Neurocrit Care (2020) 32:647–666 https://doi.org/10.1007/s12028-020-00959-7

NEUROCRITICAL CARE SOCIETY

NCS GUIDELINE

Hướng dẫn điều trị phù não cấp tính ở bệnh nhân chăm sóc thần kinh

Guidelines for the Acute Treatment of Cerebral Edema in Neurocritical Care Patients

Aaron M. Cook[1*], G. Morgan Jones[2], Gregory W. J. Hawryluk[3], Patrick Mailloux[4], Diane McLaughlin[5], Alexander Papangelou[6], Sophie Samuel[7], Sheri Tokumaru[8], Chitra Venkatasubramanian[9], Christopher Zacko[10], Lara L. Zimmermann[11], Karen Hirsch[9] and Lori Shutter[12]

© 2020 The Author(s)

Bối cảnh: Điều trị cấp tính phù não và tăng áp lực nội sọ là một vấn đề phổ biến ở bệnh nhân chấn thương thần kinh. Các khuyến nghị thực tế liên quan đến việc lựa chọn và theo dõi các liệu pháp điều trị ban đầu tình trạng phù não để có hiệu quả và an toàn tối ưu nói chung còn thiếu. Hướng dẫn này đánh giá vai trò của các thuốc làm tăng áp lực thẩm thấu (mannitol, HTS), corticosteroid và các liệu pháp không dùng thuốc trong điều trị phù não cấp tính. Các bác sĩ lâm sàng phải có khả năng lựa chọn các liệu pháp thích hợp để kiểm soát tình trạng phù não ban đầu dựa

Springer

THS. BS HỒ HOÀNG KIM

trên bằng chứng có sẵn trong khi phải cân bằng được hiệu quả và an toàn.

Phương pháp: Hiệp hội Chăm sóc Thần kinh đã tuyển dụng các chuyên gia về chăm sóc thần kinh, điều dưỡng và dược lâm sàng để hình thành một ủy ban trong năm 2017. Nhóm đã tạo ra 16 câu hỏi lâm sàng liên quan đến quản lý ban đầu phù não trong các tổn thương thần kinh khác nhau bằng cách sử dụng định dạng PICO. Một thủ thư nghiên cứu đã thực hiện tìm kiếm tài liệu toàn diện cho đến tháng 7 năm 2018. Uỷ ban đã sàng lọc các bài báo được xác định để đưa vào vùng liên quan đến từng câu hỏi PICO cụ thể và tóm tắt thông tin cần thiết cho các bài báo thích hợp. Hội thảo đã sử dụng phương pháp GRADE để phân loại chất lượng bằng chứng là cao, trung bình, thấp hoặc rất thấp dựa trên sự tin tưởng của họ rằng các chứng cứ của mỗi bài báo gần đúng với hiệu quả thực sự của trị liệu.

Kết quả: Uỷ ban đã đưa ra các khuyến nghị về quản lý ban đầu phù não ở bệnh nhân chăm sóc thần kinh bị xuất huyết dưới nhện, chấn thương sọ não, đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính, xuất huyết nội sọ, viêm màng não do vi khuẩn và bệnh não gan.

Kết luận: Bằng chứng sẵn có cho thấy liệu pháp tăng áp lực thẩm thấu có thể hữu ích trong việc giảm mức tăng ICP hoặc phù não ở bệnh nhân SAH, TBI, AIS, ICH và HE, mặc dù kết quả thần kinh dường như không bị ảnh hưởng.

Corticosteroid dường như rất hữu ích trong việc giảm phù não ở bệnh nhân viêm màng não do vi khuẩn, nhưng không phải ICH. Sự khác biệt trong đáp ứng điều trị và an toàn có thể tồn tại giữa HTS và mannitol. Việc sử dụng các thuốc này trong các tình huống lâm sàng quan trọng này đáng để theo dõi chặt chẽ các tác dụng phụ. Cần có một nghiên cứu chất lượng cao để thông báo tốt hơn cho các bác sĩ lâm sàng về các lựa chọn tốt nhất để chăm sóc cá thể hóa cho bệnh nhân bị phù não.

Từ khóa: Áp lực nội sọ, Chăm sóc thần kinh, Liệu pháp thẩm thấu, Tăng thông khí, Ưu trương, Mannitol

Giới thiệu

Phù não là một sưng não bệnh lý không đặc hiệu có thể phát triển theo mô hình khu trú hoặc lan tỏa sau bất kỳ loại chấn thương thần kinh nào. Nguyên nhân cơ bản của tình trạng phù não này rất khác nhau và liên quan đến nhiều thay đổi sinh lý tế bào. Mô tả đơn giản nhất về phù não là sự tích tụ chất lỏng quá mức trong các tế bào não hoặc không gian ngoại bào. Phù não có thể là thứ phát do sự phá vỡ hàng rào máu não, viêm cục bộ, thay đổi mạch máu hoặc thay đổi chuyển hóa tế bào. Việc xác định và điều trị phù não là trung tâm để quản lý các bệnh lý nội sọ quan trọng. Lượng giá tình trạng phù não là gián tiếp và thường dựa vào các dấu hiệu thay thế được thấy trong các thăm dò hình ảnh, chẳng hạn như dịch chuyển mô hoặc thay đổi cấu trúc, hoặc thông qua các thiết bị theo dõi áp lực nội sọ (ICP). Được coi là một trong những bệnh lý đóng góp phổ biến hơn cho ICP tăng, được xác định là yếu tố dự báo kết quả xấu ở bệnh nhân mắc TBI, đột quỵ và các bệnh lý nội sọ khác [1, 2]. Các tài liệu mô tả nhiều phương thức điều trị bao gồm liệu pháp tăng áp lực thẩm thấu, tăng thông khí cấp, điều chỉnh nhiệt độ, chuyển hướng CSF, phẫu thuật giải áp và ức chế chuyển hóa [3]. Các phương pháp điều trị này thường được thực hiện mà không xem xét quá trình bệnh tiềm ẩn, trong khi thực tế, hiệu quả của chúng có thể ảnh hưởng đến sinh lý bệnh trong tay. Các hướng dẫn gần đây về quản lý AIS, ICH và TBI, trong số những bệnh lý khác, có thảo luận về điều trị phù não. Tuy nhiên, các khuyến nghị thực tế liên quan đến việc lựa chọn và theo dõi các liệu pháp để có hiệu quả và an toàn tối ưu nói chung là thiếu [3-6].

Hướng dẫn này chủ yếu đánh giá vai trò của các thuốc tăng áp lực thẩm thấu máu (mannitol, HTS), corticosteroid và các liệu pháp không

dùng thuốc trong điều trị phù não cấp tính; các chiến lược được sử dụng cho phù não hoặc tăng ICP kháng trị (ví dụ, barbiturat, hạ thân nhiệt trị liệu) không được nêu bật. Thuật ngữ phù não được sử dụng tốt nhất là thuật ngữ đại diện bao gồm tăng áp lực nội sọ, sưng não, hội chứng thoát vị và phù não (áp lực nội sọ có thể không được biết đến ở nhiều bệnh nhân, nhưng có thể có triệu chứng của bất thường nội sọ này). Trong các tài liệu tham khảo nơi áp lực nội sọ được đánh giá cụ thể, kết quả được nêu rõ như vậy. Cần nhấn mạnh rằng các khuyến nghị trong hướng dẫn này dựa trên các tài liệu y khoa có sẵn, có thể không phản ánh tất cả các khía cạnh của chuyên môn lâm sàng và kinh nghiệm thực tế.

Phương pháp

Công việc này được ủy quyền và phê duyệt bởi Hội đồng quản trị của Hiệp hội chăm sóc thần kinh (NCS). Ủy ban Hướng dẫn NCS đã giao cho hai Chủ tịch (AC, LS) thành lập một hội đồng gồm các chuyên gia về chăm sóc thần kinh, dược lý và điều dưỡng để thực hiện hướng dẫn. Một nhà phương pháp học GRADE cũng được mời tham gia hội đồng. Bắt đầu từ tháng 10 năm 2017, hội đồng đã phác thảo mười sáu câu hỏi liên quan đến việc điều trị và theo dõi phù não ở bệnh nhân chăm sóc thần kinh bằng cách sử dụng khung Đánh giá, Phát triển và Đánh giá (GRADE) (Bảng 1) [7]. Các câu hỏi đã được soạn thảo bằng định dạng PICO và phù hợp với các quần thể chăm sóc thần kinh cụ thể (ví dụ, TBI) để đưa ra các khuyến nghị liên quan đến các bệnh lý cơ bản và không phải là toàn bộ dân số chăm sóc thần kinh. Các kết quả từng nhóm bệnh liên quan đến phù não, ICP, tình trạng thần kinh hoặc các thông số được đánh giá khác được liệt kê trên các bảng áp dụng được bao gồm dưới dạng nguồn tài nguyên điện tử. Đáng chú ý, đáp ứng của áp lực nội sọ hoặc phù não được tách ra khỏi các kết cuộc thần kinh như Điểm số Rankin được sửa đổi hoặc tỷ lệ tử vong vì các tác giả không chắc chắn rằng đáp ứng điều trị của áp lực nội sọ hoặc phù não có liên quan trực tiếp đến kết quả thần kinh hay không. Can thiệp được xác định cụ thể bằng tên và công thức trong hầu hết các trường hợp. Trong

một số câu hỏi PICO, các muối natri khác nhau với nồng độ khác nhau đã được đánh giá. Trong toàn bộ tài liệu, "muối ưu trương mặn" được gọi là các liệu pháp "dung dịch natri ưu trương - HTS" để giải thích cho sự khác biệt trong công thức muối natri. Trong trường hợp một lượng muối hoặc nồng độ natri cụ thể được đánh giá, nó được xác định như đã nêu trong nghiên cứu nếu công thức cụ thể phù hợp với kết quả.

Một thủ thư nghiên cứu đã thực hiện tìm kiếm tài liệu độc lập, toàn diện bằng cách sử dụng Ovid Medline và EMBASE từ khi thành lập (1947) đến ngày 5 tháng 7 năm 2018. Các tìm kiếm được đánh giá ngang hàng bởi một thủ thư thứ hai tại Bệnh viện St. Michael ở Toronto, ON. Các bài báo bổ sung được xác định từ các thư mục của các ấn phẩm có trong tìm kiếm tài liệu, cũng như tìm kiếm bổ sung trên PubMed về các ấn phẩm và tệp cá nhân của các thành viên của hội thảo cho đến tháng 2 năm 2019 khi bắt đầu mã hóa dữ liệu. Tìm kiếm tài liệu loại trừ các bài báo không có sẵn bằng tiếng Anh, nghiên cứu nhi khoa, nghiên cứu động vật và các tác phẩm chưa được công bố. Hội thảo bao gồm các đánh giá có hệ thống, phân tích tổng hợp, thử nghiệm ngẫu nhiên, có kiểm soát, nghiên cứu quan sát và loạt trường hợp từ năm bệnh nhân trở lên. Các nghiên cứu với dữ liệu thu thập tiền cứu được đánh giá hồi cứu luôn được coi là nghiên cứu quan sát hồi cứu về chất lượng đánh giá bằng chứng của chúng tôi. Các nghiên cứu với các quần thể hỗn hợp (ví dụ: SAH, TBI và ICH) đã được đưa vào nếu dân số có liên quan đến câu hỏi PICO cụ thể có cỡ mẫu từ năm trở lên. Các phân tích tổng hợp chỉ được đưa vào nếu bệnh nhân của họ là đại diện cho dân số bệnh nhân chăm sóc thần kinh được xác định trong câu hỏi PICO cụ thể. Nếu phân tích tổng hợp bao gồm một hỗn hợp gồm nhiều quần thể, kết quả chỉ được đưa vào nếu chúng được phân biệt bởi tổn thương thần kinh. Tất cả các phân tích tổng hợp được loại trừ do không thể phân biệt kết cuộc tổn thương thần kinh cụ thể được liệt kê dưới dạng chú thích trên các bảng bằng chứng áp dụng được nêu trong tài liệu điện tử. Một phần mềm đánh giá có hệ thống đã được sử dụng để sàng lọc và mã hóa các tài liệu

có sẵn (DistillerSR, Evidence Partners, Ottawa, Canada). Sàng lọc bài viết ban đầu cho các tiêu chí đưa vào được thực hiện bởi một người đánh giá cá nhân. Sau khi được sàng lọc để đưa vào, việc trừu tượng hóa dữ liệu từ mỗi bài viết thích hợp được thực hiện bởi tối thiểu hai thành viên hội đồng liên quan đến mỗi câu hỏi PICO (Bảng 1).

Hội đồng đã sử dụng phương pháp GRADE để đánh giá chất lượng bằng chứng là cao, trung bình, thấp hoặc rất thấp [7]. Những chỉ định này biểu thị mức độ chắc chắn rằng ước tính hiệu quả trong mỗi nghiên cứu gần đúng với hiệu quả thực sự. Các khuyến nghị được tạo ra từ tổng quan tài liệu này và chất lượng đánh giá bằng chứng theo sau hiệu quả, rủi ro, nguồn sai lệch tiềm năng và hiệu quả điều trị. Công cụ đánh giá rủi ro sai lệch của Burrane được sử dụng để đánh giá sai lệch trong việc tạo chuỗi, phân bổ, làm mù, dữ liệu kết quả bị thiếu, báo cáo kết quả có chọn lọc và các nguồn sai lệch khác. Hội đồng đã phân loại các khuyến nghị là mạnh mẽ (chúng tôi "khuyến nghị nên dùng") khi chúng là phương pháp điều trị ưu tiên cho hầu hết bệnh nhân và nên được áp dụng như một chính sách trong phần lớn các tình huống. Các khuyến nghị có điều kiện (chúng tôi "đề nghị", "các bác sĩ lâm sàng nên xem xét") dựa trên bệnh cảnh lâm sàng và được các bên liên quan đánh giá cẩn thận trước khi thực hiện như một chính sách. Các khu vực không có đủ bằng chứng để hỗ trợ cho các khuyến nghị được xác định và trong một số trường hợp, các "tuyên bố thực hành tốt" được cung cấp. Những tuyên bố này có nghĩa là hướng dẫn nơi có thể thiếu bằng chứng được công bố, nhưng thực tế thường được chấp nhận là có lợi.

Hội đồng đã gặp trực tiếp vào ngày 26 - 27 tháng 9, 2018, tại Boca Raton, FL và một lần nữa vào ngày 17 tháng 1 năm1818, 2019, tại Chicago, IL. Các cuộc họp khác là trực tuyến. Các thành viên được chỉ định cho các câu hỏi PICO cụ thể đã trình bày tóm tắt bằng chứng GRADE về từng chủ đề và các khuyến nghị sau đó được thảo luận, sửa đổi và xác nhận bởi toàn bộ hội đồng. Các chuyên gia nội bộ trong Hiệp hội Chăm sóc Thần kinh và các bên liên quan bên ngoài đã xem xét hướng dẫn cuối cùng.

