

A mannitol használata a stroke kezelésében

Szöcs Ildikó¹, Kinda Krisztina¹, Orbán-Kis Károly², Bajkó Zoltán¹, Szász József Attila³, Szatmári Szabolcs³

¹Maros Megyei Sürgősségi Kórház, 2. sz. Ideggyógyászati Klinika,
Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, ²Élettani Tanszék, ³Ideggyógyászati Tanszék.

Efectele tratamentului cu manitol în faza acută a atacului vascular cerebral (AVC)

În ciuda faptului că nu s-a dovedit un efect benefic cert al manitolului la bolnavii cu AVC, acest medicament se folosește frecvent în județul nostru și de multe ori nejustificat. Am studiat supraviețuirea și ameliorarea stării neurologice la 1423 pacienți admiși cu AVC în decursul unui an în Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș, repartizându-le după starea la internare, rezultatul examenului CT, doza manitolului. La diferitele subgrupuri de pacienți nu am găsit un evident efect benefic legat de administrarea manitolului.

Influence of mannitol treatment on survival and clinical improvement after stroke

Although there is no level I evidence concerning the benefit of mannitol in stroke patients, it is traditionally used in our county, sometimes even without regard to the recommendations. We studied 1423 patients admitted with stroke to the Mures County Hospital for one year. We found that in the studied subgroups (divided by altered level of consciousness or neurological state on admission, CT lesions, various doses of mannitol), mannitol shows no evident beneficial effects on survival or on improvement in symptoms.

Orvostudományi Értesítő, 2007, 80 (3): 194-197

www.emeogysz.ro

A mannitol agyérkatasztrófa kezelésében való használatára vonatkozóan az irodalmi adatok ellentmondásosak, egyes tanulmányok felvetik az ártalmas hatás lehetőségét is [4]. Biztosan annyit tudunk, hogy még nem léteznek ellenőrzött vizsgálatok melyek mellette vagy ellene hoznának fel bizonyítékot [3]. A jelenleg érvényben levő ajánlások szerint a klinikai állapot súlyosbodásához vezető, orvosi beavatkozást igénylő koponyaűri nyomásfokozódás a stroke 10-20%-ában fordul elő, és csak ezekben az esetekben indokolt a mannitol használata. Javasolt a megfelelő adagot – 1-1,5 g/ttkg (20%-os oldatból 5-7,5 ml/ttkg) – intravénás bólusban, 20 perc alatt becepegtetni. Ez az adag 6 órással közössel ismételtethető, de nem ajánlott meghaladni a 2 g/ttkg-t [1,2,5,6]. Az ellentmondásos adatok dacára (és néha tekintet nélkül a nemzetközi ajánlásokra) a mannitolt hagyományosan széles körben adják a stroke betegeknek, így megyénkben is [4]. Azt vizsgáltuk a Maros Megyei Sürgősségi Kórház egy éves beteganyagában, hogy a betegek túlélése, illetve neurológiai állapota hogyan alakul a kórházi ápolás ideje alatt, ha mannitol-kezelésben is részesülnek.

Anyag és módszerek

Dolgozatunk egy szélesebb körű prospektív tanulmány része, melyben a 2004. november 1. és 2005. október 31. között a Maros Megyei Sürgősségi Kórházba agyérkatasztrófa diagnózisával beutalt 1478 beteget vizsgáltunk. A mannitol lehetséges hatásainak feldolgozásához figyelembe vettük a kórismét, a koponya CT-vizsgálat eredményét, a beutaláskori tudatállapotot, rokkantságot, neurológiai állapotot. Ez utóbbit a Skandináv Stroke Skála (továbbiakban SSS) segítségével értékeltük. Felvételkor a 22 pont alatti SSS-érték rossz prognózist jelöl, maximum 54 pont érhető el. Követtük még a stroke közvetlen kimenetelét (túléli-e a beteg az akut fázist).

A tanulmány teljes anyagából nem vettük figyelembe azokat a betegeket, akik subarahnoidális vérzéssel, átmeneti ischémiás történéssel kerültek beutalásra, illetve azokat, akiknél a mannitollal kapcsolatos valamelyik adat hiányzott.

A végső adatfeldolgozás 1423 betegre vonatkozik, közülük 809 (57%) kapott, 614 (43%) nem kapott mannitolt. A mannitollal kezelt betegeknél az adagolás 20%-os koncentrációban, intravénásan, átlag 56,4 g/nap (282 ml/nap) adagban, napi 1-4 alkalommal történt. Valamennyi beteg részesült a stroke akut fázisának standard kezelésében. Tekintettel a nemzetközi ajánlásokra, az alábbiak szerint osztottuk csoportokra betegeinket: beutaláskor kedvezőtlen (rossz prognózist jelölő) neurológiai- és ezen belül a normálistól eltérő, befolyásolt tudatállapot (aluszékony, stuporosus, kómás), koponya CT-n akut elváltozás, ischémiás vagy vérzéses stroke, mannitol adagja.

