

УДК 615.035.1+616.08.035

ГИПЕРОСМОЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

М.Б. ТЕМИРГАЛИЕВ, Т.Б. ТУЛЕУТАЕВ, К.М. НУРЖАН, Г.А. УРУЗБАЕВА, А.А. ПРОКАЗИЮК, А.К. КУЛЖАНОВА, Х.Ф. ЯКУПОВА

Государственный медицинский университет, г. Семей, Республика Казахстан



Темиргалиев М.Б.

Внутривенное введение гиперосмолярных препаратов является привычной терапией внутричерепной гипертензии. Однако оптимальные препараты и их методы введения до сих пор остаются предметом споров. В данной статье мы представляем систематический обзор публикаций и исследований по гиперосмолярной терапии внутричерепного давления (ВЧД) при тяжелой черепно-мозговой травме.

Ключевые слова: нейрохирургия, тяжелая черепно-мозговая травма, гиперосмолярная терапия, маннитол, внутричерепная гипертензия.

Для цитирования: Темиргалиев М.Б., Тулеутаев Т.Б., Нуржан К.М., Урузбаева Г.А., Проказюк А.А., Кулжанова А.К., Якупова Х.Ф. Гиперосмолярная терапия при лечении тяжелой черепно-мозговой травмы // Медицина (Алматы). – 2018. - №4 (190). – С. 122-127

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

АУЫР БАС-МИ ЖАРАҚАТЫНЫҢ ЕМІ КЕЗІНДЕГІ ГИПЕРОСМОЛЯРЛЫ ТЕРАПИЯ

М.Б. ТЕМИРҒАЛИЕВ, Т.Б. ТӨЛЕУТАЕВ, К.М. НҰРЖАН, Г.А. УРУЗБАЕВА, А.А. ПРОКАЗИЮК, А.К. ҚҰЛЖАНОВА, Х.Ф. ЯКУПОВА

Мемлекеттік медицина университеті, Семей қ., Қазақстан Республикасы

Бас – мишілік гипертензия кезінде гиперосмолярлы препараттарды көктамырға енгізу алғашқы терапияның бірі болып табылады. Бірақ қажетті препараттар мен оларды енгізу жолдары осы күнге дейін көптеген дау-дамайларды туындырады. Бұл мақалада ауыр бас-ми жарақаты кезіндегі бас-мишілік гипертензиясының гиперосмолярлы терапиясы жайлы зерттеудің жүйелі түрде жариялануымын ұсынамыз.

Негізгі сөздер: нейрохирургия, ауыр бас-ми жарақаты, гиперосмолярлы терапия, маннитол, бас ми ішілік қысымы.

S U M M A R Y

HYPEROSMOLAR THERAPY IN TREATMENT OF SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY

MB TEMIRGALIEV, TB TULEUTAEV, KM NURZHAN, GA URUZBAEVA, AA PROKAZYUK, AK KULZHANOVA, HF YAKUPOVA

State medical university, Semey c., Republic of Kazakhstan

Intravenous infusion of hyperosmolar agents is the common therapy for intracranial hypertension. However the optimal agents and their methods of use are still the object of the argues. In this article we are representing systematic review of publications and researches on hyperosmolar therapy of intracranial pressure (ICP) at severe traumatic brain injury.

Keywords: neurosurgery, severe traumatic brain injury, hyperosmolar therapy, mannitol, intracranial hypertension.

For reference: Temirgaliev MB, Tuleutaev TB, Nurzhan KM, Uruzbaeva GA, Prokazyuk AA, Kulzhanova AK, Yakupova HF. Hyperosmolar therapy in treatment of severe traumatic brain injury. *Meditsina (Almaty)* = *Medicine (Almaty)*. 2018;4(190):122-127 (In Russ.)

Контакты: Темиргалиев Марат Болаткалиевич, ассистент кафедры интернатуры по хирургии, курс анестезиологии и реаниматологии, ГМУ г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103, индекс 071400.
E-mail: m_temirgaliev@list.ru

Contacts: Marat Bolatkalievich Temirgaliev, Assistant of Chair of Internship in Surgery, Course of Anesthesiology and Resuscitation, State Medical University of Semey c., Abay Kunanbayev str., 103, index 071400.
E-mail: m_temirgaliev@list.ru

Поступила: 01.03.2018

В начале XX века давняя теория о постоянном объеме головного мозга [1, 2, 3] была успешно опровергнута фундаментальной работой Weed L. и McKibben P.S. [4]. В опыте были продемонстрированы резкие изменения объема головного мозга в результате внутривенного введения гипертонических или гипотонических солевых растворов. С того времени внутривенное введение гипер-

осмолярных препаратов стало одним из ключевых методов в лечении внутричерепной гипертензии и грыжевых синдромов. Однако оптимальные препараты, их оптимальные дозировки, методы введения и точные механизмы действия остаются неясными и продолжают исследоваться.