Neurocrit Care (2020) 32:647–666 https://doi.org/10.1007/s12028-020-00959-7

Bảng tóm tắt các chứng cứ

Loại	Can thiệp đáng quan tâm	So sánh đáng quan tâm	Kết quả	Chất lượng chứng cớ liên quan				Loại chất lượng	Tóm tắt
				Sai lệch	Không Nhất quán	Gián tiếp	Chính xác		
SAH	Truyền HTS 3% hoặc bolus 23,4% để natri 145-155 mEq/L	Không, kiểm chứng lịch sử	ICP/CE	Rất	Không	Rất	Rất không	Rất thấp	HTS có mục tiêu natri để kiểm soát ICP rất hạn chế và chỉ có bằng chứng gián tiếp ở bệnh nhân SAH.
SAH	Dựa trên triệu chứng, liều bolus của HTS 23,4-23,5% hoặc 7,25% / 6% HES	Không, 0.9% NaCl	ICP/CE	Rất	không	Rất	Rất không	Rất thấp	Tính nhất quán của tài liệu dựa trên triệu chứng của HTS là một biện pháp hiệu quả để giảm ICP / CE ở bệnh nhân SAH
TBI	Các hình thức khác nhau của HTS hoặc mannitol[B]	Không, kiểm chứng lịch sử, can thiệp không dùng thuốc, các dạng dịch	ICP/CE	Rất	không	Rất	Rất không	Thấp	Sự nhất quán của tài liệu cho thấy HTS ít nhất là an toàn & hiệu quả như mannitol bên cạnh những lợi thế giả định của HTS so với mannitol trong hồi

		khác nhau, HTS hoặc mannitol[C]							sức dịch & tưới máu não, gợi ý sử dụng HTS trên mannitol ở bệnh nhân mắc TBI.
TBI	Các hình thức khác nhau của HTS hoặc mannitol[D]	Không, kiểm chứng lịch sử, các dạng dịch khác nhau, HTS vs mannitol[E]	Kết cuộc thần kinh	Rất	không	Rất	Rất không	Thấp	Sử dụng HTS hoặc mannitol đã không được chứng minh để cải thiện kết quả thần kinh ở bệnh nhân mắc TBI
AIS	Các hình thức khác nhau của HTS[F]	Không; kiểm chứng lịch sử; các hình thức khác nhau của mannitol[G]	ICP/CE	Rất	Rất	Rất	Rất không	Rất thấp	Tài liệu tổng thể ở bệnh nhân AIS không bắt buộc phải giới thiệu một thuốc khác để điều trị ICP / CE; Các yếu tố đặc thù của bệnh nhân có thể được sử dụng để hỗ trợ để lựa chọ thuốc ban đầu
AIS	Các hình thức HTS[H] khác nhau	Không; kiểm chứng lịch sử; các hình thức khác nhau	Kết cuộc thần kinh	Rất	Rất	Rất	Rất không	Rất thấp	Sử dụng HTS hoặc mannitol chưa được chứng minh để cải thiện kết quả thần kinh ở bệnh nhân mắc AIS; thiếu lợi

		của mannitol G, I							ích và mối liên hệ tiềm năng với kết quả thần kinh tồi tệ hơn cho nên tránh dùng mannitol dự phòng ở bệnh nhân mắc AIS
ICH	HTS 23,4% dựa trên triệu chứng, liều bolus hoặc truyền liên tục 3% với natri mục tiêu 145-155 mEq / L	Không; kiểm chứng lịch sử, dựa trên triệu chứng, liều bolus của mannitol 20%	ICP/CE	Rất	không	Rất	Rất không	Rất thấp	Sự nhất quán của tài liệu cho thấy HTS ít nhất là an toàn & hiệu quả như mannitol bên cạnh những lợi thế giả định của HTS so với mannitol trong hồi sức dịch & tưới máu não cho thấy gợi ý sử dụng HTS trên mannitol ở bệnh nhân mắc ICH
ICH	Dexamethasone	Giả dược, không có, chăm sóc tiêu chuẩn	Kết cuộc thần kinh	Rất	Vừa	Vừa	Vừa	Trung bình	Sử dụng Corticosteroid liên quan đến tăng tỷ lệ biến chứng & không cải thiện kết quả thần kinh

VMN VK	Dexamethasone[J]	Giả dược, không, kiểm chứng lịch sử	Kết cuộc thần kinh	Rất	Vừa	Vừa	Vừa	Trung bình	Sử dụng Dexamethasone liên quan đến giảm di chứng thần kinh (chủ yếu là mất thính lực) khi bắt đầu trước hoặc với liều kháng sinh đầu tiên ở bệnh nhân viêm màng não mắc phải tại cộng đồng
Lao	Corticosteroids[K]	Giả dược, không, kiểm chứng lịch sử	Kết cuộc thần kinh	Rất	Rất	Vừa	Vừa	Trung bình	Sử dụng Corticosteroid liên quan đến giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân viêm màng não do lao; một loại corticosteroid hoặc liều cụ thể ở bệnh nhân viêm màng não do lao có thể không được khuyến cáo do sự không nhất quán của các tác nhân & liều được đánh giá trong tài liệu
Lao + VMN	HTS & mannitol[L] cứu vãn	Không	ICP/CE	Rất	Vừa	Rất	Không	Rất thấp	Bằng chứng không đầy đủ để xác định liệu HTS hoặc mannitol có hiệu

									quả hơn để giảm ICP hoặc phù não ở bệnh nhân viêm màng não do vi khuẩn mắc phải trong cộng đồng; không có bằng chứng liên quan đến viêm màng não do lao
HE	Các hình thức khác nhau của HTS & mannitol[M]	Không, chăm sóc tiêu chuẩn	ICP/CE	Rất	Vừa	Rất	Không	Rất thấp	Tài liệu ở những bệnh nhân mắc bệnh não gan không thuyết phục được đề xuất một phương pháp điều trị HTS so với phương pháp điều trị ban đầu tăng ICP hoặc phù não; các yếu tố đặc thù của bệnh nhân có thể được sử dụng để hỗ trợ các bác sĩ lâm sàng trong việc lựa chọn thuốc ban đầu thích hợp

HE	Các hình thức khác nhau của HTS & mannitol[M]	Không, chăm sóc tiêu chuẩn	Kết cuộc thần kinh	Rất	Vừa	Rất	Không	Rất thấp	Bằng chứng không đầy đủ để xác định liệu liệu pháp thẩm thấu hoặc liệu pháp hạ amoniac có cải thiện kết quả thần kinh ở bệnh nhân mắc bệnh não gan
An toàn	Dựa trên triệu chứng và theo lịch trình, liều bolus cứ sau 6 giờ dùng mannitol 20%	Không	AKI	Rất	Vừa	Rất	Không	Rất thấp	Khoảng cách thẩm thấu dường như tương quan tốt nhất với nồng độ mannitol & nồng độ mannitol tăng cao có liên quan chặt với độc tính; Khoảng cách thẩm thấu 20mOsm / kg đã được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng như là ngưỡng an toàn, nhưng khoảng cách thẩm thấu 55mOsm / kg dường như tương quan tốt nhất với nồng độ mannitol có liên quan đến sự phát triển của AKI

An toàn	Các hình thức khác nhau của HTS[N]	Không, kiểm chứng lịch sử, các dạng dịch khác nhau, HTS hoặc mannitol[O]	AKI	Rất	Vừa	Rất	Không	Rất thấp	Giá trị huyết thanh chính xác liên quan đến tổn thương thận cấp tính khác nhau trên các tài liệu; Các bác sĩ lâm sàng nên đánh giá nồng độ natri & clorua thích hợp ở từng bệnh nhân dựa trên chức năng thận, cân bằng kiềm toan và nhu cầu điều trị cấp tính cho ICP / CE
Sử dụng	3% HTS truyền liên tục	Dựa trên triệu chứng, bolus 3% HTS	Kết cuộc thần kinh	Rất	Vừa	Rất	Không	Rất thấp	Bằng chứng không đầy đủ để hỗ trợ việc sử dụng truyền liên tục HTS nhắm đến mục tiêu natri huyết thanh cho mục đích cải thiện kết quả thần kinh
Kê cao đầu	Đầu giường nâng từ 0 đến 90 độ	Chăm sóc tiêu chuẩn	ICP/CE	Rất	Vừa	Rất	Không	Rất thấp	Nâng đầu giường đã được sử dụng rộng rãi trong môi trường lâm sàng và nguy cơ can thiệp này

									thường rất thấp và có thể có lợi
Tăng thông khí	Tăng thông khí	Chăm sóc tiêu chuẩn, thông khí bình thường	ICP/CE	Rất	Vừa	Rất	Không	Rất thấp	Số lượng lớn kinh nghiệm thực tế với giảm thông khí; Các bác sĩ lâm sàng nên chú ý đến những hạn chế của giảm thông khí cấp tính liên quan đến lưu lượng máu não & mức độ giảm PaCO2
CFS	Chuyển hướng dịch não tủy	Chăm sóc tiêu chuẩn, kiểm soát tiền sử	ICP/CE	Rất	Vừa	Rất	Không	Rất thấp	Các bác sĩ lâm sàng nên đánh giá rủi ro và lợi ích của việc chuyển hướng CSF bằng các yếu tố đặc thù của bệnh nhân

[A] Không có lý do để nâng cấp xác định cho bất kỳ nghiên cứu được đánh giá;

[B] Dựa trên triệu chứng, liều bolus như sau: 1,6% NaCl, 3% NaCl, 7,2% NaCl, 7,45% NaCl, 7,5% NaCl, 10% NaCl, 15% NaCl, 20% NaCl, 23,4% NaCl, Na Lactate, 8.4% NaHCO3, 7.5% NaCl / 6% HES, 7.5% NaCl / 6% Dextran-70, Mannitol 15 & 20%; Truyền liên tục các chất sau: 7,2% NaCl / HES 200 / 0,5 mà không có mục tiêu natri, 2-3% NaCl / Acetate với natri mục tiêu 145-155 mEq / L; NaCl 20% với natri đích được xác định bằng cách điều trị bởi bác sĩ, 3% NaCl không có mục tiêu natri, 3% NaCl với natri mục tiêu 145-155 mEq / L;

[C] Dựa trên triệu chứng, liều bolus sau đây: 3% NaCl, 5% NaCl, 7,5% NaCl, 23,4% NaCl, mannitol 20%; mannitol theo lịch trình 20% mỗi 2 giờ; liều bolus của Lactate ringer với truyền liên tục NaCl 0,45%; mannitol 15% truyền liên tục;

[D] Dựa trên triệu chứng, liều bolus như sau: 1,6% NaCl, 3% NaCl, 7,2% NaCl, 7,5% NaCl, 23,4% NaCl; Na lactate; NaHCO3 8.4%; 7,5% NaCl / 6% HES, mannitol 20%; Truyền liên tục các dung dịch sau đây: 2-3% NaCl / Acetate với natri mục tiêu 145-155 mEq / L; 7,2% NaCl / HES 200 / 0,5 mà không có mục tiêu natri; NaCl 20% với natri đích được xác định bởi bác sĩ điều trị; 3% NaCl không có mục tiêu natri; Liều dùng bolus trước bệnh viện như sau đây: 7,5% NaCl, 7,5% NaCl / 6% Dextran-70, mannitol 20%

[E] Dựa trên triệu chứng, liều bolus của mannitol 20%; Truyền liên tục mannitol 15%; mannitol theo lịch trình 20% mỗi 2 giờ; NaCl 0,9% truyền liên tục; Lactate Ringer với liều tiêm truyền liên tục 0,45% NaCl, liều bolus trước bệnh viện của NaCl 0,9% và Lactate ringer;

[F] Dựa trên triệu chứng, dùng các liều sau: 14,1% NaCl, 23,4% NaCl, 10% NaCl như một liệu pháp cứu hộ ở những bệnh nhân không đáp ứng với mannitol, 7,5% NaCl / 6% HES; Truyền liên tục các chất sau: 3% NaCl / Acetate hoặc 3% NaCl để nhắm mục tiêu natri 145-155 mEq / L; 7,2% NaCl / HES không có mục tiêu natri;

[G] Dựa trên triệu chứng, liều bolus của mannitol 20%; Truyền liên tục mannitol 15%

[H] Dựa trên triệu chứng, liều bolus sau đây: 5,1-7,6% NaCl, 23,4% NaCl; Truyền liên tục các chất sau: Truyền tĩnh mạch liên tục 7,2% NaCl / HES mà không có mục tiêu natri, 3% NaCl truyền liên tục vào mục tiêu natri 145-155 mEq / L

[I] Dùng liều mannitol dựa trên triệu chứng 18% hoặc liều bolus theo lịch mỗi 6 giờ của mannitol 20%;

[J] Một số ít các nghiên cứu đã đánh giá hydrocortison, prednisone hoặc prednisolone & chứng minh không có cải thiện về kết quả đáng quan tâm;

[K] Corticosteroid được nghiên cứu bao gồm: dexamethasone, hydrocortison, prednisone, hoặc methylprednisolone;

[L] Công thức HTS và mannitol không được liệt kê;

[M] Dựa trên triệu chứng, liều bolus sau đây: 23,5% NaCl, mannitol 20%; Truyền liên tục các chất sau: Truyền NaCl 30% với natri đích 145-155 mEq / L, mannitol 20%;

[N] Dựa trên triệu chứng, liều bolus sau đây: 3% NaCl, 3% NaCl / Acetate, 7,2% NaCl, 7,5% NaCl, 23,4% NaCl; Truyền liên tục các chất sau mà không có natri mục tiêu: 3% NaCl / Acetate, 2-3% NaCl; Truyền liên tục các chất sau với natri mục tiêu 145-155 mEq / L: 2-3% NaCl / Acetate, 3% NaCl; Liều lượng Bolus của NaCl 23,5% với natri mục tiêu là 145-155 mEq / L;

[O] Dựa trên triệu chứng, liều bolus 3% NaCl, 7,5% NaCl, mannitol 20%; NaCl 0,9% bolus hoặc truyền

Neurocrit Care (2020) 32:647–666 https://doi.org/10.1007/s12028-020-00959-7

Điều trị bệnh nhân phù não do Xuất huyết dưới nhện (SAH)

Ở những bệnh nhân bị SAH, việc dùng dung dịch natri ưu trương theo natri mục tiêu (natri clorua, lactate hoặc bicarbonate) có cải thiện tình trạng tăng ICP / phù não khi so sánh với các liều bolus ngắt quảng dựa trên triệu chứng hay không ?

Ở những bệnh nhân bị SAH, việc dùng dung dịch natri ưu trương theo natri mục tiêu (natri clorua, lactate hoặc bicarbonate) có cải thiện kết quả thần kinh khi xuất viện so với liều bolus gián đoạn, dựa trên triệu chứng hay không?

Khuyến nghị.

1. Chúng tôi đề nghị sử dụng liều bolus dựa trên triệu chứng của các dung dịch natri ưu trương thay vì dùng natri dựa trên mục tiêu để kiểm soát ICP hoặc phù não ở bệnh nhân mắc SAH (khuyến nghị có điều kiện, bằng chứng chất lượng rất thấp).

Đặt vấn đề: Khi đưa ra khuyến nghị này, hội đồng cảm thấy rằng mặc dù chất lượng bằng chứng rất thấp, tính nhất quán của tài liệu sử dụng liều bolus dựa trên triệu chứng là một biện pháp hiệu quả để giảm ICP và phù não ở bệnh nhân SAH. Dữ liệu về chế độ dùng thuốc HTS dựa trên mục tiêu natri để kiểm soát ICP là rất hạn chế và chỉ cung cấp bằng chứng gián tiếp và do đó không thể được khuyến nghị.

2. Do không đủ bằng chứng, chúng tôi không thể đề xuất một chiến lược dùng thuốc cụ thể cho HTS để cải thiện kết quả thần kinh ở bệnh nhân SAH.

Hội đồng trước tiên đã đánh giá giá trị tương đối của việc sử dụng liều bolus dựa trên triệu chứng của HTS trái ngược với việc sử dụng HTS được chuẩn độ với nồng độ natri theo mục tiêu ở bệnh nhân mắc SAH (Bảng 1, Câu hỏi 1 và 2). Một số lượng nhỏ các bài báo đã nêu ra vấn đề cụ thể này và hội đồng đã không xác định bất kỳ nghiên cứu nào so sánh trực tiếp hai chiến lược quản trị. Chín nghiên cứu đã đề cập đến hai chiến lược tiêm truyền một cách độc lập: hai mục tiêu là mức natri 145 - 155

mEq / L và bảy phương pháp quản lý bolus dựa trên triệu chứng được sử dụng của HTS [8-16]. Chất lượng tổng thể của bằng chứng là rất thấp (Bảng 2).

Hội đồng đã đánh giá bảy nghiên cứu về sử dụng bolus HTS dựa trên triệu chứng. Một nghiên cứu quan trọng cho nhiều chủ đề trong hướng dẫn này là Koenig và cộng sự, đó là một phân tích đoàn hệ hồi cứu đã đánh giá tỷ lệ bệnh nhân chăm sóc thần kinh đã trải qua đảo ngược TTH sau khi nhận được liều 30 - 60 ml NaCl 23,4%[10]. Các nhà điều tra đã quan sát thấy sự đảo ngược TTH lâm sàng trong 75% trường hợp và 22 bệnh nhân (32,4%) sống sót sau khi xuất viện. Chỉ có 16 trong số 68 bệnh nhân được điều trị SAH và kết quả chỉ được báo cáo đoàn hệ đầy đủ (tức là không được chia nhỏ để hiển thị dữ liệu bệnh nhân SAH cụ thể), do đó không thể thấy rõ tác dụng trực tiếp trên bệnh nhân mắc SAH. Nhìn chung, sự đảo ngược của TTH có liên quan đến việc tăng nồng độ natri huyết thanh > 5 mEq / L (p <0,001) hoặc natri huyết thanh tuyệt đối > 145 mEq / L (p <0,007) trong vòng 1 giờ sau khi dùng 23,4% HTS. Cần lưu ý rằng trong khi các thay đổi về giá trị natri được quan sát, các mục tiêu cụ thể đã không được xác định trước.

