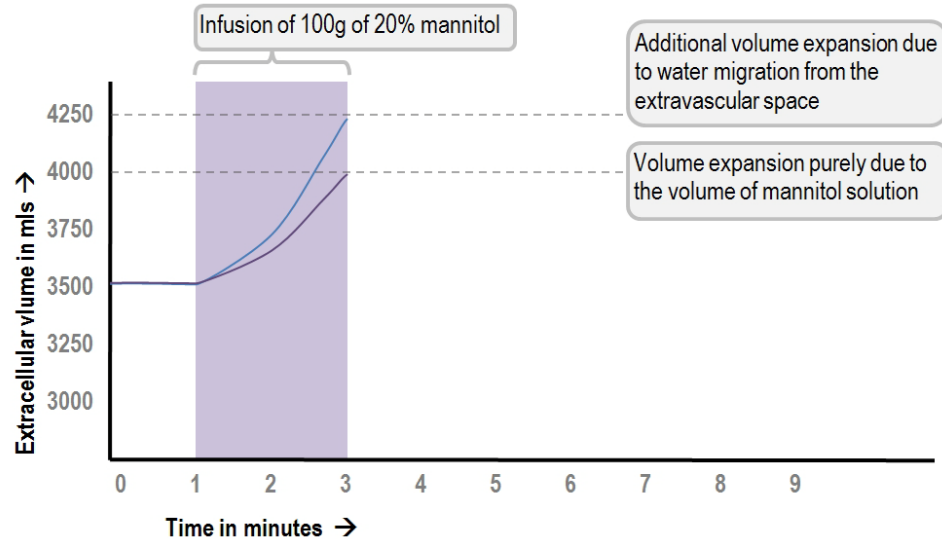
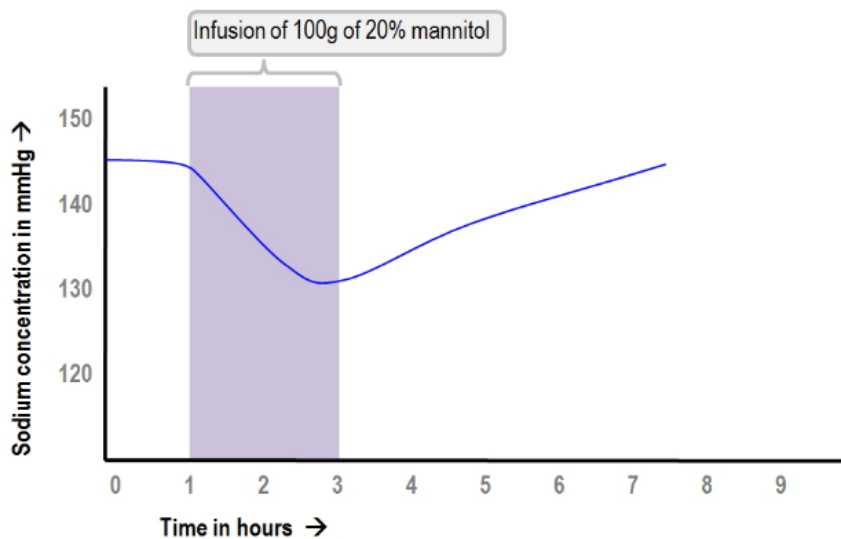
Vysoký anion gap

- U renálního selhání nebo preexistující ledvinné nedostatečnosti kumulace manitolu v plasmě
- Dle hodnoty anion gap – opakování a titrace dávky



Manitolem-indukovaná hyperosmolární hyponatremie

- Vzestup sérového manitolu o 3,5 mmol/L snižuje natremii o 1 mmol/L (pseudohyponatremie při počáteční hypervolemii)
 - Ihned po podání, trvání 30 min
 - Následně se natremie zvyšuje s pokračující diurézou (pozitivní korelace $r = 0,75$)





Kalemie

Acute Hyperkalemia and Hyponatremia Following Intraoperative Mannitol Administration

Jyotsna Rimal, Sergey V Pisklakov*, Heidi Boules and Anuradha Patel

Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, UMDNJ-NJMS, Newark NJ, USA

Hyperkalemie

- Závažná u dávky 2 g/kg
 - Shift kalia (s vodou) ven z buněk v případě vysoké osmolarity
- Nízké dávky do 1 g/kg vedou k hypokalemii

Events	Na mmol/ml	K mmol/ml	pH	PaO ₂ mm Hg	PaCO ₂ mm Hg	Glucose mg/dL	iCa mg/dL	Hct %	Urine mL	IVF (total) mL
Initial (9:08 am)	135	4.2	7.43	434	46	107	1.11	42	300	800
After mannitol (11:00 am)	126	7.2	7.42	307	42	126	1.0	41	550	1600
After Dextrose, Insulin and Calcium given (11:57 am)	133	4.2	7.44	319	37	138	1.46	39	750	2200
Follow up (12:30 pm)	135	4.1	7.47	304	36	57	1.48	40	770	2800

Intraoperative checks of serum electrolyte levels, arterial blood gas analysis and electrocardiogram monitoring could be recommended to be done routinely when using mannitol.