Цель работы заключается в проведении систематического анализа публикаций по данной теме, сравнение

эффектов, исходов, смертности и числа дней пребывания в отделении интенсивной терапии при использовании гиперосмолярной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведен систематический обзор публикаций, направленных на терапию ВЧД. Поиск осуществлялся в Cochrane Library, PubMed по ключевым словам для данной темы. Так же были применены дополнительные фильтры. Критериями включения являлись: люди взрослые; черепно-мозговая травма; ШКГ от 3 до 8; N>25; гиперосмолярная терапия; маннитол; гипертонический солевой раствор; исход терапии. Все подходящие публикации рассмотрены относительно Класса доказательности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в качестве гиперосмолярных агентов чаще всего используют маннитол и 2-3% гипертонический солевой раствор (ГСР). Они обладают сходными механизмами в снижении повышенного ВЧД путем создания осмотического градиента через гематоэнцефалический барьер, что приводит к сдвигу жидкости из межклеточного пространства в микроциркуляцию [5, 6, 7]. Немедленное снижение ВЧД, вероятно, связано с увеличением сердечного выброса и улучшением ламинарного кровотока в капиллярах путем воздействия на реологию эритроцитов, дегидратацию эндотелиальных клеток и снижение вязкости крови. Этот процесс занимает несколько минут и длится до нескольких часов [8, 9, 10].

ГСР и маннитол были использованы в нескольких наблюдениях и нерандомизированных исследованиях с целью снижения ВЧД и улучшения физиологии мозгового кровообращения. В проспективном исследовании Härtl et al. [11] показано, что 7,5% ГСР снижал ВЧД и повышал церебральное перфузионное давление (ЦПД) у пациентов с тяжелой ЧМТ. Несколько других исследований также продемонстрировали, что ГСР снижает ВЧД, когда он используется в качестве агента первой линии или у пациентов с ВЧД, резистентным к маннитолу с дополнительным увеличением ЦПД и оксигенации мозга. ГСР оказывает более выраженное и более продолжительное действие на повышенное ВЧД, чем маннитол, и не вызывает “рикошета” ВЧД [12, 13, 14, 15]. Это приводит к быстрому и устойчивому снижению повышенного уровня ВЧД, резистентного к другим методам лечения [16, 17]. Единичные дозы 23,4% ГСР могут уменьшать транстенториальную грыжу и улучшать мозговой кровоток, ЦПД и оксигенацию мозга [18]. Маннитол также увеличивает ЦПД и мозговой кровоток, уменьшает ВЧД, но в меньшей степени, и эти эффекты не связаны с увеличением оксигенации головного мозга [19, 20].

Конкретные обстоятельства могут побуждать к выбору того или иного агента. ГСР и маннитол могут вызвать различные неблагоприятные эффекты, ГСР может привести к перегрузке объемом, сердечной и/или почечной недостаточности, когда уровень натрия в сыворотке заметно повышен. Так же применение ГСР может быть опасным у пациентов с гипонатриемией [21]. Аналогичным образом маннитол может вызывать почечную недостаточность в результате осадения в канальцах [22, 23, 24]. Хотя маннитол можно

использовать в качестве препарата интенсивной терапии, его мочегонный эффект нежелателен у пациентов с гипотензией, поэтому необходимо обратить внимание на восполнение внутрисосудистой жидкости [25, 26, 27]. ГСР и маннитол также имеют противовоспалительные эффекты [11, 28].

Включенное в работу ретроспективное исследование Класса 2 было проведено с использованием базы данных от «Brain Trauma Foundation TBI-trac®», собранной из 22 травматологических центров, расположенных в штате Нью-Йорк, США. Одно исследование Класса 3 проводилось в двух университетских больницах во Франции и Израиле [23], а другое в одном центре во Франции [24].