Trong một nghiên cứu tiền cứu, Al-Rawi et al. tiêm 2 ml / kg NaCl 23,5% cho 44 bệnh nhân bị SAH có phân độ nặng [14]. Những bệnh nhân đã chứng minh đáp ứng mạnh mẽ và lâu dài với truyền NaCl có nhiều khả năng có kết quả thuận lợi (mRS <4). Bentsen và các đồng nghiệp đã công bố ba nghiên cứu sử dụng NaCl 7,2% với HES 6%, một công thức hiện không có sẵn ở Hoa Kỳ, ở những bệnh nhân bị SAH [11-13]. Một trong số đó là một thử nghiệm tiến cứu, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược ở 22 bệnh nhân đã tìm thấy mức giảm khiêm tốn trong ICP bằng cách sử dụng 7,2% HTS / HES 6% so với giả dược [11]. Các nghiên cứu khác có chất lượng thấp hơn với kết quả tương tự [12, 13].

Hai nghiên cứu đã khám phá những ảnh hưởng của việc điều chỉnh HTS đến nồng độ natri huyết thanh mục tiêu là 145 - 155 mEq / L. Tseng,

et al. quan sát tiến cứu 35 bệnh nhân đã nhận được 2 ml / kg liều 23,5% NaCl [16]. Họ kết luận rằng cho HTS theo cách này đã làm giảm ICP và cải thiện CBF, mặc dù kết quả của họ thu được thông qua phân tích hồi quy logistic về tác dụng phụ thuộc liều của HTS lên CBF khi được đo bằng các nghiên cứu tưới máu CT scan. Hội đồng cho rằng các biện pháp này quá gián tiếp để được coi là kết quả như được xác định bởi câu hỏi PICO, đã hạ bậc đánh giá của nghiên cứu này. Một nghiên cứu thứ hai đã hồi cứu so sánh các bệnh nhân được truyền 3% NaCl liên tục được chuẩn độ với natri huyết thanh mục tiêu là 145 - 155 mEq / L với một nhóm chứng không nhận được HTS [9]. Trong khi tổng kích thước mẫu là mạnh mẽ (n = 215), chỉ có 38 bệnh nhân có SAH. Nhóm này không đủ mạnh, và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong các đợt tăng ICP hoặc kết cuộc thần kinh. Do cả hai nghiên cứu đều không đủ sức mạnh và sử dụng các phương pháp điều trị khác nhau để đạt được nồng độ natri mục tiêu, hội đồng cảm thấy dữ liệu có sẵn đã không ủng hộ sử dụng HTS để nhắm mục tiêu điều chỉnh nồng độ natri huyết thanh cụ thể nhằm cải thiện ICP, phù não hoặc kết quả thần kinh.

Mặc dù chất lượng tổng thể của bằng chứng trong lĩnh vực này là rất thấp, hội đồng cảm thấy có đủ sự nhất quán trong các nghiên cứu được công bố để đề xuất liều bolus dựa trên triệu chứng của HTS như một biện pháp hiệu quả để giảm ICP và phù não ở bệnh nhân SAH. Ngoài ra, quản lý bolus HTS cũng có thể tăng natri huyết thanh, cải thiện pH não và tăng oxy hóa mô não [17, 18]. Hiện tại, không có đủ dữ liệu để hỗ trợ việc sử dụng HTS để cải thiện kết cuộc thần kinh, bất kể chiến lược quản trị. Chúng tôi không xác định bất kỳ bằng chứng đáng kể nào để hỗ trợ chiến lược điiều chỉnh nồng độ natri huyết thanh theo mục tiêu cụ thể để giảm ICP hoặc cải thiện kết quả thần kinh ở bệnh nhân SAH, chứng minh sự cần thiết phải nghiên cứu trong tương lai về tác động của các mục tiêu natri cụ thể lên ICP và kết quả thần kinh.

Điều trị bệnh nhân phù não do Chấn thương não (TBI)

Ở những bệnh nhân TBI, việc sử dụng dung dịch natri ưu trương có cải thiện chứng phù não so với mannitol không?

Ở những bệnh nhân TBI, việc sử dụng các dung dịch natri ưu trương cho phù não có cải thiện kết quả thần kinh so với mannitol không?

Khuyến nghị

1. Chúng tôi đề nghị sử dụng các dung dịch natri ưu trương hơn mannitol để kiểm soát ban đầu tình trạng tăng ICP hoặc phù não ở bệnh nhân TBI (khuyến nghị có điều kiện, bằng chứng chất lượng thấp). Chúng tôi đề nghị rằng cả HTS và mannitol đều không được sử dụng với kỳ vọng cải thiện kết quả thần kinh ở bệnh nhân TBI (khuyến nghị có điều kiện, bằng chứng chất lượng thấp).

Đặt vấn đề: Khi đưa ra khuyến nghị này, hội đồng cảm thấy rằng trong khi chất lượng bằng chứng thấp, tính nhất quán của tài liệu cho thấy HTS ít nhất là an toàn và hiệu quả như mannitol. Ngoài ra, hội đồng đồng ý rằng những lợi thế giả định của HTS so với mannitol đối với hồi sức dịch và tưới máu não đã biện minh cho đề xuất sử dụng HTS so với mannitol. Mặc dù hiệu quả điều trị của các tác nhân này đối với tăng ICP hoặc phù não có thể được mong chờ dựa trên tài liệu, không có tác nhân nào được chứng minh là cải thiện kết quả thần kinh.

2. Chúng tôi đề nghị sử dụng mannitol là một biện pháp thay thế hiệu quả ở những bệnh nhân TBI không thể nhận được các dung dịch natri ưu trương (khuyến nghị có điều kiện, bằng chứng chất lượng thấp).

Đặt vấn đề: Mặc dù HTS được khuyến nghị hơn so với sử dụng mannitol, nhưng chất lượng bằng chứng thấp và tài liệu cho thấy rằng mannitol cũng là một lựa chọn an toàn và hiệu quả để kiểm soát ban đầu tăng ICP hoặc phù não ở bệnh nhân TBI, đặc biệt là những người bị tăng natri máu nặng hoặc quá tải dịch.

3. Chúng tôi khuyên bạn không nên sử dụng các dung dịch natri ưu trương trong môi trường ngoài bệnh viện để cải thiện cụ thể kết quả thần

kinh cho bệnh nhân TBI (khuyến nghị mạnh mẽ, bằng chứng chất lượng trung bình).

Đặt vấn đề: Điều trị cấp tính phù não và hội chứng thoát vị thường là cần thiết trong môi trường ngoài bệnh viện. Tuy nhiên, các thử nghiệm lâm sàng được thiết kế tốt không cho thấy bất kỳ lợi ích nào từ việc sử dụng HTS trong môi trường trước bệnh viện về kết quả lâu dài ở bệnh nhân mắc TBI.

4. Chúng tôi đề nghị chống lại việc sử dụng mannitol trong môi trường ngoài bệnh viện để cải thiện kết quả thần kinh cho bệnh nhân TBI (khuyến nghị có điều kiện, bằng chứng chất lượng rất thấp).

Đặt vấn đề: Khi đưa ra khuyến nghị này, hội đồng cảm thấy rằng chất lượng bằng chứng rất thấp và không cho thấy bất kỳ lợi ích tiềm năng nào trong bối cảnh trước bệnh viện về kết quả lâu dài ở bệnh nhân TBI.

Hội đồng đã đánh giá một số nghiên cứu để thông báo các khuyến nghị về việc sử dụng HTS và / hoặc mannitol để cải thiện ICP, phù não hoặc kết quả thần kinh (Bảng 1, Câu hỏi 3 và 4). Hai thuốc này đã được so sánh trong ít nhất tám thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng ở những bệnh nhân mắc ICP tăng từ nhiều nguyên nhân, bao gồm cả TBI [19-26]. Một số nghiên cứu không kiểm soát, hồi cứu và không so sánh cũng đã đánh giá HTS hoặc mannitol ở bệnh nhân mắc TBI. Những nghiên cứu này đều ủng hộ quan niệm rằng cả hai liệu pháp tăng áp lực thâm thấu đều làm giảm hiệu quả ICP (Bảng 3). Dữ liệu có sẵn bị giới hạn bởi tính không đồng nhất của bệnh nhân, cỡ mẫu thấp và phương pháp không nhất quán giữa các nghiên cứu. Ví dụ, một số nghiên cứu sử dụng thiết kế nghiên cứu chéo trong đó bệnh nhân đóng vai trò kiểm soát của chính họ, nhận tuần tự HTS và sau đó là mannitol hoặc ngược lại, trong khi những nghiên cứu khác ngẫu nhiên nhận một tác nhân này hoặc một tác nhân khác [20, 22]. Ngoài ra, một số nghiên cứu ban đầu đánh giá HTS đã sử dụng một sản phẩm kết hợp bao gồm cả HES. Chất lượng tổng thể của bằng chứng là thấp (Bảng 2).

Hội đồng đã thảo luận về việc thiếu bằng chứng chất lượng cao hỗ trợ việc sử dụng ưu tiên một tác nhân tăng thẩm thấu như điều trị đầu tiên cho tình trạng ICP tăng cao trong TBI. Một số phân tích tổng hợp đã đạt được kết luận mâu thuẫn; một số tìm thấy không có sự khác biệt về kết quả liên quan đến ICP ở bệnh nhân TBI, trong khi những người khác ủng hộ HTS [27, 28]. Sự khác biệt trong phân tích thống kê trên các phân tích gộp này có thể đã chiếm tỷ lệ phương sai trong kết quả [28].

Một số ưu điểm của HTS so với mannitol đã được quan sát trong các nghiên cứu ngẫu nhiên, chéo và điều trị cứu vãn ngẫu nhiên [28]. HTS có thể có tác dụng khởi phát nhanh hơn, giảm ICP mạnh mẽ và bền bỉ hơn và có thể thuận lợi ở những bệnh nhân thất bại với mannitol [21]. Các dung dịch natri ưu trương với muối clorua, lactate hoặc bicarbonate dường như đều có hiệu quả [26, 29]. Hội đồng cảm thấy rằng có sự nhất quán trong nhiều nghiên cứu chất lượng thấp hơn rằng HTS có hiệu quả hơn mannitol để giảm ICP hoặc phù não trong dân số này.

Một số phân tích tổng hợp và RCT đã chứng minh không có sự khác biệt đáng kể về kết quả thần kinh khi so sánh các liệu pháp tăng thẩm thấu khác nhau [19, 24, 27, 30]. Đáng chú ý là hai trong số các RCT đã sử dụng liều HTS và mannitol bằng nhau, trong khi thứ ba sử dụng liều thẩm thấu cao hơn gấp đôi NaCl 7,5% so với mannitol [19, 24, 30]. Một nghiên cứu tiến cứu khác đã tổng hợp dữ liệu từ ba thử nghiệm riêng biệt và đánh giá truyền NaCl 20% dựa trên mục tiêu so với chăm sóc tiêu chuẩn [31]. Nhìn chung, không có sự khác biệt về kết quả thần kinh lâu dài giữa các nhóm, nhưng những bệnh nhân sử dụng NaCl 20% biểu hiện tỷ lệ tử vong giảm sau 90 ngày trong phân tích điều chỉnh theo xu hướng (HR 1.74, 95% CI 1.36, 23,23). Tuy nhiên, trọng lượng của các bằng chứng hiện tại không hỗ trợ việc sử dụng các liệu pháp thẩm thấu cho mục đích cụ thể để cải thiện kết quả thần kinh.

Các nghiên cứu cũng đã đánh giá cấp cứu, hồi sức trước bệnh viện bằng HTS hoặc mannitol ở bệnh nhân TBI. Một nghiên cứu khả thi giai

đoạn II đã đánh giá 229 bệnh nhân TBI có GCS <9 và những người bị tụt huyết áp (SBP <100 mm Hg) và chọn ngẫu nhiên từng người để nhận 250 ml NaCl 7,5% hoặc 250 ml Ringer Lactat. Sống sót để xuất viện là tương tự ở cả hai nhóm, cũng như GOSE và sống sót sau 6 tháng [32]. Bulger et al. đã thực hiện một thử nghiệm mù đôi tiến cứu với 1282 bệnh nhân TBI đã nhận được 250 ml bolus NaCl 7,5% / dextran 70 6%, 250 ml NaCl 7,5% hoặc NaCl 250 ml 0,9% trong môi trường trước bệnh viện [33]. Không có sự khác biệt đáng kể trong phân phối phân loại GOSE, Điểm đánh giá khuyết tật hoặc tỷ lệ tử vong theo nhóm điều trị được tìm thấy. Sayre et al. đã đánh giá việc sử dụng mannitol trong môi trường trước bệnh viện ở bệnh nhân TBI và cũng không tìm thấy lợi ích nào đối với tỷ lệ tử vong [34].

Mặc dù chất lượng tổng thể của bằng chứng trong lĩnh vực này là thấp, hội đồng cảm thấy có đủ sự nhất quán trong các nghiên cứu được công bố để đề xuất rằng cả HTS và mannitol đều có hiệu quả trong việc giảm mức tăng ICP và phù não. Hội đồng lưu ý rằng bằng chứng hỗ trợ HTS mạnh mẽ hơn, nhưng mannitol cũng là một lựa chọn hiệu quả. Quyết định liên quan đến việc sử dụng thuốc nào dựa trên các nguồn lực sẵn có, đặc điểm cá nhân của bệnh nhân và các mô hình thực hành địa phương. Mặc dù một trong hai thuốc có thể giải quyết các bất thường về sinh lý của tăng ICP và phù não, nhưng có bằng chứng cho thấy không có tác nhân nào ảnh hưởng trực tiếp đến kết quả thần kinh lâu dài, đặc biệt là khi được sử dụng trong môi trường trước bệnh viện.

Điều trị bệnh nhân phù não do Đột quị gây ra bởi thiếu máu cục bộ (AIS)

Ở những bệnh nhân bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ, việc sử dụng dung dịch natri ưu trương có cải thiện chứng phù não so với mannitol không?

Ở những bệnh nhân bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ, việc sử dụng các dung dịch natri ưu trương cho phù não có cải thiện kết quả thần kinh so với mannitol không?

Khuyến nghị

1. Chúng tôi đề nghị sử dụng dung dịch natri ưu trương hoặc mannitol để kiểm soát ban đầu ICP hoặc phù não ở bệnh nhân đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính (khuyến nghị có điều kiện, bằng chứng chất lượng thấp). Không đủ bằng chứng để khuyến nghị sử dụng muối ưu trương hoặc mannitol để cải thiện kết quả thần kinh ở bệnh nhân đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính.

Đặt vấn đề: Khi đưa ra khuyến nghị này, hội đồng cảm thấy rằng chất lượng bằng chứng thấp và tài liệu ở bệnh nhân mắc AIS không bắt buộc phải đề xuất một thuốc khác để quản lý ban đầu về tăng ICP hoặc phù não. Các yếu tố đặc thù của bệnh nhân có thể được sử dụng để hỗ trợ các bác sĩ lâm sàng trong việc lựa chọn thuốc ban đầu thích hợp ở những bệnh nhân ICP tăng hoặc có các triệu chứng phù não.

2. Chúng tôi đề nghị các bác sĩ lâm sàng xem xét sử dụng các dung dịch natri ưu trương để kiểm soát ICP hoặc phù não ở bệnh nhân đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính không có đáp ứng đầy đủ với mannitol (khuyến nghị có điều kiện, bằng chứng chất lượng thấp).