NÚ manitolu

Sekundární poškození mozku

- Dehydratace, vzestup vody do mozkových buněk, porušení HEB
 - Dochází k rozvoji reflexní vazodilatace arteriol mozku s elevací nitrolebního tlaku až sekundárnímu poškození mozku

Poškození ledvin

- Osmolarita nad 320 mmol/l může vést k ATN a ARF
- Dávka > 200 g /den

A prospective randomized trial of the optimal dose of mannitol for intraoperative brain relaxation in patients undergoing craniotomy for supratentorial brain tumor resection

Hyungseok Seo, MD, PhD¹, Eugene Kim, MD², Haesun Jung, MD¹, Young-Jin Lim, MD, PhD¹, Jin Wook Kim, MD, PhD³, Chul-Kee Park, MD, PhD³, Young-Bem Se, MD³, Young-Tae Jeon, MD, PhD⁴, Jung-Won Hwang, MD, PhD⁴, and Hee-Pyoung Park, MD, PhD⁴

- Délka podání 20-30 min, maximum účinku za 30-45 min, délka účinku 6 hod
- Half life 100 min
- Za 3 hod 80% látky vyloučeno
- Doporučená dávka 1 g/kg (vyšší dávky vyšší NÚ)
- Malé množství metabolizováno na glycerol v játrech
- Opakované dávky spojeny s komplikacemi

Manitol nebo hyperventilace?

- Pokles CBF 3% na 1 mmHg PaCO₂ (mezi 20-60 mmHg)
- Intraoperačně umožní přístup a akutně redukuje edém a ICP
- Efektivní hyperventilace krátkodobě (20 min)
- Vliv anestetik a dávek

Manitol signifikantně zvyšuje SjVO₂ na rozdíl od hyperventilace, kdy dochází ke snížení SjVO₂

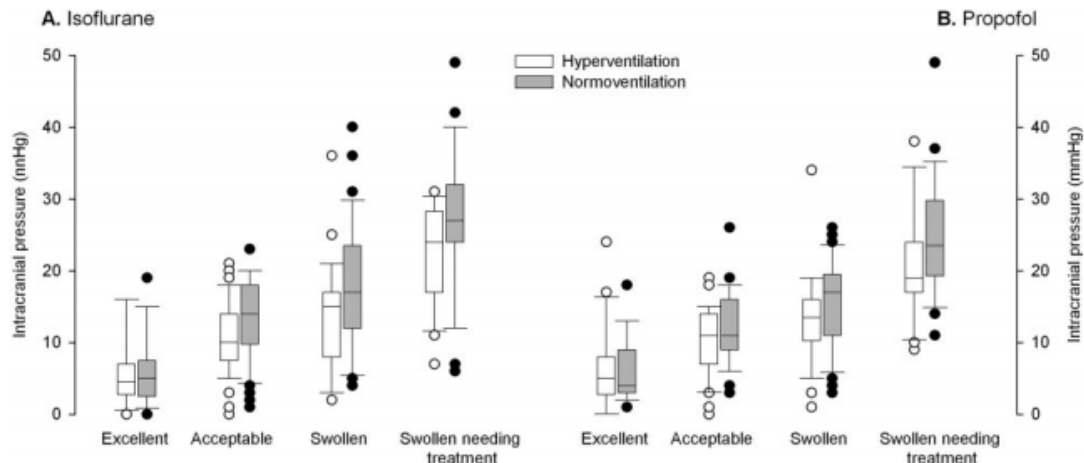
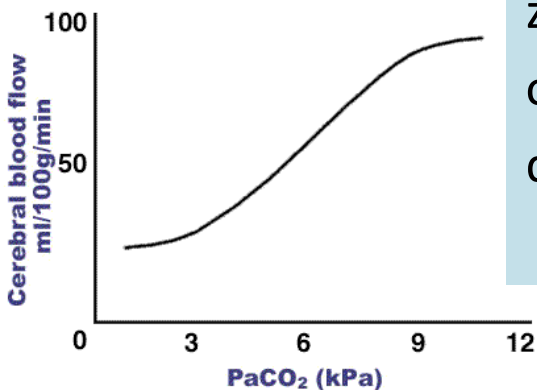
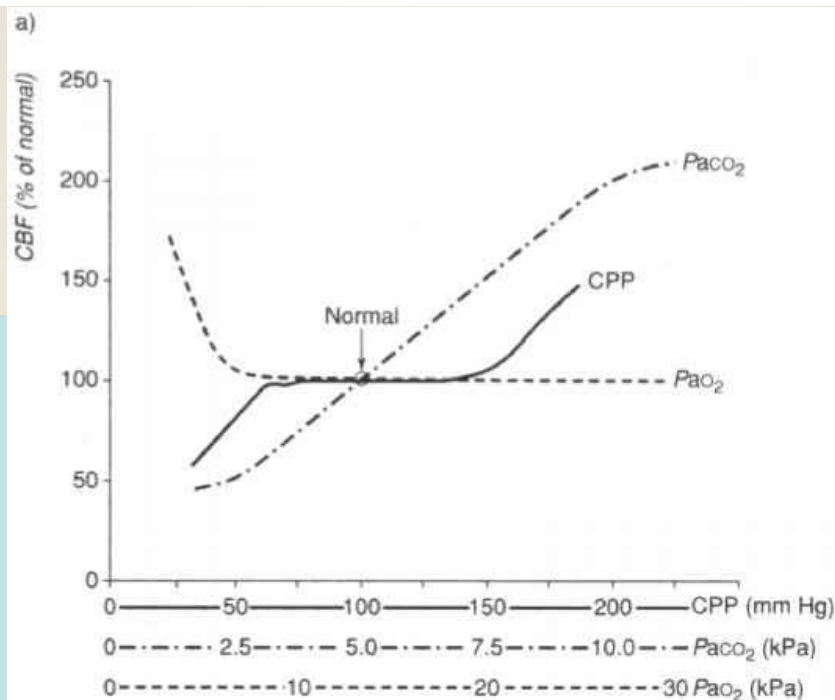