Mangat et al. у 24 пациентов, которые получали ГСР, сравниваемые с 48 пациентами, получавшими маннитол. В исследовании не рассматривались конкретные методы лечения. Общее количество пациентов в данном исследовании было небольшим. Однако, по сравнению с другими исследованиями, это самая большая группа пациентов, изученных до сих пор, где сравнивается эффект ГСР и маннитола на изменение ВЧД после тяжелой ЧМТ. Выбранные субъекты на протяжении всего лечения получали только один гиперосмотический агент, а все пациенты, кроме одного в группе ГСР, получали 3% NaCl. Гиперосмолярная терапия была титрована по контролю ВЧД, а осмолярные или объемные соображения не использовались для дозирования.

Анализ групп проходил относительно шкалы ком Глазго (ШКГ), гипотонии и реактивности зрачков. Общие результаты заключаются в том, что ГСР может быть более эффективным, чем маннитол, при снижении внутричерепного давления, однако отсутствует разница в смертности за короткий период. Кумулятивные осмотические дозы ГСР и маннитола были вычислены и сравнены в обеих группах – медианные кумулятивные дозы статистически не отличались между двумя группами [29, 30]. ГСР и маннитол оказывают противоположное влияние на объемный волемический статус; ГСР вызывает увеличение объема, а маннитол вызывает диурез. Таким образом, эквиволярные дозы могут не иметь эквивалентных эффектов при снижении ВЧД, поскольку ГСР увеличивает кумулятивное снижение ВЧД со средней кумулятивной дозой, аналогичной сумме маннитола [22].

При сравнении методов дозирования (болус против непрерывной инфузии) было показано, что у педиатрических больных использование непрерывной инфузии ГСР снижает ВЧД [31, 32]. У взрослых была исследована терапия ВЧД с использованием болуса [33]. Таким образом, для взрослых выводы могут быть применены только для использования болусной терапии ГСР [22, 34].

При применении гиперосмолярных растворов смертность через 2 недели существенно не различается. Нахождение в отделении интенсивной терапии (ОИТ) короче для группы ГСР [35], но разница не значительная в сравнении 2:1. Число дней мониторинга внутричерепного давления (ВЧД) не различается между группами, однако смертность в группе без мониторинга значительно выше в первые сутки после травмы [36, 37]. Кумулятивная нагрузка ВЧД, определяемая как количество дней с подъемом ВЧД > 25 мм рт.ст. в процентах от общего количества наблюдаемых дней, была значительно ниже в группе ГСР (15,2±19,9% против 36,5±30,9%, p=0,003, ГСР против маннитола). Ежедневная

загрузка ВЧД (часы/день при ВЧД > 25 мм рт.ст.) также была значительно ниже в группе ГСР ($0,3 \pm 0,6$ против $1,3 \pm 1,3$ часа/день, $p=0,001$, ГСР против маннитола) [21].

Одно новое небольшое РКИ Класса 3 сравнивало ГСР с маннитолом [23]. В этом исследовании не было выявлено каких-либо существенных различий ни в среднем времени повышенного ВЧД, ни в шкале исходов Глазго (ШИГ) через 6 месяцев. Второе небольшое РКИ Класса 3 сравнивало лактат натрия с маннитолом – ВЧД было значительно ниже у пациентов, получавших лактат натрия [24].

Нами использованы результаты анализа трех исследований Класса 3 из 3-го издания Guidelines for Management of Severe TBI, в которых проводилось сравнение ГСР с физиологическим раствором [34], ГСР с лактатом Рингера [38] и маннитол с барбитуратами [39]. Ни одно исследование не предоставило достаточных доказательств для выведения каких-либо рекомендаций.

ВЫВОДЫ

Результаты приведенных исследований показывают, что гиперосмолярная терапия с применением ГСР может иметь преимущества перед маннитолом, но необходимы дополнительные исследования, чтобы подтвердить это и сравнить краткосрочные и долгосрочные клинические исходы, включая смертность и неврологическую функцию. Наблюдалась