A statisztikai feldolgozást a leíró statisztika, χ^2 , Mann-Whitney-teszt segítségével végeztük.

Eredmények

A. Az említett csoportokat kettőbe osztva a mannitol-kezelés alapján, kiszámoltuk a túlélési arányokat. A beutaláskor normálistól eltérő tudatállapotú betegek körében nem találtunk jelentős különbséget ami a túlélést illeti, a mannitollal kezelték és nem kezelték egyaránt 70% körüli arányban éltek túl az akut fázist ($p=0,503$). A beutaláskor kedvezőtlen klinikai állapotban levő betegek körében a túlélés aránya szempontjából nem különbözött a két csoport ($p=0,725$). Azok közt, akiknél beutaláskor a koponya CT-n akut elváltozást találtunk, és mannitolt is kaptak, szignifikánsan kisebb volt a túlélés, mint azok közt, akik nem kaptak mannitolt ($p<0,001$), **1. táblázat**.

A kórisme szerint vizsgálva a csoportokat, a mannitollal is kezelt ischémiás stroke betegek beutaláskori jellemzői gyengébbek voltak és a túlélés is alacsonyabb volt, mint azoké, akik nem kaptak mannitolt ($p<0,0001$). Viszont az ischémiás agyérkatasztrófával, normálistól eltérő tudatállapotban beutalt betegekre szűkítve a kört, illetve az ischémiás, kedvezőtlen klinikai állapotban beutalt beteget vizsgálva, nem volt különbség a két csoport között ($p=0,08$, illetve $p=0,296$), **2. táblázat**.



1. táblázat. Stroke-os betegek túlélési aránya a mannitol-kezelés függvényében (TÁ: tudatállapot, KÁ: klinikai állapot).

	Mannitol-kezelés		p (χ ²)
	Igen (meghalt)	Nem (meghalt)	
Összesen	809 (115)	614 (31)	<0,001
Befolyásolt TÁ	286 (92)	78 (22)	0,503
Kedvezőtlen KÁ	382 (105)	101 (26)	0,725
CT-n elváltozás	433 (81)	147 (13)	<0,001

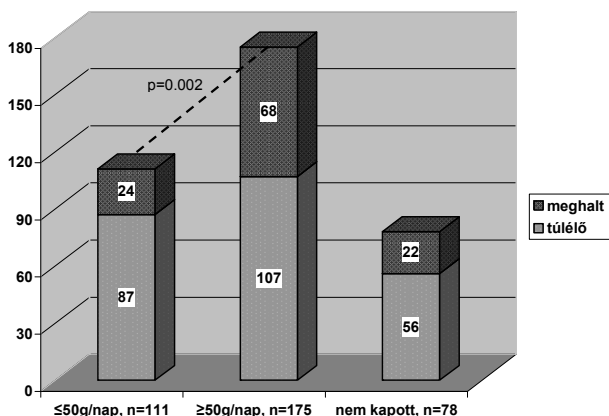
A vérzéses stroke betegek csoportjában azok a betegek, akik mannitolt is kaptak, jelentősen magasabb arányban éltek túl az akut fázist, mint az a kisebb betegcsoport, amely nem részesült mannitol-kezelésben (p=0,007). A vérzéses agyérkatasztrófiával, befolyásolt tudatállapotban illetve rossz klinikai állapotban beutalt betegek csoportjában szintén jelentősebb volt a túlélés a mannitollal is kezelték körében (p=0,01, illetve p=0,001), **3. táblázat**.

3. táblázat. Haemorrhagiás betegek túlélési aránya a mannitol-kezelés függvényében.

	Mannitol-kezelés		p (χ ²)
	Igen (meghalt)	Nem (meghalt)	
Vérzéses stroke	231 (55)	22 (11)	0,007
Vérzés, befolyásolt TÁ	135 (48)	16 (11)	0,01
Vérzés, kedvezőtlen KÁ	152 (53)	14 (11)	0,001

A különböző mannitol adaggal (≤50g/nap és >50g/nap) kezelt, illetve a nem kezelt, normálistól eltérő tudatállapotban, ischemiás stroke-kal beutalt csoportokat kettőnként hasonlítva össze, kiderült, hogy csak a két különböző dózissal kezelt betegcsoport között van jelentős különbség, a nagyobb adagban részesülők kisebb arányban éltek túl az akut fázist (**1. ábra**).