Đặt vấn đề: Khi đưa ra khuyến nghị này, hội đồng cảm thấy rằng chất lượng bằng chứng là thấp, nhưng tài liệu ở bệnh nhân mắc AIS cho rằng bệnh nhân không có đáp ứng điều trị thích hợp với mannitol vẫn có thể đáp ứng với HTS.

3. Chúng tôi đề nghị chống lại việc sử dụng mannitol theo "lịch dự phòng" trong đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính do khả năng gây hại (khuyến nghị có điều kiện, bằng chứng chất lượng thấp).

Đặt vấn đề: Khi đưa ra khuyến nghị này, hội đồng cảm thấy rằng trong khi chất lượng bằng chứng thấp, việc thiếu lợi ích và mối liên hệ tiềm năng với kết quả thần kinh tồi tệ hơn là hợp lý để tránh mannitol dự phòng ở bệnh nhân đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính.

Hội đồng đã đánh giá liệu việc sử dụng HTS hay mannitol có cải thiện ICP, phù não hay kết quả thần kinh ở bệnh nhân mắc AIS hay không. Hội đồng đã không xác định bất kỳ RCT nào so sánh trực tiếp các tác nhân này

trong AIS thông qua sử dụng kết quả thần kinh làm điểm cuối. Do đó, chúng tôi đã tập hợp các nghiên cứu quan sát so sánh mannitol hoặc HTS không có liệu pháp thẩm thấu cũng như các báo cáo về việc sử dụng liệu pháp thẩm thấu mà không có nhóm đối chứng (Bảng 1, Câu hỏi 5 và 6). Mức độ tổng thể của bằng chứng là thấp (Bảng 4).

Hội đồng đã xác định 11 nghiên cứu đánh giá liệu pháp thẩm thấu để giảm ICP hoặc phù não ở bệnh nhân mắc AIS. Trong đó, ba thử nghiệm ngẫu nhiên, tiến cứu so sánh mannitol trực tiếp với HTS [21, 35, 36]. Phần còn lại là các nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu hoặc hồi cứu đã đánh giá một hoặc cả hai liệu pháp thẩm thấu có hoặc không có nhóm đối chứng. Phần lớn các nghiên cứu này cho thấy rằng cả HTS và mannitol đều có hiệu quả trong việc giảm ICP trong AIS, mặc dù một số nghiên cứu này có dân số hỗn hợp [9, 21, 36-39]. Trong hai nghiên cứu ngẫu nhiên, tiến cứu, việc giảm ICP từ HTS nhanh hơn, rõ rệt hơn và duy trì lâu hơn so với mannitol [21, 36]. Ngoài ra, hai nghiên cứu cho thấy HTS có thể có hiệu quả ngay cả ở những bệnh nhân dùng mannitol đã thất bại [36, 40].

Mặc dù việc sử dụng truyền liên tục HTS được điều chỉnh theo mục tiêu natri là một cách phổ biến trong chăm sóc thần kinh, việc sử dụng chiến lược này trong AIS chỉ được đánh giá trong hai nghiên cứu và có kết quả mâu thuẫn. Một đánh giá cho rằng việc sử dụng liên tục HTS để đạt được tiêu nồng độ natri huyết thanh 145-155 mEq / L có thể liên quan đến ít đợt tăng ICP hơn trên mỗi bệnh nhân, trong khi các nghiên cứu khác chứng minh không có sự khác biệt [9, 37]. Dựa trên các bằng chứng có sẵn, việc sử dụng NaCl 3% để nhắm đạt mục tiêu nồng độ natri huyết thanh cụ thể không nhất quán chứng minh giảm các đợt tăng ICP và dường như không cải thiện kết quả thần kinh ở bệnh nhân mắc AIS.

Nhìn chung, cả mannitol và HTS dường như có hiệu quả trong việc giảm ICP và phù não ở bệnh nhân mắc AIS. Với những hạn chế của các nghiên cứu trên (cỡ mẫu nhỏ, quần thể không đồng nhất, không đủ thông tin về tải thẩm thấu), chúng tôi không thể kết luận chắc chắn rằng một tác nhân trị liệu thẩm thấu rõ ràng là vượt trội so với loại khác để giảm ICP.

Tuy nhiên, có vẻ như HTS có thể khởi phát tác dụng nhanh hơn, giảm ICP mạnh mẽ và bền bỉ hơn và có thể thuận lợi cho những bệnh nhân thất bại với mannitol [36, 40].

Sau khi đã thiết lập được những lợi ích tiềm năng của liệu pháp thẩm thấu trong việc cải thiện áp lực nội sọ, hội đồng tiếp theo đã đánh giá 10 nghiên cứu tập trung vào liệu pháp thẩm thấu để cải thiện kết quả thần kinh trong AIS. Trong số các nghiên cứu này, chỉ có một nghiên cứu là RCT (so sánh mannitol với không có liệu pháp thẩm thấu) [41]. Chỉ có hai nghiên cứu khác được phân loại kết quả riêng biệt giữa mannitol và HTS trong AIS; tuy nhiên, những nghiên cứu này không trực tiếp so sánh các phương pháp điều trị này và do đó không thể phân tích hiệu quả tương đối [42, 43]. Trong số các nghiên cứu này, các liệu pháp thẩm thấu được thực hiện theo nhiều cách khác nhau, từ liều dùng hàng ngày theo lịch trình, liều lượng đến theo mục tiêu natri huyết thanh cụ thể (trong trường hợp HTS), hoặc dùng thuốc không liên tục trong khoảng thời gian vài ngày [9, 10, 37, 41, 42, 44-47]. Chỉ định điều trị thẩm thấu cũng thay đổi: tăng ICP, phù não hoặc điều trị dự phòng [10, 37].

Nhìn chung, dữ liệu là yếu và mâu thuẫn khi đánh giá ảnh hưởng của các tác nhân thẩ thấu đến kết quả thần kinh sau AIS. Một phân tích trong một khảo sát tiến cứu đã báo cáo tỷ lệ tử vong được cải thiện và mRS 3 tháng trong AIS được điều trị bằng 5,1 - 7,6% NaCl, nhưng điều này không được so sánh với một nhóm điều trị hoặc nhóm kiểm soát khác [42]. Một loạt trường hợp nhỏ khác đã báo cáo sự cải thiện GCS hoặc phản ứng đồng tử ở một số bệnh nhân sau một liều mannitol, nhưng, chỉ có bảy bệnh nhân và không có nhóm đối chứng, không thể đưa ra kết luận chắc chắn [44]. Nghiên cứu Koenig cũng được đưa vào để giải quyết câu hỏi PICO này, nhưng lợi ích tiềm năng của NaCl 23,4% ở bệnh nhân AIS không thể thấy rõ trong báo cáo này [10]. RCT duy nhất là một nghiên cứu cũ trên 77 bệnh nhân mắc AIS mà không tìm thấy sự thay đổi nào về kết quả thần kinh sau một liều duy nhất 0,8 đến 0,9 g / kg mannitol trong 10 ngày [41]. Phần lớn

các nghiên cứu quan sát cũng báo cáo không có sự khác biệt về kết quả thần kinh sau khi điều trị bằng liệu pháp thẩm thấu [9, 45, 47, 48].

Ngược lại, một số báo cáo đã đề xuất tác hại với liệu pháp thẩm thấu dự phòng bằng mannitol sau AIS. Hai nghiên cứu lớn, hồi cứu, đoàn hệ đã báo cáo tăng nguy cơ tử vong sau 30 ngày và / hoặc phụ thuộc chức năng lớn hơn với việc sử dụng dự phòng liều mannitol theo lịch trình [45, 46]. Tuy nhiên, những phát hiện của cả hai nghiên cứu này có thể đã bị sai lệch bởi khả năng dùng mannitol thường xuyên hơn ở những bệnh nhân bị bệnh nặng nhất. Sai lệch điều trị tiềm năng này không thể được tính toán đầy đủ sau khi điều chỉnh đa biến.

Mặc dù chất lượng tổng thể của bằng chứng trong lĩnh vực này là thấp, hội đồng cảm thấy có đủ sự nhất quán trong các nghiên cứu được công bố để cho thấy rằng cả HTS và mannitol đều có hiệu quả trong việc giảm mức tăng ICP và phù não trong AIS. Ngược lại, bằng chứng tổng thể không hỗ trợ liệu pháp thẩm thấu thường qui để cải thiện kết quả thần kinh sau AIS, và trên thực tế, việc sử dụng mannitol dự phòng có thể liên quan đến tác hại.

Điều trị phù não trên bệnh nhân Xuất huyết nội sọ (ICH)

Ở những bệnh nhân ICH, việc sử dụng dung dịch natri ưu trương có cải thiện chứng phù não so với mannitol không?

Ở những bệnh nhân ICH, việc sử dụng liệu pháp corticosteroid có cải thiện kết quả thần kinh so với giả dược / đối chứng không?

Khuyến nghị về trị liệu thẩm thấu

1. Chúng tôi đề nghị sử dụng các dung dịch natri ưu trương hơn mannitol để kiểm soát ICP hoặc phù não ở bệnh nhân xuất huyết nội sọ (khuyến nghị có điều kiện, bằng chứng chất lượng rất thấp).

Đặt vấn đề: Khi đưa ra khuyến nghị này, hội đồng cảm thấy rằng mặc dù chất lượng bằng chứng rất thấp, tính nhất quán của tài liệu cho thấy HTS ít nhất là an toàn và hiệu quả như mannitol. Ngoài ra, hội đồng đồng ý rằng những lợi thế giả định của HTS so với mannitol đối với hồi sức dịch và tưới máu não đã biện minh cho đề xuất sử dụng HTS so với mannitol.

2. Chúng tôi đề nghị sử dụng liều bolus dựa trên triệu chứng hoặc sử dụng nồng độ natri theo mục tiêu là chiến lược quản lý dung dịch natri ưu trương phù hợp để kiểm soát tăng ICP hoặc phù não ở bệnh nhân xuất huyết nội sọ (khuyến nghị có điều kiện, bằng chứng chất lượng rất thấp).

Đặt vấn đề: Khi đưa ra khuyến nghị này, hội đồng cảm thấy rằng chất lượng bằng chứng rất thấp và tài liệu ở bệnh nhân ICH không bắt buộc phải đề xuất một phương pháp sử dụng HTS so với phương pháp điều trị ban đầu về tăng ICP hoặc phù não. Các yếu tố đặc thù của bệnh nhân có thể được sử dụng để hỗ trợ các bác sĩ lâm sàng trong việc lựa chọn tác nhân ban đầu thích hợp.

Hội đồng đã đánh giá giá trị tương đối của HTS và mannitol trong việc cải thiện ICP, phù não hoặc kết quả thần kinh ở bệnh nhân ICH (Bảng 1, Câu hỏi 7). Hội đồng đã xác định bốn nghiên cứu khảo sát HTS một mình, một nghiên cứu liên quan đến mannitol và không có nghiên cứu nào so sánh hai loại thuốc này. Chất lượng tổng thể của bằng chứng là rất thấp (Bảng 5).

Ba nghiên cứu đề cập đến việc sử dụng NaCl 3% truyền liên tục được điều chỉnh để đạt được nồng độ natri mục tiêu là 145-155 mEq / L [9, 37, 49]. Hauer et al. báo cáo về một quần thể bệnh nhân chăm sóc thần kinh hỗn hợp bao gồm 120 bệnh nhân ICH [9]. Những bệnh nhân này đã được truyền NaCl 3% với natri huyết thanh mục tiêu là 145-155 mEq / L so với nhóm đoàn hệ và kết quả được báo cáo cụ thể cho bệnh nhân ICH. Một nghiên cứu tiền cứu trên 26 bệnh nhân ICH được điều trị bằng truyền liên tục NaCl 3% đã chứng minh giảm phù não và số lần tăng ICP [49]. Ngược lại, một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu với một nhóm nhỏ gồm 8 bệnh nhân ICH được truyền natri acetate / clorua 3% liên tục (với các liều bổ sung khi cần thiết) không tìm thấy sự khác biệt về ICP hoặc hiệu ứng khối lượng trong 12 giờ [37]. Dữ liệu từ nghiên cứu Koenig đã nói ở trên được đưa vào để giải quyết câu hỏi PICO này vì bệnh nhân ICH được đưa vào mặc dù họ không thể tách ra khỏi các quần thể bệnh nhân khác [10]. Dữ liệu từ các

nghiên cứu này là mâu thuẫn, và các bác sĩ lâm sàng nên cân nhắc rủi ro và lợi ích của việc nhắm mục tiêu nồng độ natri trong quản lý ngắn hạn ICP và phù não ở bệnh nhân ICH.

Hội đồng thừa nhận rằng có một số bài báo thường được tham khảo báo cáo về việc sử dụng mannitol ở bệnh nhân mắc ICH không có trong hướng dẫn này, vì chúng không giải quyết các câu hỏi PICO cụ thể này [50-52]. Hai ấn phẩm gần đây, cả hai đều chứng minh nguy cơ tiềm ẩn mở rộng khối máu tụ, cuối cùng đã bị loại khỏi đánh giá của chúng tôi vì kết quả nghiên cứu không trực tiếp giải quyết các câu hỏi PICO như đã viết (mặc dù mở rộng khối máu tụ là quan trọng trên lâm sàng, hội đồng không cảm thấy biến này là trực tiếp liên quan đến phù não hoặc ICP) [53, 54]. Tuy nhiên, hội đồng cảm thấy rằng kết quả của họ có thể khiến các nhà cung cấp tạm dừng về sự an toàn của mannitol ở bệnh nhân ICH. Trước những lo ngại này, cùng với việc thiếu các bài báo được công bố đánh giá tác động của mannitol đối với các kết quả ngắn hạn, hội đồng không thể khuyến nghị sử dụng mannitol trong dân số này vào thời điểm này.

Mặc dù chất lượng tổng thể của bằng chứng trong lĩnh vực này là rất thấp, hội đồng cảm thấy có đủ sự nhất quán trong các nghiên cứu được công bố để cho thấy HTS có hiệu quả trong việc giảm độ cao ICP và phù não. Ngược lại, các nghiên cứu được công bố về mannitol không liên quan trực tiếp đến câu hỏi PICO và chúng ngụ ý tác hại; do đó, hội đồng ủng hộ HTS hơn mannitol.

Khuyến cáo Corticosteroids trên bệnh nhân phù não do xuất huyết trong não

1. Chúng tôi đề nghị chống lại việc sử dụng corticosteroid để cải thiện kết quả thần kinh ở bệnh nhân xuất huyết nội sọ do khả năng tăng tỷ lệ tử vong và biến chứng nhiễm trùng (khuyến nghị mạnh mẽ, bằng chứng chất lượng vừa phải).

Hội đồng đã đánh giá xem việc sử dụng corticosteroid ở bệnh nhân ICH có ảnh hưởng đến kết quả thần kinh hay không, bao gồm tử vong

hoặc tình trạng chức năng tại bất kỳ thời điểm nào được chỉ định. Hội đồng tập hợp các phân tích tổng hợp của Cochrane, hai nghiên cứu chất lượng từ trung bình đến cao và một số nghiên cứu chất lượng thấp khác trong đánh giá của họ (Bảng 1, Câu hỏi 8) [55-62]. Chất lượng tổng thể của bằng chứng là vừa phải (Bảng 6).Một tổng quan Cochrane năm 2005 đã đánh giá tác động của corticosteroid đối với kết quả thần kinh ở bệnh nhân ICH so với giả dược hoặc chuẩn kiểm soát chăm sóc. Tổng quan không tìm thấy bằng chứng hỗ trợ việc sử dụng corticosteroid thường quy ở bệnh nhân ICH tiên phát và nhấn mạnh khả năng gây hại ở những bệnh nhân này [61]. Một thử nghiệm ngẫu nhiên, tiến cứu, có đối chứng giả dược (n = 93) của dexamethasone với giả dược ở bệnh nhân ICH đã bị dừng do tăng tỷ lệ biến chứng nhiễm trùng và tiểu đường, trong khi một nghiên cứu khác (n = 40) cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong hoặc kết quả thần kinh [55, 62]. Sharafadinzadeh et al. đã công bố một thử nghiệm kiểm soát giả dược trên 225 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ tử vong cao hơn trong nhóm dexamethasone [56]. Bốn nghiên cứu chất lượng thấp khác đều không tìm thấy sự cải thiện nào về kết quả liên quan đến sử dụng dexamethasone, với hai nghiên cứu chứng minh tỷ lệ tử vong gia tăng trong nhóm điều trị [57-60].