тенденция к более низкой 2-недельной смертности в группе ГСР [40], хотя эта тенденция не была статистически значимой. По сравнению с маннитолом, болюсная терапия ГСР обеспечивала значительно большее снижение кумулятивного буфера колебаний ВЧД, измеряемого как процент дней внутричерепной гипертензии. Использование ГСР также было связано со значительным снижением ежедневного уровня повышения ВЧД и меньшим количеством дней ОИТ. 2-недельные показатели смертности не были статистически различны в двух группах. Сокращение числа дней ОИТ вместе с меньшими требованиями к администрированию свидетельствует о том, что ГСР может быть предпочтительным агентом при гиперосмолярной терапии.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Monro A. Observations on the Structure and Function of the Nervous System – Gale ECCO, Print Editions, Edinburgh, 2010. – 240 p.
- 2 Kellie G. Appearances observed in the dissection of two individuals; death from cold and congestion of the brain // *Trans Med Chir Sci Edinburgh*. – 1824. – Vol. 1. – P. 84-169
- 3 Sakuta M. One hundred books which built up neurology (29)-John Abercrombie "Pathological and practical researches on diseases of the brain and spinal cord" (1828) // *Brain Nerve*. – 2009. – Vol. 61(5). – P. 618-619. Japanese. PubMed PMID: 19514525.
- 4 Weed L., McKibben P.S. Experimental alteration of brain bulk // *Am J Physiol*. – 1919. – Vol. 48. – P. 531-558
- 5 Berger S., Schürer L., Härtl R. et al. Reduction of post-traumatic intracranial hypertension by hypertonic/hyperoncotic saline/dextran and hypertonic mannitol // *Neurosurgery*. – 1995. – Vol. 37. – P. 98–108. PMID: 8587698. DOI: 10.1227/00006123-199507000-00015
- 6 Nath F., Galbraith S. The effect of mannitol on cerebral white matter water content // *J Neurosurg*. – 1986. – Vol. 65. – P. 41–43. PMID: 3086519. DOI: 10.3171/jns.1986.65.1.0041
- 7 Wisner D.H., Schuster L., Quinn C. Hypertonic saline resuscitation of head injury: effects on cerebral water content // *J Trauma* – 1990. – Vol. 30. – P. 75–78, 1990. PMID: 2296070. DOI: 10.1097/00005373-199001000-00011
- 8 Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. II. Hyperosmolar therapy // *J Neurotrauma*. – 2007. – Vol. 24. – Suppl. 1. – P. 14-20. PMID: 17511539. DOI: 10.1089/neu.2007.9994
- 9 Muizelaar J.P., Wei E.P., Kontos H.A., Becker D.P. Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes // *J Neurosurg*. – 1983. – Vol. 59(5). – P. 822-828. PMID: 6413661. DOI: 10.3171/jns.1983.59.5.0822

REFERENCES

- 1 Monro A. Observations on the Structure and Function of the Nervous System Gale ECCO, Print Editions, Edinburgh; 2010. P. 240
- 2 Kellie G. Appearances observed in the dissection of two individuals; death from cold and congestion of the brain. *Trans Med Chir Sci Edinburgh*. 1824;1:84-169
- 3 Sakuta M. One hundred books which built up neurology (29)-John Abercrombie "Pathological and practical researches on diseases of the brain and spinal cord" (1828). *Brain Nerve*. 2009;61(5):618-9. Japanese. PubMed PMID: 19514525.
- 4 Weed L, McKibben PS. Experimental alteration of brain bulk. *Am J Physiol*. 1919;48:531-58
- 5 Berger S, Schürer L, Härtl R, et al. Reduction of post-traumatic intracranial hypertension by hypertonic/hyperoncotic saline/dextran and hypertonic mannitol. *Neurosurgery*. 1995;37:98–108. PMID: 8587698. DOI: 10.1227/00006123-199507000-00015
- 6 Nath F, Galbraith S. The effect of mannitol on cerebral white matter water content. *J Neurosurg*. 1986;65:41–3. PMID: 3086519. DOI: 10.3171/jns.1986.65.1.0041
- 7 Wisner DH, Schuster L, Quinn C. Hypertonic saline resuscitation of head injury: effects on cerebral water content. *J Trauma*. 1990;30:75–8. PMID: 2296070. DOI: 10.1097/00005373-199001000-00011
- 8 Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. II. Hyperosmolar therapy. *J Neurotrauma*. 2007;24(1):4-20. PMID: 17511539. DOI: 10.1089/neu.2007.9994
- 9 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(5):822-8. PMID: 6413661. DOI: 10.3171/jns.1983.59.5.0822
- 10 Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA, Becker DP. Cerebral