Figure 4. Box plots of intracranial pressure at different brain bulk assessments during hyperventilation or normoventilation in patients receiving either isoflurane (left panel, A) or propofol (right panel, B) anesthesia. The line within the box is the median value, the ends of the box show the interquartile range, the whiskers represents the 10th and 90th percentiles and the dots represent values outside 10th and 90th percentiles range.



Hypertonický NaCl

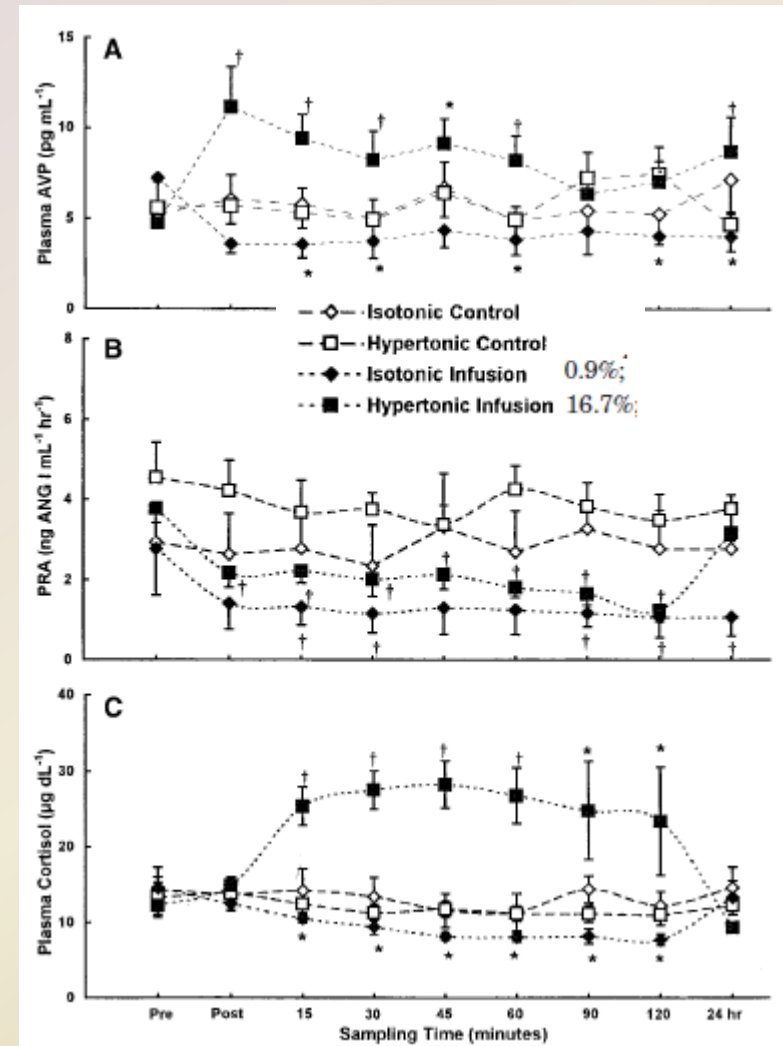
Reflexní osmotický koeficient = 1 v mozku

- Rheologický efekt

- Snížením viskozity, zvýšením CBF – pokles ICP
- Pokles ICP i bez zvýšení plasmatické natremie (redukce edému buněk endotelu a erytrocytů)
- Přímo úměrné koncentraci NaCl