B. A továbbiakban az akut fázist túlélő betegek neurológiai állapotának változását fogjuk bemutatni, amit mi a beuta-



1. ábra. A túlélés aránya különböző mannitol-adagolás esetén az ischemiás, rossz tudatállapotban felvett betegeknél

2. táblázat. Ischaemiás betegek túlélési aránya a mannitol-kezelés függvényében.

	Mannitol-kezelés		p (χ ²)
	Igen (meghalt)	Nem (meghalt)	
Ischemiás stroke	578 (61)	592 (19)	<0,001
Ischemiás, befolyásolt TÁ	151 (44)	62 (11)	0,08
Ischemiás, kedvezőtlen KÁ	230 (53)	87 (15)	0,296

laskori és kibocsátáskori SSS különbségével jellemzünk. A beutaláskor normálistól eltérő tudatállapotú betegek túlélői körében a mannitollal is kezelték (n=194) kevésbé javultak a beutalás alatt, mint azok, akik nem kaptak mannitolt (n=96, p=0,04) (**2. ábra**).

Az SSS változása a beutaláskor kedvezőtlen klinikai állapotban levő betegek túlélői körében, illetve azoknál, akiknél beutaláskor a koponya CT-n akut elváltozás volt és túléltek az akut fázist nem mutatott különbséget a kezelt-nem kezelt csoport között (p=0,88, illetve p=0,31).

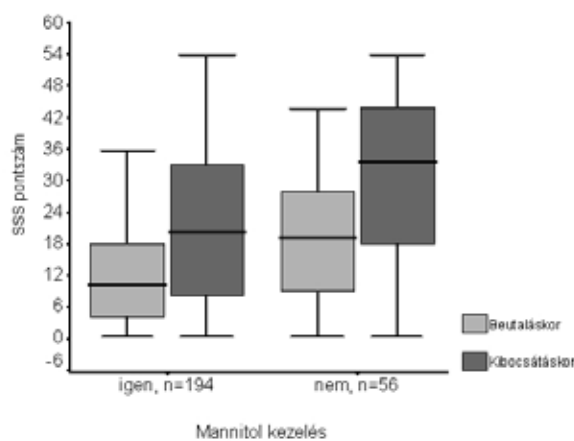
Az SSS javulása az ischaemiás agyérkatasztrófiával beutalt betegek túlélői körében kifejezettebb volt a mannitolos csoportban (n=517 vs n=573, p=0,005) (**3. ábra**).

Ezzel szemben az SSS javulása az ischaemiás agyérkatasztrófiával, befolyásolt tudatállapotban beutalt betegek túlélőinél szignifikánsan kisebb mértékű volt a mannitollal kezelték körében (n=107 vs n=51, p=0,043) (**4. ábra**).

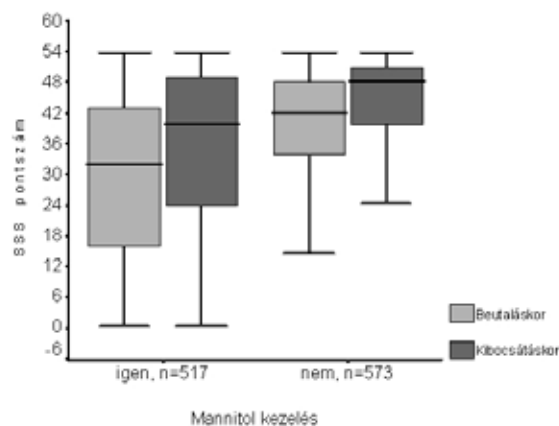
Az SSS változása az ischaemiás agyérkatasztrófiával, kedvezőtlen klinikai állapotban beutalt betegek túlélőinél nem különbözött a mannitol-kezelés szerinti két csoportban (p=0,669).

Az ischemiás stroke-kal, befolyásolt tudatállapotban beutalt betegek túlélői körében a különböző mannitol adaggal (≤50g/nap, >50g/nap) kezelt és a nem kezelt csoportokban a SSS változásában csak a nagyobb adaggal kezelt illetve a nem kezelt betegcsoport között volt jelentős különbség, a nagy adagú mannitol kezelésben részesülők kisebb mértékben javulnak (mannitol adagja ≤50g/nap: n=87, >50g/nap: n=107, nem kapott: n=56) (**5. ábra**).