10 Muizelaar J.P., Wei E.P., Kontos H.A., Becker D.P. Cerebral blood flow is regulated by changes in blood pressure and in blood viscosity alike // *Stroke*. – 1986. – Vol. 17(1). – P. 44-48. PMID: 3080824. DOI: 10.1161/01.STR.17.1.44

11 Härtl R., Ghajar J., Hochleuthner H. et al. Hypertonic/hyperoncotic saline reliably reduces ICP in severely headinjured patients with intracranial hypertension // *Acta Neurochir Suppl.* – 1997. – Vol. 70. – P. 126–129. PMID: 9416299. DOI: 10.1007/978-3-7091-6837-0_39

12 Horn P., Münch E., Vajkoczy P. et al. Hypertonic saline solution for control of elevated intracranial pressure in patients with exhausted response to mannitol and barbiturates // *Neurol Res.* – 1999. – Vol. 21. – P. 758–764. PMID: 10596385. DOI: 10.1080/01616412.1999.11741010

13 Oddo M., Levine J.M., Frangos S. et al. Effect of mannitol and hypertonic saline on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury and refractory intracranial hypertension // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2009. – Vol. 80(8). – P. 916-920. Epub 2009 Mar 16. PubMed PMID: 19293171. DOI: 10.1136/jnnp.2008.156596.

14 Kerwin A.J., Schinco M.A., Tepas J.J. III. et al. The use of 23.4% hypertonic saline for the management of elevated intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury: a pilot study // *J Trauma*. – 2009. – Vol. 67. – P. 277–282. PMID: 19667879. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181acc726

15 Ware M.L., Nemani V.M., Meeker M. et al. Effects of 23.4% sodium chloride solution in reducing intracranial pressure in patients with traumatic brain injury: a preliminary study // *Neurosurgery*. – 2005. – Vol. 57. – P. 727–73. PMID: 16239885. DOI: 10.1093/neurosurgery/57.4.727

16 Cottenceau V., Masson F., Mahamid E. et al. Comparison of effects of equiosmolar doses of mannitol and hypertonic saline on cerebral blood flow and metabolism in traumatic brain injury // *J Neurotrauma*. – 2011. – Vol. 28. – P. 2003–2012. PMID: 21787184. DOI: 10.1089/neu.2011.1929

17 Eskandari R., Filtz M.R., Davis G.E., Hoesch R.E. Effective treatment of refractory intracranial hypertension after traumatic brain injury with repeated boluses of 14.6% hypertonic saline // *Clinical article. J Neurosurg.* – 2013. – Vol. 119. – P. 338–346. PMID: 23706055. DOI: 10.3171/2013.4.JNS121541

18 Koenig M.A., Bryan M., Lewin J.L. III. et al. Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline // *Neurology*. – 2008. – Vol. 70. – P. 1023–1029. PMID: 18272864. DOI: 10.1212/01.wnl.0000304042.05557.60

19 Rockswold G.L., Solid C.A., Paredes-Andrade E. et al. Hypertonic saline and its effect on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and brain tissue oxygen // *Neurosurgery*. – 2009. – Vol. 65. – P. 1035–1042. DOI: 10.1227/01.NEU.0000359533.16214.04

20 Schatzmann C., Heissler H.E., König K. et al. Treatment of elevated intracranial pressure by infusions of 10% saline in severely head injured patients // *Acta Neurochir Suppl.* – 1998. – Vol. 71. – P. 31–33. PMID: 9779135. DOI: 10.1007/978-3-7091-6475-4_9

21 Carney N., Totten A.M., O'Reilly C. et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition // *Neurosurgery*. – 2017. – Vol. 80(1). – P. 6-15. PubMed PMID: 27654000. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001432.

22 Mangat H.S., Chiu Y.L., Gerber L.M. et al. Hypertonic saline reduces cumulative and daily intracranial pressure burdens after severe traumatic brain injury // *J Neurosurg.* – 2015. – Vol. 122(1). – P. 202-210. Erratum in: *J Neurosurg.* 2016 Jan;124(1):277. PubMed PMID: 25380107. DOI: 10.3171/2014.10.JNS132545.

blood flow is regulated by changes in blood pressure and in blood viscosity alike. *Stroke*. 1986;17(1):44-8. PMID: 3080824. DOI: 10.1161/01.STR.17.1.44