Vliv NaCl na uvolnění hormonů

- **Snížení RAAS**
 - inaktivace hypernatremií a zvýšením plasmatického volumu
- **Zvýšení AVP**
 - U ischemií mozku, septických stavů, poranění a popálenin **pokles AVP**
- **Zvýšení kortisolu**



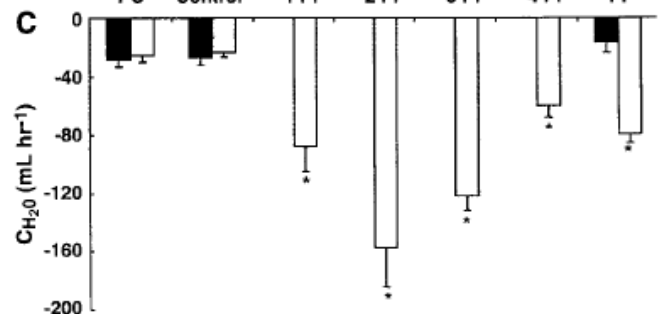
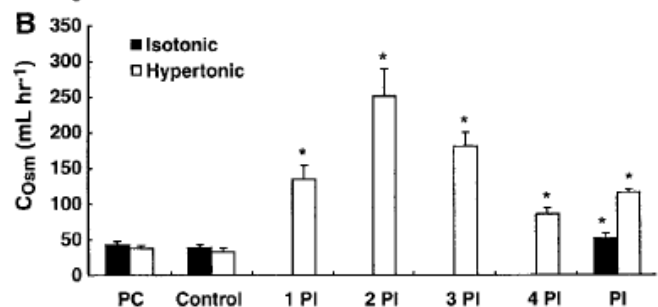
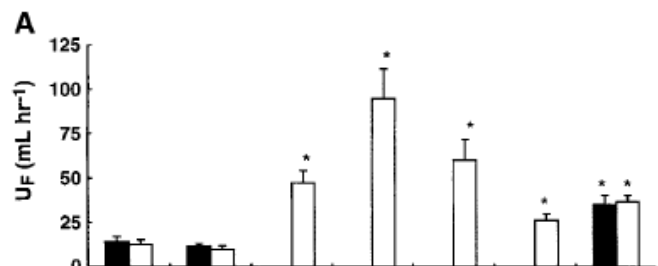
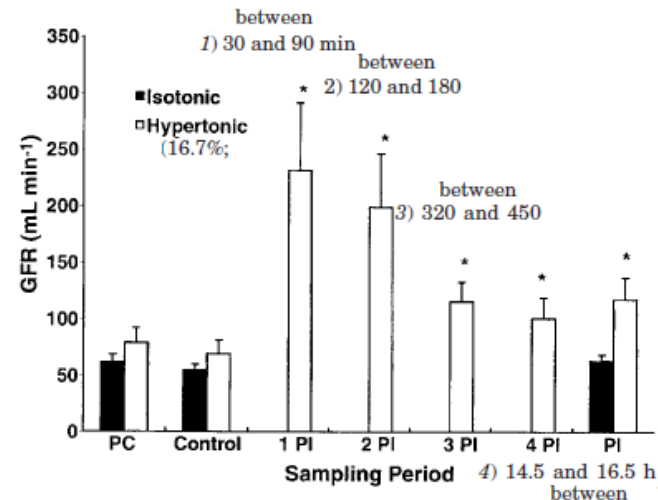
Diuretický efekt NaCl

- Natriuréza
 - Zvýšení osmolarity NaCl vede ke zvýšené filtraci Na⁺ nezávisle na ANP, ANG II a aldosteronu
 - Čím větší je koncentrace NaCl, tím větší je přímý natriuretický efekt
 - Snížení produkce moči krátkodobě
 - předpoklad zvýšeného AVP

renal and hormonal changes

isotonic saline (0.9%) hypertonic saline (16.7%)

Plasma volume	↑	↑
Plasma osmolality	=	↑
Urine flow	↑	↑
Osmotic clearance	↑	↑
Free water clearance	=	↓
Glomerular filtration rate	=	↑
Fractional excretion-Na ⁺	↑	↑
Vasopressin	↓	↑
Atrial natriuretic peptide	=	=
Plasma renin activity	↓	↓
Aldosterone	=	↑
Cortisol	↓	↑



Hemodynamický efekt NaCl

- Zvýšení MAP (expanze intravaskulárního objemu) → CPP
- Zvýšení oxygenace mozkové tkáně
- Modulace zánětu a neuroexcitace