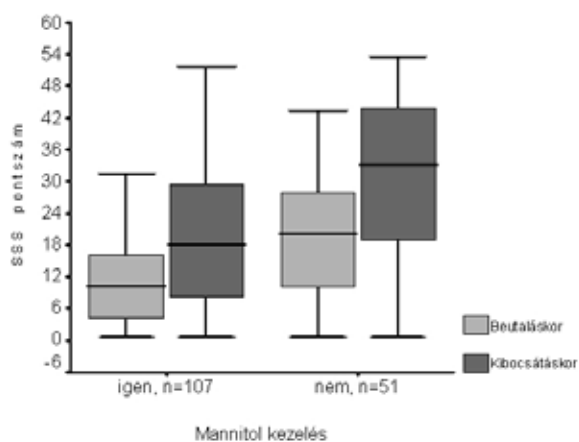
A vérzéses agyérkatasztrófiával beutalt betegek túlélői



2. ábra. Normálistól eltérő tudatállapotú betegek túlélőinek SSS pontszáma



3. ábra. Ischemiás stroke túlélőinek SSS pontszáma



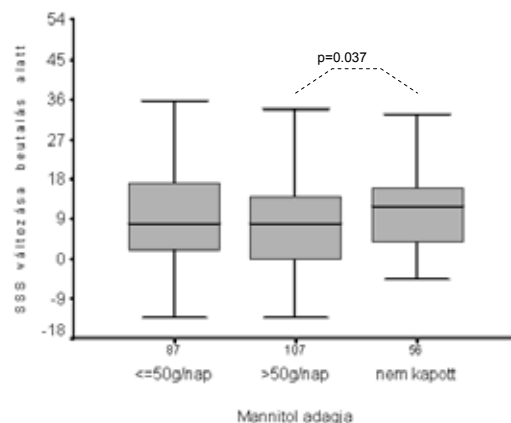
4. ábra. Ischemiával, normálístól eltérő tudatállapotban beutalt betegek túlélőinek SSS pontszáma

körében nem volt eltérés a neurológiai állapot javulása szempontjából a két csoport között ($p=0,65$).

Megvizsgáltuk még a fent említett csoportok beutaláskori jellemzőit (vércukorszint, vérnyomás, rokkantság mértéke, rizikófaktorok száma), ebből a szempontból az egyes kategóriákon belül nem volt különbség a két terápiás alcsoport között.

Megbeszélés

A vizsgált betegcsoportok kimenetele, illetve a mannitol alkalmazása közti összefüggések ellentmondásosak. Így azoknál, akiknél a koponya CT beutaláskor akut elváltozást mutatott ki, és mannitolt is kaptak, kisebb mértékben éltek túl az akut fázist és ugyanez mondható el az ischemiás stroke betegek nagy csoportjára is. Ha viszont az ischemiás stroke betegek közül kiválasztottuk azokat, akiknél ténylegesen indokolt lett volna a mannitol adagolása – vagyis a súlyosbodó neurológiai- és tudatállapotúakat –, akkor kiderült, hogy nincs különbség a két csoport között túlélésben. Ez felveti annak lehetőségét, hogy a mannitol – indokolatlanul adva – ronthatja az ischemiás stroke kimenetelét. Ezt



5. ábra. Az SSS változása a beutalás alatt különböző mannitol-adagolás mellett a rossz tudatállapotú ischemiás betegek körében

támazhatná alá az is, hogy a nagyobb dózisu mannitolt kapó, befolyásolt tudatállapotban beutalt ischemiás betegek kisebb arányban éltek túl az akut fázist. Óvatosan kell kezelnünk viszont ez utóbbi összefüggést is, mert előfordulhat, hogy azok a betegek, akik 50g/nap alatti dózist kaptak 1-4 részben (ez tulajdonképpen egy 35-50 kg-s ember egyszeri adagja lenne), azok kapták „rutinból” a jelen tanulmány 57%-áig valószínűleg ők teszik ki a különbséget). Azok viszont, akik a nagyobb dózist kapták, elég súlyos állapotban voltak egyrészt ahhoz, hogy az orvosuk indokoltan tartsa a megfelelő adagú mannitol használatát, másrészt viszont a kedvezőtlen kimenetelhez is.

Az ischemiás betegek neurológiai állapotának változása a kórházbanfekvés folyamán szintén látszólagos ellentmondást mutat: ezúttal a teljes csoportban kedvező, a kisebb, ún. célcsoportokban kedvezőtlen hatás észlelhető, amennyiben mannitol-adagolás is társul. A befolyásolt tudatállapotú csoportban a mannitol kisebb és nagyobb dózisa mellett azonos mértékben javult a neurológiai állapot, viszont a mannitol nélküli csoport javulása látványosabb.