Điều trị phù não bệnh nhân Viêm màng não do vi khuẩn

Ở những bệnh nhân bị viêm màng não do vi khuẩn, việc sử dụng dung dịch natri ưu trương cho chứng phù não có cải thiện CE so với mannitol không?

Ở những bệnh nhân bị viêm màng não do vi khuẩn, việc sử dụng liệu pháp corticosteroid có cải thiện kết quả thần kinh so với giả dược / đối chứng không?

Khuyến nghị

1. Chúng tôi khuyên dùng dexamethasone 10 mg tiêm tĩnh mạch mỗi 6 giờ trong 4 ngày để giảm di chứng thần kinh (chủ yếu là mất thính giác)

ở bệnh nhân viêm màng não do vi khuẩn cộng đồng (khuyến cáo mạnh, bằng chứng chất lượng vừa phải).

2. Chúng tôi đề nghị dùng dexamethasone 0,15 mg/kg tiêm tĩnh mạch mỗi 6 giờ trong 4 ngày như một liều thay thế cho bệnh nhân có trọng lượng cơ thể thấp hoặc nguy cơ cao về tác dụng phụ của corticosteroid (tuyên bố thực hành tốt).

3. Chúng tôi khuyên bạn nên dùng dexamethasone trước hoặc với liều kháng sinh đầu tiên ở bệnh nhân viêm màng não do vi khuẩn (khuyến nghị mạnh mẽ, bằng chứng chất lượng vừa phải).

4. Chúng tôi khuyên bạn nên sử dụng corticosteroid để giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân viêm màng não do lao (khuyến nghị mạnh mẽ, chất lượng bằng chứng vừa phải). Chúng tôi không thể đưa ra khuyến nghị về một loại corticosteroid hoặc liều cụ thể ở bệnh nhân viêm màng não do lao vì không nhất quán và các liều được đánh giá trong tài liệu.

5. Chúng tôi đề nghị nên tiếp tục điều trị bằng corticosteroid trong hai tuần trở lên ở bệnh nhân viêm màng não lao (khuyến nghị có điều kiện, chất lượng bằng chứng thấp).

Đặt vấn đề: Khi đưa ra khuyến nghị này, hội đồng cảm thấy rằng chất lượng bằng chứng là thấp và sự thay đổi đáng kể tồn tại trong và trên các nghiên cứu về thời gian điều trị bằng corticosteroid. Bác sĩ lâm sàng nên sử dụng đáp ứng đặc hiệu của bệnh nhân và các yếu tố lâm sàng để tối ưu hóa thời gian điều trị bằng corticosteroid trong môi trường này.

6. Không đủ bằng chứng để xác định liệu dung dịch natri ưu trương hoặc mannitol có hiệu quả hơn để giảm ICP hoặc phù não ở bệnh nhân viêm màng não do vi khuẩn mắc phải trong cộng đồng.

Hội đồng đã đánh giá liệu việc sử dụng corticosteroid có cải thiện kết quả thần kinh ở bệnh nhân viêm màng não do vi khuẩn mắc phải trong cộng đồng và viêm màng não do lao hay không. (Bảng 1, Câu hỏi 9 và 10) Hội đồng bầu chọn tập trung vào hai lĩnh vực này trong phạm vi rộng hơn của viêm màng não do vi khuẩn do tính phổ biến và tỷ lệ lưu hành trên toàn thế giới. Các tài liệu mô tả việc sử dụng corticosteroid trong viêm màng não do vi khuẩn mắc phải trong cộng đồng rất rộng và bao gồm nhiều nghiên cứu kết hợp giữa người lớn và trẻ em, cũng như bệnh nhân suy giảm miễn dịch hỗn hợp, suy giảm miễn dịch và bệnh nhân không biết tình trạng miễn dịch. Trong khi các loại corticosteroid khác nhau đã được đánh giá, phần lớn áp dụng dexamethasone. Sử dụng kháng sinh cụ thể và thời gian corticosteroid liên quan đến liều kháng sinh không phải lúc nào cũng được mô tả nhưng được ghi chú trong bảng bằng chứng áp dụng khi có thông tin. Chất lượng tổng thể của bằng chứng là vừa phải (Bảng 7 và 8).

Viêm màng não do vi khuẩn

Ba phân tích tổng hợp đã cho thấy những tác dụng khác nhau của việc điều trị bằng corticosteroid đối với kết quả trong viêm màng não do vi khuẩn mắc phải tại cộng đồng [63-65]. Các phân tích tổng hợp này khác nhau về phương pháp và đánh giá bệnh nhân trong các khoảng thời gian khác nhau, nhưng tương tự nhau ở chỗ chúng bao gồm một số thử nghiệm ngẫu nhiên giống nhau. Do nguy cơ không đồng nhất cao trong các phân tích tổng hợp này và chất lượng thấp của một số nghiên cứu có trong mỗi phân tích tổng hợp, chất lượng tổng thể của các phân tích gộp này được phân loại là thấp và sức mạnh của những phát hiện này nên được áp dụng thận trọng trong thực tế . Ngoài ra, một số chồng chéo trong dữ liệu và khoảng thời gian tồn tại; do đó, hội đồng đã tính đến điều này để không quá nhấn mạnh các nghiên cứu cụ thể trong các khuyến nghị. Một phân tích tổng hợp của Brouwer et al. bao gồm 25 RCT từ 1963-2013 và đánh giá trẻ em và người lớn với các tác nhân và liều corticosteroid khác nhau. Nhìn

chung, không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong hoặc di chứng thần kinh, mặc dù sử dụng corticosteroid làm giảm đáng kể tỷ lệ mất thính lực [63]. Bệnh nhân ở khu vực có nguồn lực y tế cao (giàu) được điều trị bằng corticosteroid đã giảm thính lực so với những người ở khu vực tài nguyên thấp. Ngoài ra, một nhóm nhỏ bệnh nhân bị viêm màng não do Streptococcus pneumoniae đã chứng minh tỷ lệ tử vong thấp hơn khi điều trị bằng corticosteroid [63]. Khi bảy nghiên cứu từ phân tích tổng hợp này được phân tích riêng biệt chỉ với dữ liệu bệnh nhân trưởng thành, không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa các nhóm. Bốn trong số các nghiên cứu này bao gồm mất thính lực như là một phần của các kết quả thần kinh và thấy rằng nó thấp hơn đáng kể ở những bệnh nhân được điều trị bằng corticosteroid.

Một phân tích tổng hợp thứ hai của Vardakas et al. bao gồm 10 RCT được xuất bản từ năm 1963 đến 2007 và xác định rằng corticosteroid không liên quan đến việc giảm tỷ lệ tử vong chung [64]. Một phân tích phân nhóm cho thấy điều trị bằng corticosteroid có liên quan đến tỷ lệ tử vong thấp hơn trong viêm màng não đã được chứng minh trong phòng thí nghiệm, viêm màng não do Streptococcus pneumoniae và ở những bệnh nhân ở khu vực có nguồn lực y tế cao. Phân tích sâu hơn chỉ các thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát chất lượng cao trong phân tích tổng hợp cho thấy sử dụng corticosteroid có liên quan đến giảm thính lực. Một phân tích phân nhóm bổ sung loại bỏ chủ yếu bệnh nhân dương tính với HIV đã chứng minh rằng điều trị bằng corticosteroid có liên quan đến tỷ lệ tử vong thấp hơn [64, 66]. Cuối cùng, Van de Beek et al. đã công bố một phân tích tổng hợp của năm thử nghiệm được công bố từ năm 2002 đến 2007 bằng cách sử dụng dữ liệu bệnh nhân riêng lẻ [67]. Nhìn chung, họ không tìm thấy sự khác biệt về tỷ lệ tử vong, khuyết tật thần kinh hoặc mất thính lực nghiêm trọng. Một phân tích hậu kiểm cho thấy, trong số những người sống sót, sử dụng corticosteroid có liên quan đến việc giảm mất thính lực.

Thử nghiệm cá nhân cho thấy xu hướng tương tự. de Gans et al. đã công bố RCT mang tính bước ngoặt khi sử dụng corticosteroid trong viêm

màng não do vi khuẩn mắc phải tại cộng đồng, bệnh nhân đã ngẫu nhiên dùng dexamethasone 10 mg tiêm tĩnh mạch mỗi 6 giờ trong 4 ngày với liều dexamethasone đầu tiên 15 phút 20 phút trước hoặc bằng kháng sinh [68]. Dexamethasone cải thiện GOS và giảm tỷ lệ tử vong, nhưng không có lợi cho các di chứng thần kinh khác bao gồm mất thính lực. Trong một phân tích phân nhóm bệnh nhân bị viêm màng não do Streptococcus pneumoniae, kết quả thần kinh và tỷ lệ di chứng thần kinh được cải thiện ở nhóm dùng dexamethasone so với giả dược. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy bệnh nhân bị viêm màng não do Streptococcus pneumoniae có thể giảm thính lực và giảm nguy cơ tử vong do điều trị bằng corticosteroid [63, 64, 69, 70]. Kết hợp lại với nhau, ba phân tích tổng hợp và nhiều thử nghiệm riêng lẻ cho thấy corticosteroid không ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong nói chung, mặc dù một số tập hợp bệnh nhân khác biệt có thể đạt được lợi ích tử vong. Ngoài ra, corticosteroid có thể đóng vai trò giảm thiểu mất thính lực.

Đáng chú ý, Hướng dẫn điều trị Viêm màng não do vi khuẩn Hiệp hội bệnh truyền nhiễm của Hoa Kỳ đã đánh giá việc sử dụng corticosteroid năm 2004 [71]. Những hướng dẫn này bao gồm cả bệnh nhân người lớn và trẻ em. Các tác giả khuyến cáo sử dụng dexamethasone ở người lớn bị viêm màng não do Streptococcus pneumoniae nghi ngờ hoặc đã được chứng minh và tránh sử dụng corticosteroid nếu đã bắt đầu sử dụng thuốc kháng sinh (cả hai đều có GRADE - tương đương với khuyến cáo mạnh mẽ, bằng chứng chất lượng cao). Họ cũng lưu ý rằng dữ liệu không đủ để khuyên dùng dexamethasone ở người lớn bị viêm màng não do một mầm bệnh không rõ hoặc không do phế cầu khuẩn. Hội thảo đã bầu chọn để đề xuất liều dexamethasone được sử dụng trong nghiên cứu de Gans vì đây là nghiên cứu "hạt giống" và cung cấp một chế độ dùng thuốc dễ dàng, thực tế.

Có sự khan hiếm các tài liệu được xuất bản đề cập đến việc sử dụng HTS hoặc mannitol để kiểm soát tăng ICP hoặc phù não trong viêm màng

não do vi khuẩn mắc phải trong cộng đồng (Bảng 9). Hội đồng đã xác định một nghiên cứu có liên quan, không đánh giá cụ thể vai trò của liệu pháp thẩm thấu mà chỉ xác định rằng kiểm soát ICP bằng cách kết hợp các phương pháp cải thiện tỷ lệ tử vong trong viêm màng não do vi khuẩn cộng đồng [72]. Đáng chú ý, chỉ có 40% bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu này được điều trị bằng liệu pháp thẩm thấu. Nhiều nghiên cứu đánh giá việc sử dụng glycerol cho tăng ICP trong viêm màng não do vi khuẩn mắc phải trong cộng đồng và không cho thấy lợi ích tử vong [73, 74].

Lao màng não

Hội đồng đã đánh giá việc sử dụng điều trị bằng corticosteroid ở bệnh nhân viêm màng não do lao tách biệt với viêm màng não do vi khuẩn mắc phải tại cộng đồng (Bảng 1, Câu hỏi 9 và 10). Viêm màng não lao xảy ra ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch, thường gặp ở những khu vực có nguồn lực y tế thấp (nghèo) và thường có tỷ lệ mắc và tử vong cao hơn so với viêm màng não do vi khuẩn mắc phải trong cộng đồng [75]. Nghiên cứu tài liệu đã xác định một số RCT và một phân tích tổng hợp, cũng như một số nghiên cứu khác đánh giá corticosteroid trong viêm màng não do lao. Chất lượng tổng thể của bằng chứng là vừa phải (Bảng 8 của Tài liệu bổ sung điện tử).

Phân tích tổng hợp của Prasad et al. Bao gồm 1337 bệnh nhân người lớn và trẻ em bị viêm màng não do lao đã nhận được corticosteroid. Các nghiên cứu sử dụng nhiều loại thuốc khác và trong các khoảng thời gian khác nhau cũng được đưa vào phân tích này [76]. Sau 3 tháng theo dõi 18 tháng, corticosteroid sử dụng đã giảm gần 25% tỷ lệ tử vong, nhưng không thay đổi kết quả thần kinh tổng thể. Những kết quả này phù hợp với một RCT có chất lượng vừa phải đã đánh giá một liều dexamethasone giảm dần và thấy rằng nó làm giảm tỷ lệ tử vong, nhưng không bị thiếu hụt thần kinh. Hiệu quả điều trị này phù hợp giữa các nhóm nhỏ về mức độ nghiêm trọng của bệnh và tình trạng HIV [77]. Ngược lại, các thử nghiệm ngẫu nhiên khác trong viêm màng não do lao cho thấy không có lợi ích gì đối với tỷ lệ tử vong hoặc bệnh tật và bị nhầm lẫn bởi một loạt các chiến lược

liều và loại thuốc corticosteroid được sử dụng trong các nghiên cứu. Thời gian điều trị bằng corticosteroid dao động từ 1 đến 8 tuần trong các nghiên cứu này và không có khoảng thời gian điều trị dứt khoát nào xuất hiện từ các bằng chứng có sẵn [78-80]. Nhìn chung, có một số ý kiến cho rằng corticosteroid có thể làm giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân viêm màng não lao và thời gian điều trị có thể dài hơn nhiều so với viêm màng não mắc phải tại cộng đồng.

Điều trị bệnh nhân phù não do Bệnh não-gan

Ở những bệnh nhân mắc bệnh não gan, việc sử dụng các dung dịch natri ưu trương có cải thiện chứng phù não so với mannitol không?

Ở những bệnh nhân mắc bệnh não gan, việc sử dụng liệu pháp thẩm thấu có cải thiện kết quả thần kinh khi xuất viện so với các thuốc hạ amoniac không?

Khuyến nghị

1. Chúng tôi đề nghị sử dụng dung dịch natri ưu trương hoặc mannitol để kiểm soát ICP hoặc phù não ở bệnh nhân mắc bệnh não gan (khuyến nghị có điều kiện, bằng chứng chất lượng rất thấp).

Đặt vấn đề: Khi đưa ra khuyến nghị này, hội đồng cảm thấy rằng chất lượng bằng chứng rất thấp và tài liệu ở những bệnh nhân mắc bệnh não gan không bắt buộc phải đề xuất một phương thức trị liệu thẩm thấu so với phương thức khác. Do đó, một trong hai thuốc có thể được sử dụng và các yếu tố đặc thù của bệnh nhân có thể được sử dụng để hỗ trợ các bác sĩ lâm sàng trong việc lựa chọn thuốc ban đầu thích hợp.

2. Không đủ bằng chứng để xác định liệu liệu pháp thẩm thấu hay liệu pháp hạ amoniac có cải thiện kết quả thần kinh ở bệnh nhân mắc bệnh não gan hay không.