NÚ NaCl

- Rebound edém méně než u manitolu, u koncentrací nad 7,5% NaCl
- Myelinolýza ojedinělá
- Kongestivní srdeční selhání a plicní edém
- Hyperchloremická acidóza
- Hypokalemie (udržení elektroneutality v rámci rozvoje hyperchloremické acidózy)
- Hypomagnesemie
- Špatné načasování (u ischemií lepší odložené za 6 – 24 hod)

HTS

- Snižuje AVP u SAH a ischemií s redukcí rebound edému
- Kontinuální podávání (3 dny) před bolusovým jako prevence rebound edému

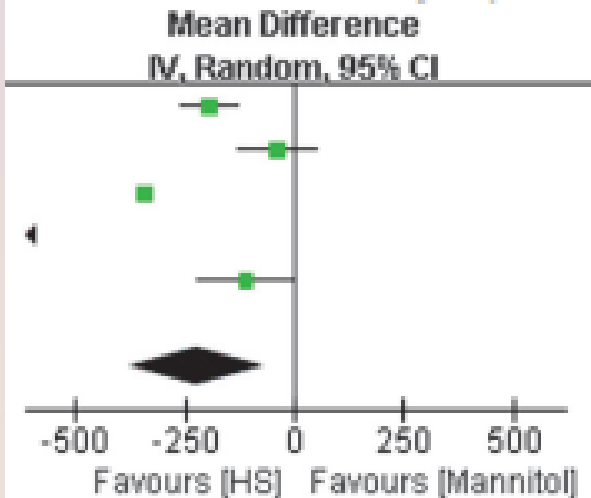
HTS versus manitol

- Signifikantní zlepšení mozkové oxygenace, zlepšení CBF a systémové hemodynamiky po 7,5% HTS (ne manitol)
- Normalizace mozkové oxygenace (NIRS) po HTS rychleji než po manitolu (dětské animální kraniotrauma)
- Hemodynamická stabilita po HTS

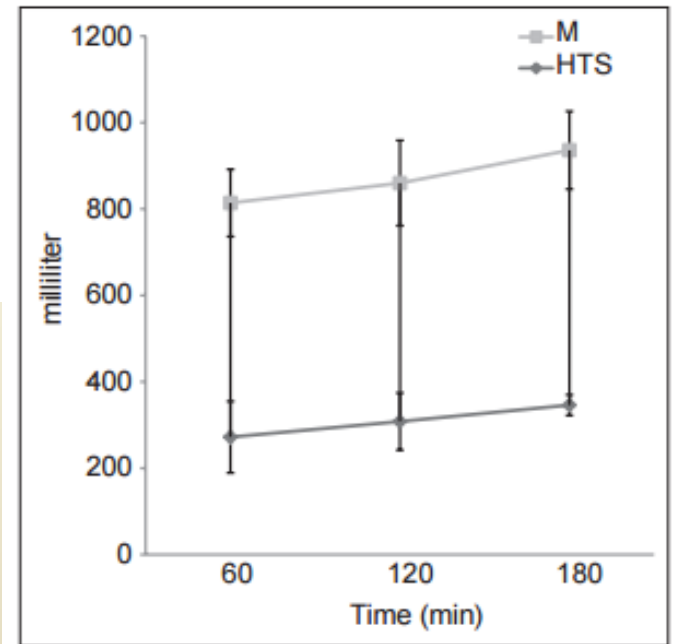
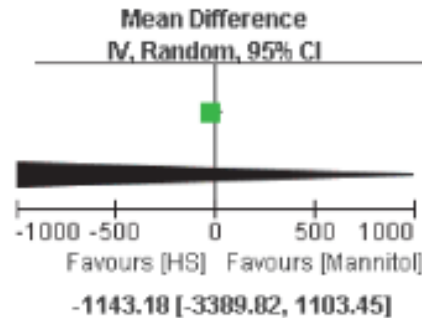
HTS versus manitol

- Méně pozitivní nebo negativní tekutinová bilance se vzestupem laktátu po manitolu (ne u HTS)

Diuretic output during neurosurgery in HS and mannitol groups.



Total volume of intravenous fluid required during neurosurgery in HS and mannitol groups.