11 Härtl R, Ghajar J, Hochleuthner H, et al. Hypertonic/hyperoncotic saline reliably reduces ICP in severely headinjured patients with intracranial hypertension. *Acta Neurochir Suppl.* 1997;70:126–9. PMID: 9416299. DOI: 10.1007/978-3-7091-6837-0_39

12 Horn P, Münch E, Vajkoczy P, et al. Hypertonic saline solution for control of elevated intracranial pressure in patients with exhausted response to mannitol and barbiturates. *Neurol Res.* 1999;21:758–64. PMID: 10596385. DOI: 10.1080/01616412.1999.11741010

13 Oddo M, Levine JM, Frangos S, et al. Effect of mannitol and hypertonic saline on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury and refractory intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(8):916-20. Epub 2009 Mar 16. PubMed PMID: 19293171. DOI: 10.1136/jnnp.2008.156596.

14 Kerwin AJ, Schinco MA, Tepas JJ III, et al. The use of 23.4% hypertonic saline for the management of elevated intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury: a pilot study. *J Trauma.* 2009;67:277–82. PMID: 19667879. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181acc726

15 Ware ML, Nemani VM, Meeker M, et al. Effects of 23.4% sodium chloride solution in reducing intracranial pressure in patients with traumatic brain injury: a preliminary study. *Neurosurgery.* 2005;57:727–73. PMID: 16239885. DOI: 10.1093/neurosurgery/57.4.727

16 Cottenceau V, Masson F, Mahamid E, et al. Comparison of effects of equiosmolar doses of mannitol and hypertonic saline on cerebral blood flow and metabolism in traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2011;28:2003–12. PMID: 21787184. DOI: 10.1089/neu.2011.1929

17 Eskandari R, Filtz MR, Davis GE, Hoesch RE. Effective treatment of refractory intracranial hypertension after traumatic brain injury with repeated boluses of 14.6% hypertonic saline. *Clinical article. J Neurosurg.* 2013;119:338–46. PMID: 23706055. DOI: 10.3171/2013.4.JNS121541

18 Koenig MA, Bryan M, Lewin JL III, et al. Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. *Neurology.* 2008;70:1023–9. PMID: 18272864. DOI: 10.1212/01.wnl.0000304042.05557.60

19 Rockswold GL, Solid CA, Paredes-Andrade E, et al. Hypertonic saline and its effect on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and brain tissue oxygen. *Neurosurgery.* 2009;65:1035–42. DOI: 10.1227/01.NEU.0000359533.16214.04

20 Schatzmann C, Heissler HE, König K, et al. Treatment of elevated intracranial pressure by infusions of 10% saline in severely head injured patients. *Acta Neurochir Suppl.* 1998;71:31–3. PMID: 9779135. DOI: 10.1007/978-3-7091-6475-4_9

21 Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery.* 2017;80(1):6-15. PubMed PMID: 27654000. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001432.

22 Mangat HS, Chiu YL, Gerber LM, et al. Hypertonic saline reduces cumulative and daily intracranial pressure burdens after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2015;122(1):202-210. Erratum in: *J Neurosurg.* 2016 Jan;124(1):277. PubMed PMID: 25380107. DOI: 10.3171/2014.10.JNS132545.

23 Cottenceau V, Masson F, Mahamid E, et al. Comparison of effects of equiosmolar doses of mannitol and hypertonic saline on cerebral blood flow and metabolism in traumatic brain injury.