Hội đồng đánh giá liệu việc sử dụng HTS có làm giảm ICP hay phù não hiệu quả hơn mannitol ở bệnh nhân mắc HE (Bảng 1, Câu 11). Hội đồng đã xác định năm nghiên cứu đánh giá mannitol hoặc HTS là đơn trị

liệu, nhưng không tìm thấy bất kỳ nghiên cứu nào so sánh trực tiếp hai tác nhân [81, 85]. Chất lượng tổng thể của bằng chứng là rất thấp (Bảng 10). Các nghiên cứu ban đầu đã đánh giá các kết hợp khác nhau của các phương pháp điều trị (mannitol, dexamethasone) ở bệnh nhân suy gan và tăng ICP [81, 83]. Những nghiên cứu này được xếp loại chất lượng thấp vì chúng đánh giá rất thay đổi và không nhất quán về tác dụng của mannitol đối với ICP. Tuy nhiên, kết quả cho thấy một số lợi ích của mannitol trong bối cảnh này. Một nghiên cứu đối chứng với giả dược trên 30 bệnh nhân bị suy gan cấp tính và tăng ICP đã đánh giá bolus NaCl 3% để duy trì natri huyết thanh 145 - 155 mEq / L, làm tăng natri huyết thanh và giảm đáng kể ICP so với giả dược [82]. Các phân tích hồi cứu của bệnh nhân suy gan được điều trị bằng siêu âm cho thấy kết quả mâu thuẫn dựa trên hình ảnh: NaCl 23,4% làm giảm thể tích mô não (được đo bằng MRI hoặc hình ảnh kéo căng), trong khi mannitol không ảnh hưởng đến nước não hoặc tình trạng lâm sàng [84, 85].

Bằng chứng được xác định bởi hội đồng cho thấy rằng liệu pháp thẩm thấu có thể điều trị hiệu quả ICP hoặc phù não tăng cao trong bối cảnh suy gan tối cấp và HE; tuy nhiên, cần nhiều nghiên cứu hơn để xác định chiến lược điều trị tối ưu. Sự sẵn có của một thử nghiệm lâm sàng tiến triển tốt được so sánh giữa HTS và mannitol trong quần thể bệnh nhân này sẽ thay đổi đáng kể sức mạnh của bằng chứng trong lĩnh vực này. Ngoài ra, một khoảng trống trong tài liệu tồn tại liên quan đến ảnh hưởng của liệu pháp hạ amoniac lên ICP, phù não hoặc kết quả thần kinh.

Xem xét tính an toàn các dung dịch trong Liệu pháp thẩm thấu

Ở những bệnh nhân nhận mannitol, khoảng cách thẩm thấu hoặc thẩm thấu dự đoán tốt nhất khả năng mắc AKI?

Ở những bệnh nhân dùng dung dịch natri ưu trương, nồng độ natri huyết thanh dự đoán tốt nhất độc tính [AKI, nhiễm toan không mong muốn] so với nồng độ clorua huyết thanh?

Các khuyến nghị để đánh giá nguy cơ tổn thương thận sau khi sử dụng Mannitol
1. Chúng tôi đề nghị sử dụng khoảng cách thẩm thấu trên ngưỡng thẩm thấu huyết thanh trong khi điều trị bằng mannitol để theo dõi nguy cơ AKI (khuyến nghị có điều kiện, bằng chứng chất lượng rất thấp).

Đặt vấn đề: Khi đưa ra khuyến nghị này, hội đồng cảm thấy rằng chất lượng bằng chứng là rất thấp. Mặc dù khoảng cách thẩm thấu chưa được xác định rõ ràng để dự đoán AKI trong quá trình điều trị bằng mannitol, khoảng cách thẩm thấu dường như tương quan tốt nhất với nồng độ mannitol và nồng độ mannitol tăng cao nhất có liên quan đến độc tính. Do đó, lý do sinh lý cho việc sử dụng khoảng cách thẩm thấu mạnh hơn so với sử dụng ngưỡng thẩm thấu theo kinh nghiệm.

2. Không đủ bằng chứng để đề xuất giá trị ngưỡng cho khoảng cách thẩm thấu khi đánh giá nguy cơ chấn thương thận cấp tính.

Đặt vấn đề: Khi đưa ra khuyến nghị này, hội đồng cảm thấy rằng chất lượng bằng chứng quá thấp để đưa ra khuyến nghị dứt khoát. Mặc dù hội thảo nhận ra rằng khoảng cách thẩm thấu 20 mOsm / kg đã được sử dụng trong thực hành lâm sàng, chúng tôi không thể xác định bằng chứng để hỗ trợ ngưỡng này. Nghiên cứu cho thấy rằng nồng độ mannitol trong huyết thanh là phương pháp hiệu quả nhất để đánh giá nhưng nguy cơ AKI, nhưng phép đo trong phòng thí nghiệm này không phổ biến. Chúng tôi đã xác định được một nghiên cứu chứng minh khoảng cách thẩm thấu 55 mOsm / kg hoặc cao hơn có liên quan nhiều nhất đến nồng độ mannitol trong huyết thanh.

3. Các biện pháp lượng giá chức năng thận nên được theo dõi chặt chẽ ở những bệnh nhân sử dụng mannitol do nguy cơ AKI với liệu pháp thẩm thấu (tuyên bố thực hành tốt).

Hội đồng đã đánh giá liệu khoảng cách thẩm thấu có thể dự đoán được AKI hơn ngưỡng thẩm thấu ở bệnh nhân chăm sóc thần kinh nhận mannitol (Bảng 1, Câu 13). Ba bài báo đã đề cập đến vấn đề cụ thể này,

mặc dù không có nghiên cứu nào so sánh trực tiếp hai biện pháp [86-88]. Do thiếu so sánh trực tiếp này, chúng tôi không thể đưa ra khuyến nghị mạnh mẽ cho một chiến lược giám sát so với chiến lược khác. Hội đồng xác định kết quả đáng quan tâm là bất kỳ liên quan đến rối loạn chức năng thận. Chất lượng tổng thể của bằng chứng là rất thấp (Bảng 11).

T ỷ lệ mắc AKI được ước tính là từ 6 đến 12% bệnh nhân được điều trị bằng mannitol [88, 89]. Một số yếu tố nguy cơ cụ thể đã được xác định ở những bệnh nhân mắc AKI liên quan đến mannitol, bao gồm suy tim, tiểu đường, mức độ nghiêm trọng cao hơn của bệnh (APACHE II hoặc NIHSS) và rối loạn chức năng thận trước đó [88, 89]. Cơ chế chính xác cho AKI liên quan đến mannitol không được xác định rõ, nhưng dường như có liên quan đến nồng độ [90].

Bằng chứng rất hạn chế có sẵn để hướng dẫn các bác sĩ lâm sàng trong việc lựa chọn thông số thẩm thấu khi sử dụng mannitol. Các bác sĩ lâm sàng thường sử dụng độ thẩm thấu huyết thanh là 320 mOsm / kg hoặc khoảng cách thẩm thấu 20-55 mOsm / kg để ước tính nguy cơ AKI với mannitol; cả hai đều là chất thay thế gián tiếp của nồng độ mannitol huyết thanh [91]. Nồng độ mannitol huyết thanh có thể là chỉ số tốt nhất về nguy cơ AKI dựa trên mô hình động vật, tuy nhiên hầu hết các phòng thí nghiệm lâm sàng không thể đo trực tiếp điều này [92]. Trong các biện pháp lượng giá lâm sàng, nồng độ mannitol trong huyết thanh dường như tương quan tốt nhất với khoảng cách thẩm thấu [86, 91]. Trong một loạt ca gồm tám bệnh nhân bị AKI do mannitol gây ra, khoảng cách thẩm thấu tăng cao đã xuất hiện ở tất cả các bệnh nhân ngoại trừ hai bệnh nhân (khoảng cách thẩm thấu trung bình 74 mOsm/kg) [86]. Các bài báo ban đầu mô tả ngưỡng thẩm thấu huyết thanh 320 mOsm/L bao gồm các chế độ dùng thuốc mannitol thay đổi theo các mô hình điều trị khác nhau có thể không còn áp dụng cho trị liệu hiện tại (ví dụ, truyền liên tục) [87, 93]. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng ngưỡng thẩm thấu lớn hơn 320 mOsm/L không ảnh hưởng đến tỷ lệ mắc AKI [88]. Các bác sĩ lâm sàng nên theo dõi tình

trạng thể tích nội mạch, chức năng thận và một số biện pháp thẩm thấu huyết thanh chặt chẽ khi sử dụng mannitol ở bệnh nhân phù não.

Các khuyến nghị để đánh giá nguy cơ độc tính (tổn thương thận cấp tính hoặc nhiễm toan không mong muốn) sau khi dùng dung dịch natri ưu trương

1. Chúng tôi đề nghị nên tránh tăng natri máu nặng và tăng chlor máu trong khi điều trị bằng dung dịch natri ưu trương do liên quan đến tổn thương thận cấp tính (khuyến nghị có điều kiện, bằng chứng chất lượng thấp). Một phạm vi natri huyết thanh trên 155-160 mEq/L và một phạm vi clorua huyết thanh 110-115 mEq / L có thể hợp lý để giảm nguy cơ tổn thương thận cấp tính (khuyến nghị có điều kiện, bằng chứng chất lượng rất thấp).

Đặt vấn đề: Khi đưa ra khuyến nghị này, hội đồng đánh giá chất lượng bằng chứng là rất thấp. Các giá trị huyết thanh chính xác liên quan đến tổn thương thận cấp tính khác nhau trên các tài liệu. Các bác sĩ lâm sàng nên đánh giá nồng độ natri và clorua thích hợp ở từng bệnh nhân dựa trên chức năng thận, cân bằng bazơ acid và nhu cầu điều trị cấp tính cho tăng ICP hoặc phù não.

2. Các bác sĩ lâm sàng nên thường xuyên theo dõi cả nồng độ huyết thanh natri và clorua để đánh giá nguy cơ AKI liên quan đến nồng độ tăng cao (tuyên bố thực hành tốt).

3. Cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận ở những bệnh nhân dùng dung dịch natri ưu trương do nguy cơ AKI khi điều trị bằng liệu pháp thẩm thấu (tuyên bố thực hành tốt).

Đặt vấn đề: Khi đưa ra những tuyên bố thực hành tốt về theo dõi chức năng thận, natri huyết thanh và clorua huyết thanh, hội đồng cảm thấy rằng việc theo dõi thường xuyên đối với tổn thương thận cấp tính là

cần thiết với các rủi ro tiềm ẩn của HTS trong bệnh cảnh này. Các bác sĩ lâm sàng nên sử dụng các yếu tố đặc thù của bệnh nhân để xác định tần suất theo dõi với phạm vi từ hai lần mỗi ngày đến mỗi 2 giờ dựa trên sự thay đổi nhanh chóng của các can thiệp.

Hội đồng đã đánh giá sự an toàn của HTS vì nó liên quan đến sự phát triển của AKI và nhiễm toan chuyển hóa không mong muốn (Bảng 1, Câu hỏi 14). Tăng natri máu và tăng chlor máu đều có liên quan đến AKI và kết quả kém trong một loạt các quần thể chăm sóc tích cực [94-97]. Một số lượng nhỏ các bài báo so sánh trực tiếp nồng độ natri huyết thanh với nồng độ clorua huyết thanh về nguy cơ AKI. Chúng tôi đã xác định sáu nghiên cứu đánh giá mối quan hệ giữa việc sử dụng HTS, tăng natri máu và AKI. Nồng độ khác nhau của HTS, kỹ thuật sử dụng và phạm vi natri huyết thanh (nói chung là 155-160 mEq/L) đã được mô tả trong tài liệu, làm phức tạp việc giải thích [98, 99]. Cũng bao gồm trong các phân tích trên là một số nghiên cứu nhận xét về sự an toàn và / hoặc tác dụng phụ của liệu pháp thẩm thấu trong môi trường chăm sóc thần kinh nhưng không được thiết kế để đánh giá cụ thể AKI. Hội đồng xác định các kết quả đáng quan tâm là bất kỳ liên quan đến rối loạn chức năng thận hoặc cân bằng kiềm toan. Chất lượng tổng thể của bằng chứng là rất thấp (Bảng 12).

Nghiên cứu duy nhất được thiết kế để phân biệt giữa natri huyết thanh và clorua huyết thanh trong dự đoán hồi cứu AKI đã xem xét lại việc sử dụng NaCl 3% truyền liên tục trong quần thể chăm sóc thần kinh hỗn hợp [100]. Mười sáu phần trăm bệnh nhân đã phát triển AKI, liên quan đến thời gian nằm viện điều trị chuyên sâu (ICU) lâu hơn và tỷ lệ tử vong tại bệnh viện cao hơn. Năm yếu tố nguy cơ độc lập đối với AKI đã được xác định: tăng natri máu nặng (natri huyết thanh > 155 mEq / L), giới tính nam, dân tộc Mỹ gốc Phi, tiền sử bệnh thận mãn tính hoặc đã dùng piperacillin / tazobactam. Tăng chlor máu (clorua huyết thanh > 110 mEq / L), tăng natri máu nặng và tăng áp lực thẩm thấu biến hơn ở nhóm AKI. Các nghiên cứu khác về bệnh nhân chăm sóc thần kinh đã nhận HTS có kết quả mâu

thuẫn về mối quan hệ giữa tăng natri máu và AKI [8, 9, 22, 30, 99, 101-103]. Có sự thay đổi đáng kể trong thiết kế nghiên cứu, dân số, hiệu lực thống kê và báo cáo kết quả ngăn cản hình thành các khuyến nghị mạnh mẽ.

Tăng chlor máu có liên quan đến sự phát triển của AKI trong một số nghiên cứu quan sát [104, 105].Trong một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu trên bệnh nhân mắc SAH, điều trị bằng HTS phổ biến hơn ở nhóm bệnh nhân phát triển AKI. Cả hai mức tăng clorua huyết thanh trung bình (OR 7,39 trên 10 mEq / L) và sử dụng HTS (OR 2.074) được tìm thấy có liên quan độc lập với AKI. Ngoài ra, năm yếu tố nguy cơ độc lập đối với AKI đã được xác định: giới tính nam, tăng huyết áp, đái tháo đường, creatinine cơ bản bất thường và mức độ tăng nồng độ clorua huyết thanh trung bình [104]. Một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu phù hợp với xu hướng riêng biệt bao gồm các bệnh nhân mắc ICH cho thấy những người được truyền NaCl 3% liên tục và tăng chlor máu (Cl > 115 mEq / L) có tỷ lệ AKI cao hơn đáng kể [106]. Một so sánh đoàn hệ hồi cứu đã đánh giá tác dụng của liều bolus và truyền NaCl 3% liên tục lên AKI [98]. Tăng chlor máu và AKI được quan sát thấy thường xuyên hơn trong đoàn hệ truyền dịch liên tục.

Ba nghiên cứu đã mô tả tác dụng của HTS đối với cân bằng kiềm toan. Hai nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu đã mô tả việc sử dụng hỗn hợp natri acetate và NaCl (bằng dung dịch 2 đến 3%) cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm toan chuyển hóa [101, 107]. Tseng et al. báo cáo về việc sử dụng NaCl 23,4% để đạt được mục tiêu natri huyết thanh là 145-155 mEq/L ở bệnh nhân SAH [16]. Không có thay đổi đáng kể về nồng độ bicarbonate huyết thanh được ghi nhận. Mặc dù thiếu các nghiên cứu chứng minh sự mất cân bằng kiềm toan đáng kể khi sử dụng HTS, các bác sĩ lâm sàng nên chú ý đến khả năng tăng natri máu gây ra nhiễm toan chuyển hóa, có thể kích thích trung khu hô hấp.

Mặc dù chất lượng của bằng chứng là thấp, nhưng nó cho thấy rằng tăng natri máu nặng và tăng chlor máu từ HTS có liên quan đến AKI. Ngoài

ra, tác động của HTS lên cân bằng kiềm toan không được xác định rõ trong các nghiên cứu bao gồm cả bệnh nhân chăm sóc thần kinh. Các bác sĩ lâm sàng nên theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải đồ và cân bằng kiềm toan khi sử dụng HTS.

Khuyến nghị về phương pháp quản lý tối ưu của dung dịch natri ưu trương

Ở những bệnh nhân bị phù não, làm thế nào để truyền liên tục các dung dịch natri ưu trương so với truyền bolus trong việc cải thiện kết quả thần kinh?

1. Không đủ bằng chứng để hỗ trợ việc sử dụng truyền liên tục HTS theo mục tiêu natri huyết thanh cho mục đích cải thiện kết quả thần kinh.

2. Do không đủ bằng chứng, chúng tôi không thể đề xuất một chiến lược liều dùng cụ thể cho HTS để cải thiện kết quả thần kinh ở bệnh nhân phù não.

3. Bác sĩ lâm sàng nên tránh hạ natri máu ở bệnh nhân tổn thương thần kinh nghiêm trọng do nguy cơ làm nặng thêm chứng phù não (tuyên bố thực hành tốt).