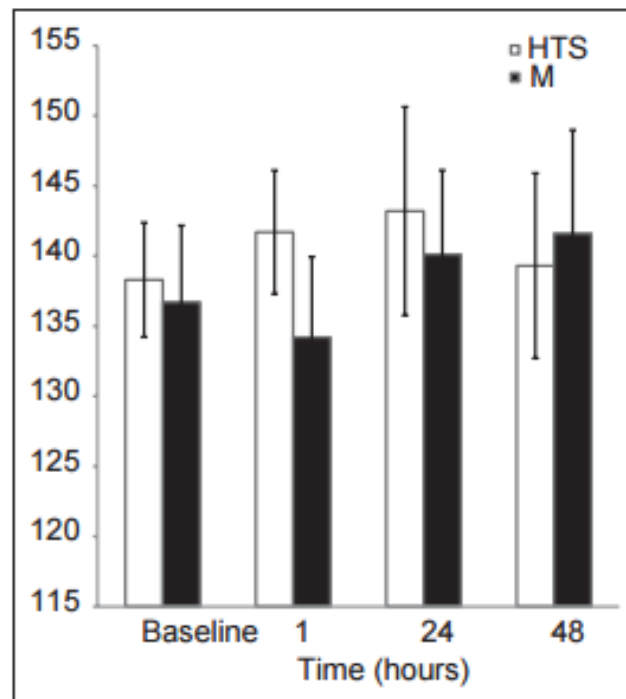
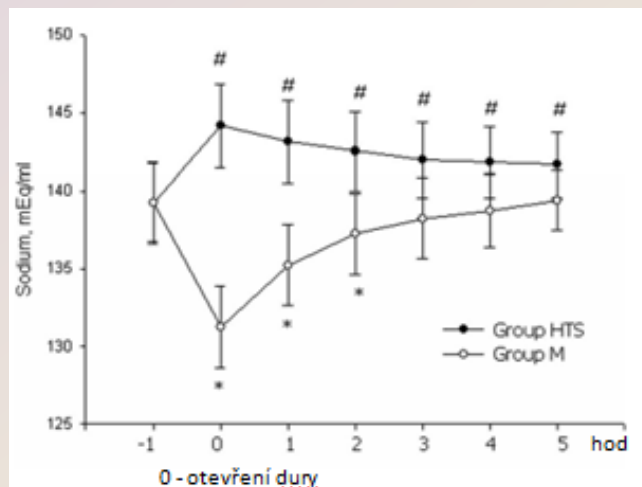
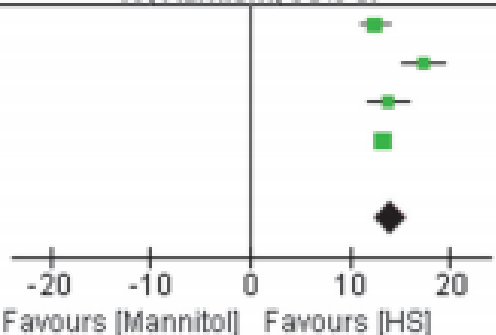
Changes in urine output over time