- 23 Cottenceau V, Masson F, Mahamid E. et al. Comparison of effects of equiosmolar doses of mannitol and hypertonic saline on cerebral blood flow and metabolism in traumatic brain injury // *J Neurotrauma*. – 2011. – Vol. 28(10). – P. 2003-2012. PMID: 21787184. DOI: 10.1089/neu.2011.1929
- 24 Ichai C., Armando G., Orban J.C. et al. Sodium lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients // *Intensive Care Med*. – 2009. – Vol. 35(3). – P. 471-479. PMID: 18807008. PMID: 18807008 DOI: 10.1007/s00134-008-1283-5
- 25 The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Use of mannitol // *J Neurotrauma*. – 2000. – Vol. 17(6-7). – P. 521-525. PMID: 10937895. DOI: 10.1089/neu.2000.17.521
- 26 Battison C., Andrews P.J., Graham C., Petty T. Randomized, controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury // *Crit Care Med*. – 2005. – Vol. 33. – P. 196–202. PMID: 15644669. DOI: 10.1097/01.CCM.0000150269.65485.A6
- 27 Francony G., Fauvage B., Falcon D. et al. Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure // *Crit Care Med*. – 2008. – Vol. 36. – P. 795–800. PMID: 18209674. DOI: 10.1097/CCM.0B013E3181643B41
- 28 Marks J.A., Li S., Gong W., Sanati P., Eisenstadt R., Sims C. et al. Similar effects of hypertonic saline and mannitol on the inflammation of the blood-brain barrier microcirculation after brain injury in a mouse model // *J Trauma Acute Care Surg*. – 2012. – Vol. 73. – P. 351–357. PMID: 22846939. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182592f76
- 29 Kahraman S., Dutton R.P., Hu P. et al. Automated measurement of “pressure times time dose” of intracranial hypertension best predicts outcome after severe traumatic brain injury // *J Trauma*. – 2010. – Vol. 69. – P. 110–118. PMID: 20038855. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181c99853
- 30 Sheth K.N., Stein D.M., Aarabi B. et al. Intracranial pressure dose and outcome in traumatic brain injury // *Neurocrit Care*. – 2013. – Vol. 18. – P. 26–32. PMID: 23055087. DOI: 10.1007/s12028-012-9780-3
- 31 Khanna S., Davis D., Peterson B. et al. Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury // *Crit Care Med*. – 2000. – Vol. 28. – P. 1144–1151. PMID: 10809296. DOI: 10.1097/00003246-200004000-00038
- 32 Peterson B., Khanna S., Fisher B., Marshall L. Prolonged hypernatremia controls elevated intracranial pressure in headinjured pediatric patients // *Crit Care Med*. – 2000. – Vol. 28. – P. 1136–1143. PMID: 10809295. DOI: 10.1097/00003246-200004000-00037
- 33 Froelich M., Ni Q., Wess C. et al. Continuous hypertonic saline therapy and the occurrence of complications in neurocritically ill patients // *Crit Care Med*. – 2009. – Vol. 37. – P. 1433–1441. PMID: 19242317. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819c1933
- 34 Qureshi A., Suarez J., Castro A., Bhardwaj A. Use of hypertonic saline/actate infusion in treatment of cerebral edema in patients with head trauma: experience at a single center // *J Trauma*. – 1999. – Vol. 47(4). – P. 659–665. PMID: 10528599. DOI: 10.1097/00005373-199910000-00009
- 35 Rusnak M., Janciak I., Majdan M. et al. Severe traumatic brain injury in Austria VI: effects of guideline-based management // *Wien Klin Wochenschr*. – 2007. – Vol. 119. – P. 64–71. PMID: 17318752. DOI: 10.1007/s00508-006-0765-0
- J Neurotrauma*. 2011;28(10):2003-12. PMID: 21787184. DOI: 10.1089/neu.2011.1929
- 24 Ichai C, Armando G, Orban JC, et al. Sodium lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Intensive Care Med*. 2009;35(3):471-9. PMID: 18807008. PMID: 18807008 DOI: 10.1007/s00134-008-1283-5
- 25 The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Use of mannitol. *J Neurotrauma*. 2000;17(6-7):521-5. PMID: 10937895. DOI: 10.1089/neu.2000.17.521
- 26 Battison C, Andrews PJ, Graham C, Petty T. Randomized, controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. *Crit Care Med*. 2005;33:196–202. PMID: 15644669. DOI: 10.1097/01.CCM.0000150269.65485.A6
- 27 Francony G, Fauvage B, Falcon D, et al. Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure. *Crit Care Med*. 2008;36:795–800. PMID: 18209674. DOI: 10.1097/CCM.0B013E3181643B41
- 28 Marks JA, Li S, Gong W, Sanati P, Eisenstadt R, Sims C, et al. Similar effects of hypertonic saline and mannitol on the inflammation of the blood-brain barrier microcirculation after brain injury in a mouse model. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73:351–7. PMID: 22846939. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182592f76
- 29 Kahraman S, Dutton RP, Hu P, et al. Automated measurement of “pressure times time dose” of intracranial hypertension best predicts outcome after severe traumatic brain injury. *J Trauma*. 2010;69:110–8. PMID: 20038855. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181c99853
- 30 Sheth KN, Stein DM, Aarabi B, et al. Intracranial pressure dose and outcome in traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2013;18:26–32. PMID: 23055087. DOI: 10.1007/s12028-012-9780-3
- 31 Khanna S, Davis D, Peterson B, et al. Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2000;28:1144–51. PMID: 10809296. DOI: 10.1097/00003246-200004000-00038
- 32 Peterson B, Khanna S, Fisher B, Marshall L. Prolonged hypernatremia controls elevated intracranial pressure in headinjured pediatric patients. *Crit Care Med*. 2000;28:1136–43. PMID: 10809295. DOI: 10.1097/00003246-200004000-00037
- 33 Froelich M, Ni Q, Wess C, et al. Continuous hypertonic saline therapy and the occurrence of complications in neurocritically ill patients. *Crit Care Med*. 2009;37:1433–41. PMID: 19242317. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819c1933
- 34 Qureshi A, Suarez J, Castro A, Bhardwaj A. Use of hypertonic saline/actate infusion in treatment of cerebral edema in patients with head trauma: experience at a single center. *J Trauma*. 1999;47(4):659-65. PMID: 10528599. DOI: 10.1097/00005373-199910000-00009
- 35 Rusnak M, Janciak I, Majdan M, et al. Severe traumatic brain injury in Austria VI: effects of guideline-based management. *J Neurosurg*. 2012;117:729–34. PMID: 22900846. DOI: 10.3171/2012.7.JNS111816
- 37 Farahvar A, Gerber LM, Chiu YL, et al. Response to