Hội đồng đã đánh giá liệu việc điều chỉnh truyền HTS liên tục đến nồng độ natri huyết thanh theo mục tiêu so với việc sử dụng liều bolus/ theo triệu chứng lên kết quả thần kinh được cải thiện ở bệnh nhân phù não qua nhiều tình trạng chăm sóc thần kinh (Bảng 1, Câu hỏi 15). Sáu bài báo đã đề cập cụ thể đến vấn đề làm thế nào HTS được sử dụng cho bệnh nhân, nhưng hội đồng chỉ xác định một bài báo so sánh trực tiếp truyền liên tục so với bolus để kiểm soát ICP đáp ứng các tiêu chí cho PICO này. Chất lượng tổng thể của bằng chứng là rất thấp (Bảng 13).

Trong khi việc sử dụng truyền NaCl 3% liên tục được cho là một thói quen phổ biến trong chăm sóc thần kinh, chiến lược này không được nghiên cứu kỹ. Maguigan et al. trực tiếp so sánh liều NaCl 3% liên tục so

với bolus để kiểm soát mức tăng ICP trong một nghiên cứu hồi cứu trên 162 bệnh nhân TBI nặng để đánh giá phương pháp nào là hiệu quả nhất [98]. Không có sự khác biệt đáng kể được tìm thấy trong thời gian thẩm thấu đạt mục tiêu, mặc dù nhiều bệnh nhân sử dụng NaCl 3% liên tục đạt được độ thẩm thấu huyết thanh mục tiêu hơn so với bệnh nhân dùng liều bolus. Không có sự khác biệt về ICP hoặc tỷ lệ tử vong giữa hai nhóm.

Do thiếu bằng chứng so sánh các chiến lược dùng thuốc này, không rõ liệu dùng liều liên tục hay bolus là tốt hơn khi nhắm mục tiêu nồng độ natri huyết thanh. Ngoài ra, có một khoảng trống đáng kể trong tài liệu liên quan đến giá trị của việc nhắm mục tiêu nồng độ natri huyết thanh cụ thể ở bệnh nhân phù não, nếu thực tế nó có hiệu quả. Trong khi cuộc thảo luận này tập trung vào việc tăng nồng độ natri để điều trị tăng ICP và phù não, các bác sĩ lâm sàng phải duy trì nhận thức về nguy cơ và lợi ích của việc thay đổi natri đột ngột, đặc biệt ở những bệnh nhân bị hạ natri máu mãn tính) [108].

Điều trị không dùng thuốc trong điều trị phù não và tăng áp lực nội sọ

Ở những bệnh nhân bị phù não, làm thế nào để can thiệp không dùng thuốc so với các biện pháp can thiệp dược lý để giảm phù não?

Khuyến cáo về điều trị phù não không dùng thuốc trong điều trị phù não

1. Chúng tôi đề nghị nâng đầu giường lên 30 độ (nhưng không lớn hơn 45 độ) như một biện pháp bổ trợ có lợi để giảm áp lực nội sọ (khuyến nghị có điều kiện, bằng chứng chất lượng rất thấp).

Đặt vấn đề: Khi đưa ra khuyến nghị này, hội đồng đánh giá chất lượng bằng chứng sẵn có là rất thấp. Tuy nhiên, can thiệp này đã được sử dụng rộng rãi trong môi trường lâm sàng và nguy cơ nâng đầu giường nói chung là rất thấp và có thể có lợi.

2. Chúng tôi khuyên rằng có thể sử dụng các giai đoạn ngắn của chiến lược giảm thông khí cho bệnh nhân bị tăng áp lực nội sọ cấp tính (khuyến nghị mạnh mẽ, bằng chứng chất lượng rất thấp).

Đặt vấn đề: Khi đưa ra khuyến nghị này, hội đồng đánh giá chất lượng bằng chứng sẵn có là rất thấp. Tuy nhiên, một khuyến nghị mạnh mẽ được cho là phù hợp với lượng kinh nghiệm thực tế sâu rộng với chiến lược trị liệu này. Các bác sĩ lâm sàng nên chú ý đến những hạn chế của giảm thông khí cấp tính liên quan đến lưu lượng máu não và mức độ giảm PaCO2. Các bác sĩ lâm sàng cũng nên duy trì nhận thức cẩn thận về thời gian điều trị để tránh những thay đổi nghiêm trọng trong tưới máu não.

3. Chúng tôi đề nghị rằng việc sử dụng chuyển hướng CSF (dẫn lưu DNT) được coi là một biện pháp bổ trợ có lợi để giảm áp lực nội sọ (khuyến nghị có điều kiện, bằng chứng rất thấp).

Đặt vấn đề: Khi đưa ra khuyến nghị này, hội đồng cảm thấy rằng chất lượng bằng chứng là rất thấp. Các bác sĩ lâm sàng nên đánh giá các rủi ro và lợi ích của việc chuyển hướng CSF bằng các yếu tố đặc thù của bệnh nhân.

4. Mặc dù các biện pháp can thiệp không dùng thuốc có thể có hiệu quả đối với việc tăng áp lực nội sọ cấp tính, nhưng không đủ bằng chứng cho thấy các biện pháp can thiệp không dùng thuốc có hiệu quả trong điều trị bất kỳ thay đổi sinh lý cụ thể nào gây ra sưng não liên quan đến phù não.

Hội đồng đã đánh giá liệu các liệu pháp không dùng thuốc như giảm thông khí, tăng độ cao của giường và chuyển hướng CSF có thể được sử dụng để giảm ICP và phù não ở bệnh nhân chăm sóc thần kinh (Bảng 1, Câu 16). Cần lưu ý rằng những can thiệp phi phẫu thuật này làm giảm ICP

thông qua thay đổi cơ học hoặc cấu trúc mà không thực sự có bất kỳ tác động nào đến phù não và sưng não.

Các phương pháp điều trị không dùng thuốc khác như giải nén bằng phẫu thuật và hạ thân nhiệt trị liệu không được đưa vào, vì chúng được giải quyết thỏa đáng theo các hướng dẫn khác [3]. Chất lượng tổng thể của bằng chứng là rất thấp (Bảng 14).

Hội đồng đã xác định chín nghiên cứu đánh giá ICP liên quan đến độ cao của đầu giường [109-117]. So với tư thế nằm ngửa, ICP luôn thấp hơn ở những bệnh nhân ở góc 15 độ đến cao tới 90 độ. Ảnh hưởng của việc nâng đầu giường có thể là do sinh lý tim mạch và lượng máu não, đôi khi có thể biểu hiện là sự thay đổi trong CPP. Trên thực tế, một số nghiên cứu cho thấy CPP giảm nhẹ khi mức độ tăng của đầu giường tăng, mặc dù không đến mức có ý nghĩa lâm sàng. Một nghiên cứu quan sát tiến cứu của bệnh nhân mắc TBI cho thấy ICP đã giảm và CPP ổn định khi nâng bệnh nhân đầu giường từ ngửa lên 30 độ[113]. Tuy nhiên, việc tăng thêm góc của độ cao đầu trên 45 độ có thể làm tăng ICP và / hoặc giảm CPP [109, 113, 116].

Hội đồng đã xác định bốn nghiên cứu đánh giá việc sử dụng giảm thông khí thoáng qua để giảm ICP; các nghiên cứu về dự phòng và / hoặc giảm thông khí kéo dài không được xem xét cho các khuyến nghị cuối cùng. Ba nghiên cứu không đồng nhất đã đánh giá hiệu quả của giảm thông khí thoáng qua trên ICP với kết quả khác nhau. Oertel et al. đã hoàn thành 57 thử nghiệm giảm thông khí ở 27 bệnh nhân TBI và ghi nhận giảm đáng kể ICP ở 96,5% bệnh nhân [118]. Fortune và cộng sự. thực hiện giảm thông khí thoáng qua trong 16 đợt ICP tăng cao xảy ra ở 22 bệnh nhân TBI và ghi nhận sự giảm đáng kể ICP trong 88% số tập [119]. Ngược lại, Soustiel et al. không tìm thấy sự thay đổi đáng kể nào trong ICP để đáp ứng với giảm thông khí thoáng qua [120]. Muizelaar và cộng sự. đã đánh giá tác động của giảm thông khí dự phòng đối với ICP và kết quả thần kinh ở 113

bệnh nhân TBI và thấy rằng giảm thông khí dự phòng (PaCO2 25 mmHg) có liên quan đến liệu trình ICP ổn định hơn so với nhóm thông khí bình thường (PaCO2 là 35 mmHg) [121] . Không có sự khác biệt về kết quả lâu dài, và một phân tích phân nhóm cho thấy rằng giảm thông khí dự phòng có thể gây hại ở những bệnh nhân có chỉ số vận động 4 - 5 trên GCS. Mặc dù chất lượng của các tài liệu về giảm thông khí thoáng qua được xếp loại là rất thấp, nhưng kinh nghiệm lâm sàng với thực hành này như là một điều trị tạm thời cho ICP tăng cao là rất nhiều. Việc sử dụng giảm thông khí thoáng qua ở những bệnh nhân có triệu chứng gợi ý phù não hoặc thoát vị cấp tính là một thực hành tiêu chuẩn ở nhiều cơ sở lâm sàng (trước bệnh viện, khoa cấp cứu, ICU và phòng phẫu thuật), và các bác sĩ lâm sàng đã thấy sự cải thiện về đường kính đồng tử, khám thực thể, hoặc đo ICP để đáp ứng với can thiệp này. Ngoài ra, tác hại liên quan đến giảm thông khí thường liên quan đến nguy cơ thiếu máu não với co mạch kéo dài. Do tính chất đe dọa tính mạng tiềm tàng của ICP tăng cao, thiếu tác hại liên quan rõ ràng và lợi ích ngắn hạn có thể xảy ra với tăng thông khí thoáng qua, chúng tôi cảm thấy rằng hầu như tất cả các bác sĩ lâm sàng sẽ chọn giảm thông khí như một chiến lược điều trị bổ trợ vì khả năng nó có thể làm giảm ICP. Do đó, hội đồng cảm thấy rằng một khuyến nghị mạnh mẽ đã được bảo hành.

Hội thảo đã xác định bốn nghiên cứu đánh giá hiệu quả của việc chuyển hướng CSF trong việc giảm ICP [122 trừ125]. Về mặt sinh lý, có thể hợp lý khi cho rằng dẫn lưu CSF có thể làm giảm ICP bằng cách giảm thể tích khoang nội sọ bằng cách đẩy CSF ra khỏi tâm thất (trái ngược với giảm phù não). Nhìn chung, chuyển hướng CSF dường như có hiệu quả trong việc giảm ICP trong hai nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu, quan sát riêng biệt [122, 123]. Có một sự thay đổi đáng kể trong ICP ngay sau khi dẫn lưu mà không có sự cải thiện có thể đo được trong các chỉ số khác của tưới máu não. Ngoài ra, Nwachuku et al. nhận thấy rằng việc dẫn lưu CSF liên tục dẫn đến ICP trung bình thấp hơn và ICP tổng thể thấp hơn so với dẫn lưu không liên tục [125].

Kết luận

Điều trị dược lý của phù não nên được hướng dẫn bất cứ khi nào có thể bởi bệnh lý cơ bản. Bằng chứng sẵn có cho thấy liệu pháp thẩm thấu có thể hữu ích trong việc giảm mức tăng ICP hoặc phù não ở bệnh nhân SAH, TBI, AIS, ICH và HE, mặc dù kết quả thần kinh dường như không bị ảnh hưởng. Phát hiện này phù hợp với nhiều biện pháp can thiệp khác được sử dụng trong chăm sóc cấp tính cho bệnh nhân mắc các bệnh lý thần kinh trong điều trị có thể ảnh hưởng đến sự bất thường ngay lập tức, nhưng kết quả thường bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố có thể vượt quá nhận thức hoặc kiểm soát của nhóm điều trị (ví dụ: bệnh đi kèm, chấn thương liên quan, phục hồi chức năng sẵn có, vv). Corticosteroid dường như rất hữu ích trong việc giảm phù não ở bệnh nhân viêm màng não do vi khuẩn, nhưng không phải ICH. Sự khác biệt trong đáp ứng điều trị và an toàn có thể tồn tại giữa HTS và mannitol. Việc sử dụng các tác nhân này trong các tình huống lâm sàng quan trọng này đáng để theo dõi chặt chẽ các tác dụng phụ.

Các phương pháp điều trị khác nhau cho ICP hoặc phù não được xem xét trong hướng dẫn này được sử dụng ở những bệnh nhân mắc bệnh lý nội sọ nặng trên toàn thế giới. Mặc dù có mặt ở khắp nơi, chất lượng tổng thể của tài liệu trong lĩnh vực này còn thấp và có rất ít các thử nghiệm triển vọng nghiêm ngặt. Sức mạnh của các khuyến nghị của các khuyến cáo từ hội đồng thường bị hạ cấp do các bằng chứng hạn chế có sẵn so sánh các phương pháp điều trị khác nhau. Các khái niệm về liệu pháp thẩm thấu đã được sử dụng trong quản lý chăm sóc quan trọng cho bệnh nhân bị chấn thương thần kinh trong nhiều năm, nhưng vẫn có bằng chứng hạn chế để hướng dẫn tối ưu các bác sĩ lâm sàng về việc sử dụng mannitol hoặc dung dịch muối ưu trương thực tế. Cần có một nghiên cứu chất lượng cao để thông báo tốt hơn cho các bác sĩ lâm sàng về các lựa chọn tốt nhất cho việc chăm sóc trên từng cá nhân của bệnh nhân bị phù não. Mục tiêu của các hoạt động nghiên cứu trong lĩnh vực này nên giải quyết các câu hỏi cụ thể,

phản ánh đầy đủ phạm vi tuyển dụng bệnh nhân theo kế hoạch và lựa chọn các biện pháp kết quả hợp lý. Các tiêu chí cơ bản của nỗ lực nghiên cứu nên bao gồm định nghĩa về cách đo phù não, mục đích cụ thể của bất kỳ can thiệp nào (ví dụ, hồi sức, quản lý ICP, ảnh hưởng đến các thông số sinh lý) và các biện pháp kết quả sẽ được đánh giá. Ngoài ra, các nỗ lực nghiên cứu nên xem xét và báo cáo về các chất thẩm thấu tương đương của các thuốc được sử dụng trong điều trị phù não, đánh giá tác động của các mức natri cụ thể đối với các dấu hiệu phù, đánh giá thời gian điều trị tốt nhất, chuẩn hóa và báo cáo các phác đồ chăm sóc cơ bản và xem xét tác động của tất cả các can thiệp dược lý và phi dược lý đến kết quả được thiết kế ra trong nghiên cứu. Cuối cùng, trong khi mục tiêu của tất cả các biện pháp can thiệp trong điều trị tổn thương thần kinh là cải thiện khả năng sống còn và giảm thiểu khuyết tật, phải thừa nhận rằng một can thiệp duy nhất để giải quyết một biến số sinh lý cụ thể có thể có tác động hạn chế đến nhiều yếu tố góp phần vào cả hai kết cuộc ngắn và kết quả lâu dài.

Electronic supplementary material

The online version of this article (https ://doi.org/10.1007/s1202 8-020-00959 -7) contains supplementary material, which is available to authorized users.

Abbreviations

AIS: Acute ischemic stroke; AKI: Acute kidney injury; APACHE: Acute physiology, age, and chronic health evaluation; CE: Cerebral edema; CNS: Central nervous system; CPP: Cerebral perfusion pressure; CSF: Cerebrospinal fluid; CT: Computerized tomography; GCS: Glasgow coma score; GOS: Glasgow outcome scale; GOSE: Glasgow outcome scale extended; HE: Hepatic encephalopathy; HES: Hydroxyethyl starch; HTS: Hypertonic sodium solution (usually referring to sodium chloride 3%, 7.5%, or 23.4%, but also inclusive of solutions ranging from 1.5 to 23.5% and various other sodium salts including lactate and bicarbonate); ICH: Intracerebral hemorrhage; ICP: Intracranial pressure; mRS: Modified Rankin scale; NaCl: Sodium chloride; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; PICO: Population, intervention, comparison, outcome; RCT : Randomized controlled trial; SAH: Subarachnoid hemorrhage; TB: Tuberculosis; TBI: Traumatic brain injury; TTH: Transtentorial herniation.