HTS versus manitol

- Rozdílný vliv na natremii

Maximal serum sodium
in HS and mannitol groups.
Mean Difference

IV, Random, 95% CI



Changes in sodium levels over time

Δ30 minutes after infusion

Δ120 minutes after infusion

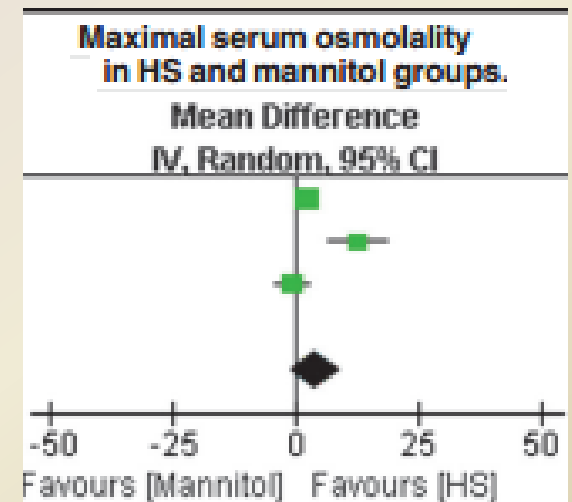
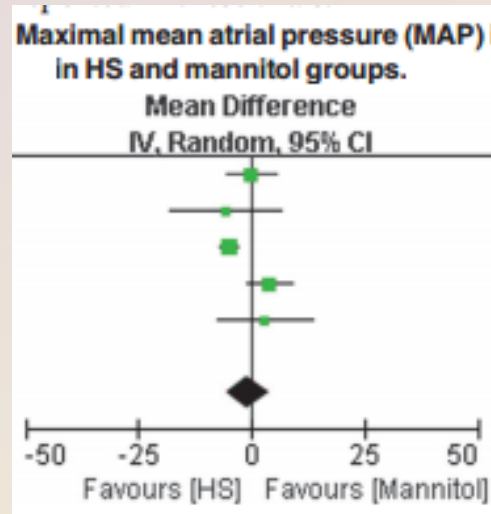
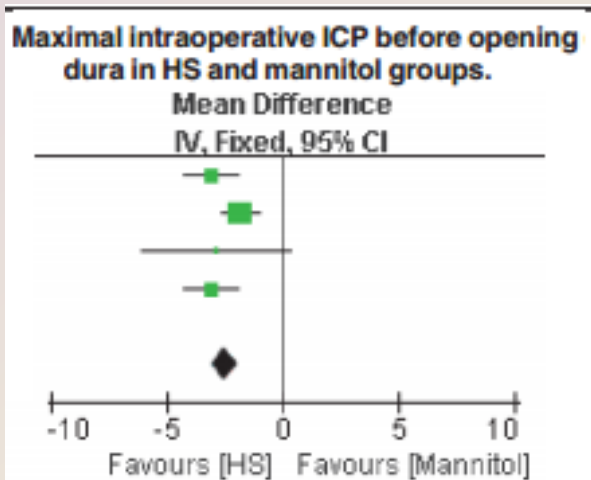
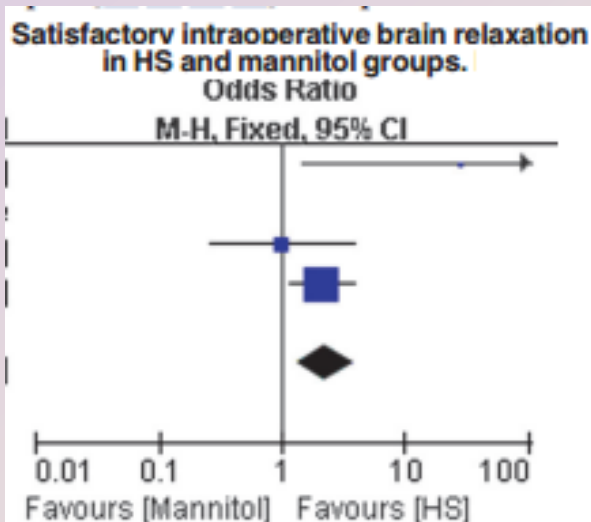
	Mannitol (20%)	SH (7.2%)	Mannitol (20%)	SH (7.2%)
Na (mEq.L ⁻¹)	6.42 ± 0.40 ↓	4.56 ± 0.69 ↑ ▲ p < 0.01	2.1 ± 0.32 ↓	3.75 ± 0.90 ↑ ● p < 0.05
K (mEq.L ⁻¹)	0.45 ± 0.08 ↑	0.16 ± 0.05 ↑ ▲	0.29 ± 0.16 ↑	0.42 ± 0.08 ↑
Cl (mEq.L ⁻¹)	3.93 ± 0.42 ↓	5.41 ± 0.96 ↑ ▲	1.31 ± 0.69 ↑	5.54 ± 1.45 ↑ ●
Diuresis (mL)	376.5 ± 62.44	127.5 ± 26.94 ▲	598.7 ± 110.2	302.7 ± 83.6 ●
Intravenous volume (mL)	516.7 ± 70.49	504.2 ± 109.8	1165 ± 122	1323 ± 192.4

HTS versus manitol Metaanalýza

Hypertonic Saline for Brain Relaxation and Intracranial Pressure in Patients Undergoing Neurosurgical Procedures: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Liujiayi Shao[‡], Fangxiao Hong[‡], Yi Zou, Xiaofang Hao, Haijun Hou, Ming Tian^{*}