A vérzéses stroke-ot elszenvedettekre vonatkozó adatainkat jelentősen befolyásolhatta az a tény, hogy a betegeknek alig 9%-a nem kapott mannitolt. Ráadásul ebből a csoportból a túlélők (n=11) már beutaláskor jó neurológiai állapotban voltak (átlag SSS pontszámuk 37,6), viszont azok, akik meghaltak az akut fázisban (n=11), már beutaláskor – egy kivételével – mind kómás és nagyon rossz neurológiai állapotban voltak (átlag SSS pontszámuk 50,4). Tehát ez utóbbi csoport már felvételtől kilátástalan helyzetben volt, ezért mannitolt sem kapott. Így érthető, hogy a mannitollal is kezelt vérzéses stroke betegek jobb kimenetelt mutattak (függetlenül attól, hogy a teljes csoportot vagy a kedvezőtlen neurológiai- illetve tudatállapotban beutaltakat vizsgáltuk).

A vérzéses agyérkatasztrófiával beutalt betegek túlélői a kórházbanfekvés alatt látszólag azonos mértékben javultak a mannitol adagolásától függetlenül.

Tanulmányunk egyik hátránya, hogy, valódi kontrollcsoport híján, a mannitollal kezeltet azokkal hasonlítottuk össze, akik nem kaptak mannitolt, és habár leszűkítettük a

vizsgálódást azokra a kisebb csoportokra, amelyekben feltehetően indokolt lett volna a mannitol, ezeken belül is lényeges különbségekkel indulhatott a kétféle terápiás alcsoport. A „nem kezelt” csoportok beutaláskori jellemzői szemelláthatóan jobbak voltak, tehát ők egy előnyös helyzetből indultak (a 2, 3, 4. ábrákon jól látszik, hogy a később mannitol-kezelésre kerülő betegek már beutaláskor jelentősen súlyosabb neurológiai állapotban voltak). Ez a helyzet eleve hajlamosít a mannitol kárára történő következtetések levonására.

Következtetések

A mannitolnak nem volt egyértelműen jótékony hatása a tárgyalt – tágabb, illetve az ajánlások alapján leszűkített – betegcsoportokban. A tapasztaltak alapján javasoljuk a mannitol használatát mindenképpen azokra a csoportokra korlátozni, melyeknél a nemzetközi ajánlások is javasolják azt.

A mannitol használati javaslatok agyérkatasztrófában [1,2,5,6].

Koponyaűri nyomásfokozódás jelei ischaemiás vagy vérzéses stroke-ban:

- rosszabbodik a tudatállapot
- koponya CT jelentős térszűkítő hatást igazol:
 - a) kamra kompresszió
 - b) középvonal-eltolódás
 - c) beékelődés
- transcranialis ultrahangvizsgálat (pulzatilitási index).

Köszönetnyilvánítás

Tanulmányunk az EMTE Sapientia Kutatási Programok Intézete 1467/2004 sz. ösztöndíja és a Ro-19/2005 Kormányközi Tét pályázat támogatásával készült.

Irodalom

1. Adams H., Adams R., Del Zoppo G. et al. - *Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke – 2005 Guidelines Update. A Scientific Statement From the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association*, Stroke, 2005, 36:916-923.
2. Adams H., Brott T., Crowell R. et al. - *Guidelines for the Management of Patients With Acute Ischemic Stroke – A Statement for Healthcare professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, of the American Heart Association/American Stroke Association*, AHA Medical/Scientific Statement Special Report, 1994, 1901-1914.
3. Berezcki D., Liu M., do Prado G.F. et al. - *Mannitol for acute stroke (Cochrane Review)*, The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software.
4. Berezcki D., Mihálka L., Szatmári Sz. et al. - *Mannitol Use in Acute Stroke – Case Fatality at 30 Days and 1 Year*, Stroke, 2003, 34:1730-1735.
5. ***EUSI Executive Committee, EUSI Writing Committee – *European Stroke Initiative Recommendations 2003 – Ischaemic Stroke Prophylaxis and Treatment Information for doctors in hospitals and practice*.
6. ***Magyar Stroke Társaság – *A Magyar Stroke Társaság és a Neurológiai Szakmai Kollégium szakmai irányelvei a cerebrovasculáris betegségek megelőzéséről, diagnosztikájáról és ellátásáról – Tényekre támaszkodó ajánlások*, 2005, *Agyérbetegségek*, 2004, 4(Suppl):19-30.