36 Farahvar A., Gerber L.M., Chiu Y.L. et al. Increased mortality in patients with severe traumatic brain injury treated without intracranial pressure monitoring. Clinical article // *J Neurosurg.* – 2012. – Vol. 117. – P. 729–734. PMID: 22900846. DOI: 10.3171/2012.7.JNS111816

37 Farahvar A., Gerber L.M., Chiu Y.L. et al. Response to intracranial hypertension treatment as a predictor of death in patients with severe traumatic brain injury // Clinical article. *J Neurosurg.* – 2011. – Vol. 114. – P. 1471–1478. (Erratum in *J Neurosurg* 115:191, 2011) PMID: 21214327. DOI: 10.3171/2010.11.JNS101116

38 Shackford S.R., Bourguignon P.R., Wald S.L., Rogers F.B., Osler T.M., Clark D.E. Hypertonic saline resuscitation of patients with head injury: a prospective, randomized clinical trial. - *J Trauma.* – 1998. – Vol. 44(1). – P. 50-58. PMID: 9464749. DOI: 10.1097/00005373-199801000-00004

39 Schwartz M.L., Tator C.H., Rowed D.W., Reid S.R., Meguro K., Andrews D.F. The University of Toronto head injury treatment study: a prospective, randomized comparison of pentobarbital and mannitol // *Can J Neurol Sci.* – 1984. – Vol. 11(4). – P. 434-440. PMID: 6440704. DOI: 10.1017/S0317167100045960

40 Gerber L.M., Chiu Y.L., Carney N. et al. Marked reduction in mortality in patients with severe traumatic brain injury. Clinical article // *J Neurosurg.* – 2013. – Vol. 119. – P. 1583–1590. PMID: 24098983. DOI: 10.3171/2013.8.JNS13276

intracranial hypertension treatment as a predictor of death in patients with severe traumatic brain injury. Clinical article. *J Neurosurg.* 2011;114:1471–8. (Erratum in *J Neurosurg* 115:191, 2011) PMID: 21214327. DOI: 10.3171/2010.11.JNS101116

38 Shackford SR, Bourguignon PR, Wald SL, Rogers FB, Osler TM, Clark DE. Hypertonic saline resuscitation of patients with head injury: a prospective, randomized clinical trial. *J Trauma.* 1998;44(1):50-8. PMID: 9464749. DOI: 10.1097/00005373-199801000-00004

39 Schwartz ML, Tator CH, Rowed DW, Reid SR, Meguro K, Andrews DF. The University of Toronto head injury treatment study: a prospective, randomized comparison of pentobarbital and mannitol. *Can J Neurol Sci.* 1984;11(4):434-40. PMID: 6440704. DOI: 10.1017/S0317167100045960

40 Gerber LM, Chiu YL, Carney N, et al. Marked reduction in mortality in patients with severe traumatic brain injury. Clinical article. *J Neurosurg.* 2013;119:1583–90. PMID: 24098983. DOI: 10.3171/2013.8.JNS13276