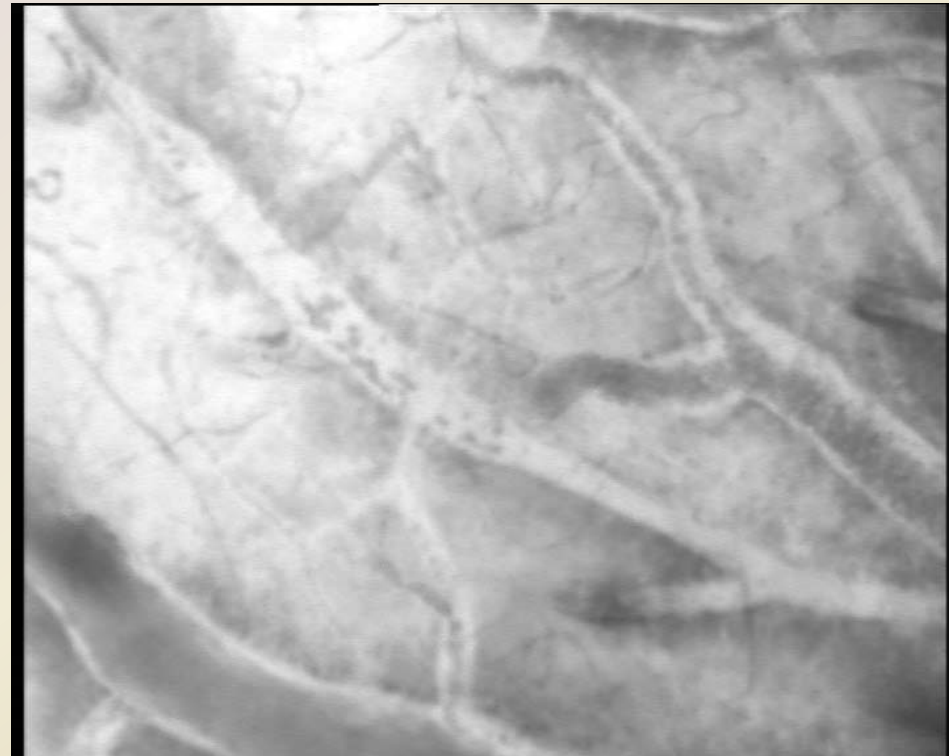
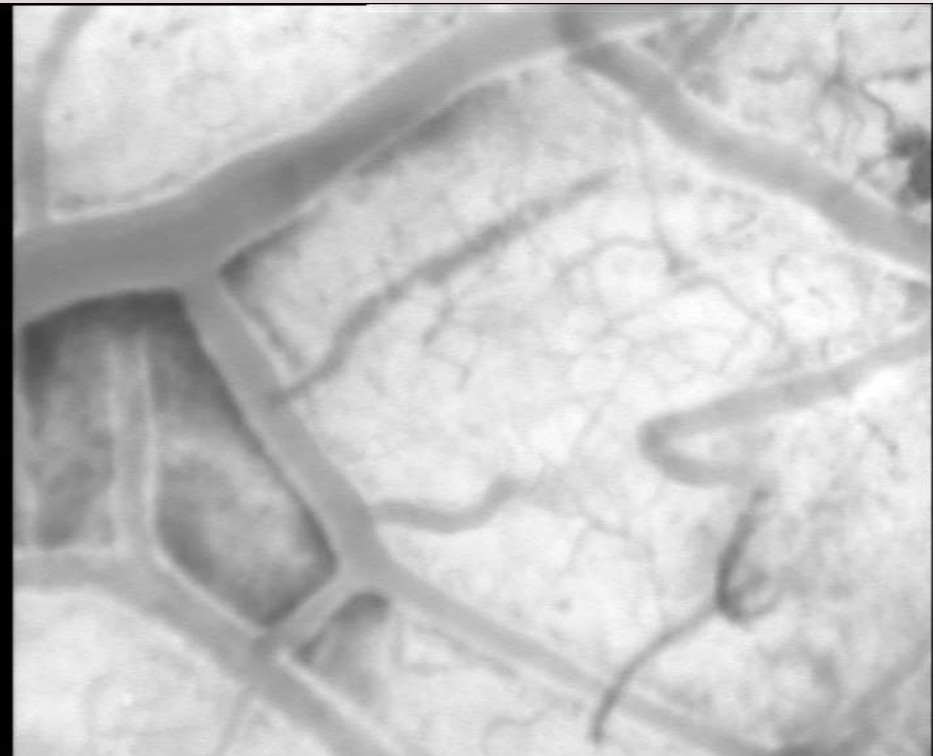
Department of Anesthesiology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100050, P.R. China



HTS versus manitol - mikrociirkulace

HTS

Manitol



Výpočet osmotické terapie HTS

1. Cílová osmolarita **300-320 mOsm/L**

2. Kalkulace osmolarity

(2 x Na) + glukóza + urea



$$300 - 10 \text{ (glykemie a urea)} \\ = 290 / 2 = 145 \text{ mmol/l Na}^+$$

3. Cílová natremie **142-150 mmol/L**

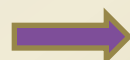
4. Výpočet množství Na⁺ v mmol/l k dosažení cílové hodnoty

– Množství potřebného Na⁺ (mmol/l) = (hmotnost- kg × 0,5 pro ženu, 0,6 pro muže) × (cílové natrium – současné natrium v mmol/L)



$$80 \text{ kg} : 2 = 40 \text{ kg} \times 145 - 138 \\ \text{mmol/l} = 7 \times 40 = 280 \text{ mmol/l}$$

– Vydělení výsledku v mmol/l koncentrací NaCl roztoku v mmol/l = množství potřebného roztoku v l



$$3\% \text{ HTS} = 513 \text{ mmol/l Na}^+ \\ (0,9\% \text{ NaCl} = 154 \text{ mmol/l Na}^+ \times 3,33 = 513 \text{ mmol } 3\% \text{ roztoku})$$

$$280 / 513 = 0,54 \text{ l } 3\% \text{ NaCl}$$

Osmoterapie up to date

* Adenokarcinom ledviny

- stp. nefrektomií vlevo v 10/2006

- metastáza do glandula submandibularis vpravo

- stp. exstirpaci v 05/2016

- PET/CT v 07/2016 v rozsahu od dutiny ústní po třísla negativní

Dopor.:

- prosím o hospitalizaci na NK t.č.,

- antiedematozní léčba, cílová hypernatrémie do 150 mmol/l., ev.

mannitol v případě akutní progresse kliniky,

- doplnit MR mozku s kontrastní látkou (vč. neuronavigace),

s výsledkem konzultace NCH a naplán.

převzetí do péče v případě solitárního procesu.

Děkuji za pozornost