Author details

[1] UK Healthcare, University of Kentucky College of Pharmacy, Lexington, KY, USA. [2] Methodist Le Bonheur Healthcare, Memphis, TN, USA. [3] University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada. [4] Maine Medical Center, Portland, ME, USA. [5] Ohio State University, Columbus, OH, USA. [6] Emory University Hospital, Atlanta, GA, USA. [7] Memorial Hermann-Texas Medical Center, Houston, TX, USA. [8] The Daniel K. Inouye College of Pharmacy | University of Hawaii at Hilo, Honolulu, HI, USA. [9] Stanford University Medical Center, Stanford, CA, USA. [10] Penn State University Health Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, PA, USA. [11] University of California, Davis, Sacramento, CA, USA. [12] University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA.

Acknowledgements

Drs. Herb Fried and Lori Madden for their guidance and support throughout the completion of this guideline; Mr. David Lightfoot for his librarian services.

Author contributions

All authors contributed to the implementation of the methods, creation and evaluation of the recommendations, and writing of the manuscript.

Source of Support

The Neurocritical Care Society partially supported travel and virtual meetings.

Compliance with Ethical Standards

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Informed Consent Not applicable.

Open Access

This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creat iveco mmons .org/licen ses/by/4.0/.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Published online: 15 May 2020

References

1. Treggiari MM, Schutz N, Yanez ND, Romand J-A. Role of intracranial pressure values and patterns in predicting outcome in traumatic brain injury: a systematic review. Neurocrit Care. 2007;6(2):104–12.
2. Marmarou A. A review of progress in understanding the pathophysiology and treatment of brain edema. Neurosurg Focus. 2007;22(5):E1.
3. 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.
4. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2012;43(6):1711–37.
5. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013;44(3):870–947.
6. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015;46(7):2032–60.
7. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol. 2013;66(7):726–35.
8. Tseng M-Y, Al-Rawi PG, Pickard JD, Rasulo FA, Kirkpatrick PJ. Effect of hypertonic saline on cerebral blood flow in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2003;34(6):1389–96.
9. Hauer EM, Stark D, Staykov D, Steigleder T, Schwab S, Bardutzky J. Early continuous hypertonic saline infusion in patients with severe cerebrovascular disease. Crit Care Med. 2011;39(7):1766–72.
10. Koenig MA, Bryan M, Lewin IJL, Mirski MA, Geocadin RG, Stevens RD. Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. Neurology. 2008;70(13 part 1):1023–9.
11. Bentsen G, Breivik H, Lundar T, Stubhaug A. Hypertonic saline (7.2%) in 6% hydroxyethyl starch reduces intracranial pressure and improves hemodynamics in a placebo-controlled study involving stable patients with subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med. 2006;34(12):2912–7.
12. Bentsen G, Stubhaug A, Eide PK. Differential effects of osmotherapy on static and pulsatile intracranial pressure. Crit Care Med. 2008;36(8):2414–9.
13. Bentsen G, Breivik H, Lundar T, Stubhaug A. Predictable reduction of intracranial hypertension with hypertonic saline hydroxyethyl starch: a prospective clinical trial in critically ill patients with subarachnoid haemorrhage. Acta Anaesthesiol Scand. 2004;48(9):1089–95.

14. Al-Rawi PG, Tseng M-Y, Richards HK, et al. Hypertonic saline in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage improves cerebral blood flow, brain tissue oxygen, and pH. Stroke. 2010;41(1):122–8.
15. Al-Rawi PG, Zygun D, Tseng MY, Hutchinson PJ, Matta BF, Kirkpatrick PJ. Cerebral blood flow augmentation in patients with severe subarachnoid haemorrhage. Acta Neurochir Suppl. 2005;95:123–7.
16. Tseng M-Y, Al-Rawi PG, Czosnyka M, et al. Enhancement of cerebral blood flow using systemic hypertonic saline therapy improves outcome in patients with poor-grade spontaneous subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2007;107(2):274–82.
17. Rockswold GL, Solid CA, Paredes-Andrade E, Rockswold SB, Jancik JT, Quickel RR. Hypertonic saline and its effect on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and brain tissue oxygen. Neurosurgery. 2009;65(6):1035–41 **(discussion 1041–1032)**.
18. Wells DL, Swanson JM, Wood GC, et al. The relationship between serum sodium and intracranial pressure when using hypertonic saline to target mild hypernatremia in patients with head trauma. Crit Care. 2012;16(5):R193.
19. Vialet R, Albanese J, Thomachot L, et al. Isovolume hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. Crit Care Med. 2003;31(6):1683–7.
20. Battison C, Andrews PJD, 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(1):196–8.
21. Harutjunyan L, Holz C, Rieger A, Menzel M, Grond S, Soukup JA. Efficiency of 7.2% hypertonic saline hydroxyethyl starch 200/0.5 versus mannitol 15% in the treatment of increased intracranial pressure in neurosurgical patients—a randomized clinical trial [ISRCTN62699180]. Crit Care. 2005;9(5):R530–40.
22. Ware ML, Nemani VM, Meeker M, Lee C, Morabito DJ, Manley GT. Effects of 23.4% sodium chloride solution in reducing intracranial pressure in patients with traumatic brain injury: a preliminary study. Neurosurgery. 2005;57(4):727–36.
23. 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(3):795–800.
24. 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(10):2003–12.
25. Sakellaridis N, Pavlou E, Karatzas S, et al. Comparison of mannitol and hypertonic saline in the treatment of severe brain injuries. J Neurosurg. 2011;114(2):545–8.
26. 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;35(3):471–9.

27. Berger-Pelleiter E, Emond M, Lauzier F, Shields JF, Turgeon AF. Hypertonic saline in severe traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. CJEM. 2016;18(2):112–20.
28. Li M, Chen T, Chen SD, Cai J, Hu YH. Comparison of equimolar doses of mannitol and hypertonic saline for the treatment of elevated intracranial pressure after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2015;94(17):e736.
29. Bourdeaux CP, Brown JM. Randomized controlled trial comparing the effect of 8.4% sodium bicarbonate and 5% sodium chloride on raised intracranial pressure after traumatic brain injury. Neurocrit Care. 2011;15(1):42–5.
30. Jagannatha AT, Sriganesh K, Devi BI, Rao GSU. An equiosmolar study on early intracranial physiology and long term outcome in severe traumatic brain injury comparing mannitol and hypertonic saline. J Clin Neurosci. 2016;27:68–73.
31. Asehnoune K, Lasocki S, Seguin P, et al. Association between continuous hyperosmolar therapy and survival in patients with traumatic brain injury—a multicentre prospective cohort study and systematic review. Crit Care. 2017;21(1):328.
32. Cooper DJ, Myles PS, McDermott FT, et al. Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;291(11):1350–7.
33. Bulger EM, May S, Brasel KJ, et al. Out-of-hospital hypertonic resuscitation following severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. JAMA. 2010;304(13):1455–64.
34. Sayre MR, Daily SW, Stern SA, Storer DL, van Loveren HR, Hurst JM. Out-of-hospital administration of mannitol to head-injured patients does not change systolic blood pressure. Acad Emerg Med. 1996;3(9):840–8.
35. Diringer MN, Scalfani MT, Zazulia AR, Videen TO, Dhar R. Cerebral hemodynamic and metabolic effects of equi-osmolar doses mannitol and 23.4% saline in patients with edema following large ischemic stroke. Neurocrit Care. 2011;14(1):11–7.
36. Schwarz S, Schwab S, Bertram M, Aschoff A, Hacke W. Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke. Stroke. 1998;29(8):1550–5.
37. Qureshi AI, Suarez JI, Bhardwaj A, et al. Use of hypertonic (3%) saline/ acetate infusion in the treatment of cerebral edema: effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain. Crit Care Med. 1998;26(3):440–6.
38. Lewandowski-Belfer JJ, Patel AV, Darracott RM, Jackson DA, Nordeen JD, Freeman WD. Safety and efficacy of repeated doses of 14.6 or 23.4% hypertonic saline for refractory intracranial hypertension. Neurocrit Care. 2014;20(3):436–42.
39. Keller E, Steiner T, Fandino J, Schwab S, Hacke W. Jugular venous oxygen saturation thresholds in trauma patients may not extrapolate to ischemic stroke patients: lessons from a preliminary study. J Neurosurg Anesthesiol. 2002;14(2):130–6.
40. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. Stroke. 2002;33(1):136–40.

41. Santambrogio S, Martinotti R, Sardella F, Porro F, Randazzo A. Is there a real treatment for stroke? Clinical and statistical comparison of different treatments in 300 patients. Stroke. 1978;9(2):130–2.
42. Strbian D, Meretoja A, Putaala J, et al. Cerebral edema in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. Int J Stroke. 2013;8(7):529–34.
43. Ong CJ, Keyrouz SG, Diringer MN. The role of osmotic therapy in hemispheric stroke. Neurocrit Care. 2015;23(2):285–91.
44. Manno EM, Adams RE, Derdeyn CP, Powers WJ, Diringer MN. The effects of mannitol on cerebral edema after large hemispheric cerebral infarct. Neurology. 1999;52(3):583–7.
45. Zuliani G, Cherubini A, Atti AR, et al. Prescription of anti-oedema agents and short-term mortality in older patients with acute ischaemic stroke. Drugs Aging. 2004;21(4):273–8.
46. Papagianni M, Tziomalos K, Kostaki S, et al. Treatment with Mannitol is associated with increased risk for in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke and cerebral Edema. Am J Cardiovasc Drugs. 2018;18(5):397–403.
47. Bereczki D, Mihalka L, Szatmari S, et al. Mannitol use in acute stroke: case fatality at 30 days and 1 year. Stroke. 2003;34(7):1730–5.
48. Bereczki D, Fekete I, Prado GF, Liu M. Mannitol for acute stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2007;3:CD001153.
49. Wagner I, Hauer EM, Staykov D, et al. Effects of continuous hypertonic saline infusion on perihemorrhagic edema evolution. Stroke. 2011;42(6):1540–5.
50. Misra UK, Kalita J, Ranjan P, Mandal SK. Mannitol in intracerebral hemorrhage: a randomized controlled study. J Neurol Sci. 2005;234(1–2):41–5.
51. Wang X, Arima H, Yang J, et al. Mannitol and outcome in intracerebral hemorrhage: propensity score and multivariable intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial 2 results. Stroke. 2015;46(10):2762–7.
52. Shah M, Birnbaum L, Rasmussen J, et al. Effect of hyperosmolar therapy on outcome following spontaneous intracerebral hemorrhage: ethnic/ racial variations of intracerebral hemorrhage (ERICH) study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018;27(4):1061–7.
53. Sun S, Li Y, Zhang H, et al. The effect of mannitol in the early stage of supratentorial hypertensive intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. World Neurosurg. 2019;124:386–96.
54. Aminmansour B, Tabesh H, Rezvani M, Poorjafari H. Effects of mannitol 20% on outcomes in nontraumatic intracerebral hemorrhage. Adv Biomed Res. 2017;6:75.
55. Tellez H, Bauer RB. Dexamethasone as treatment in cerebrovascular disease. 1. A controlled study in intracerebral hemorrhage. Stroke. 1973;4(4):541–6.
56. Sharafadinzadeh N, Baghebanian SM, Pipelzadeh M, Moravej Ale Ali A, Ghanavati P. Effects of dexamethasone in primary intracerebral hemorrhage in the South West of Iran. Pak J Med Sci. 2008;24(4):502–5.

57. Zaganas I, Halpin AP, Oleinik A, et al. A comparison of acute hemorrhagic stroke outcomes in 2 populations: the Crete-Boston study. Stroke. 2011;42(12):3640–2.
58. Rubinstein MK. The influence of adrenocortical steroids on severe cerebrovascular accidents. J Nerv Ment Dis. 1965;141(3):291–9.
59. Ogun SA, Odusote KA. Effectiveness of high dose dexamethasone in the treatment of acute stroke. West Afr J Med. 2001;20(1):1–6.
60. Desai P, Prasad K. Dexamethasone is not necessarily unsafe in primary supratentorial intracerebral haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;65(5):799–800.
61. Feigin VL, Anderson N, Rinkel GJE, Algra A, van Gijn J, Bennett DA. Corticosteroids for aneurysmal subarachnoid haemorrhage and primary intracerebral haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2005;3:CD004583.
62. Poungvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A, et al. Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. N Engl J Med. 1987;316(20):1229–33.
63. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;9:CD004405.
64. Vardakas KZ, Matthaiou DK, Falagas ME. Adjunctive dexamethasone therapy for bacterial meningitis in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Neurol. 2009;16(6):662–73.
65. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2007;1:CD004405.
66. Scarborough M, Gordon SB, Whitty CJM, et al. Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. N Engl J Med. 2007;357(24):2441–50.
67. van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Neurol. 2010;9(3):254–63.
68. de Gans J, van de Beek D, European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study I. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med. 2002;347(20):1549–56.
69. Fritz D, Brouwer MC, van de Beek D. Dexamethasone and long-term survival in bacterial meningitis. Neurology. 2012;79(22):2177–9.
70. Girgis NI, Farid Z, Mikhail IA, Farrag I, Sultan Y, Kilpatrick ME. Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults. Pediatr Infect Dis J. 1989;8(12):848–51.
71. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004;39(9):1267–84.
72. Glimaker M, Johansson B, Halldorsdottir H, et al. Neuro-intensive treatment targeting intracranial hypertension improves outcome in severe bacterial meningitis: an intervention-control study. PLoS ONE. 2014;9(3):e91976.

73. Ajdukiewicz KM, Cartwright KE, Scarborough M, et al. Glycerol adjuvant 96. Fisher LA, Ko N, Miss J, et al. Hypernatremia predicts adverse cartherapy in adults with bacterial meningitis in a high HIV seroprevalence diovascular and neurological outcomes after SAH. Neurocrit Care. setting in Malawi: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2006;5(3):180–5. Infect Dis. 2011;11(4):293–300. 97. Stelfox HT, Ahmed SB, Zygun D, Khandwala F, Laupland K. Characteriza-
74. Singhi S, Jarvinen A, Peltola H. Increase in serum osmolality is possible mechanism for the beneficial effects of glycerol in childhood bacterial following cardiac surgery. Can J Anaesth. 2010;57(7):650–8. meningitis. Pediatr Infect Dis J. 2008;27(10):892–6.98. Maguigan KL, Dennis BM, Hamblin SE, Guillamondegui OD. Method
75. Hosoglu S, Geyik MF, Balik I, et al. Predictors of outcome in patients with of hypertonic saline administration: effects on osmolality in traumatic tuberculous meningitis. Int J Tuberc Lung Dis. 2002;6(1):64–70. brain injury patients. J Clin Neurosci. 2017;39:147–50.
76. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:002244.
77. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. N Engl J Med. 2004;351(17):1741–51.
78. Chotmongkol V, Jitpimolmard S, Thavornpitak Y. Corticosteroid in tuberculous meningitis. J Med Assoc Thailand= Chotmaihet thangphaet. 1996;79(2):83–90.
79. Kumarvelu S, Prasad K, Khosla A, Behari M, Ahuja GK. Randomized controlled trial of dexamethasone in tuberculous meningitis. Tuber Lung Dis. 1994;75(3):203–7.
80. Malhotra HS, Garg RK, Singh MK, Agarwal A, Verma R. Corticosteroids (dexamethasone versus intravenous methylprednisolone) in patients with tuberculous meningitis. Ann Trop Med Parasitol. 2009;103(7):625–34.
81. Canalese J, Gimson AE, Davis C, Mellon PJ, Davis M, Williams R. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. Gut. 1982;23(7):625–9.
82. Murphy N, Auzinger G, Bernel W, Wendon J. The efect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. Hepatology (Baltimore, Md.). 2004;39(2):464–70.
83. Hanid MA, Davies M, Mellon PJ, et al. Clinical monitoring of intracrania pressure in fulminant hepatic failure. Gut. 1980;21(10):866–9.
84. Saraswat VA, Saksena S, Nath K, et al. Evaluation of mannitol efect in patients with acute hepatic failure and acute-on-chronic liver failure using conventional MRI, difusion tensor imaging and in vivo proton MR spectroscopy. World J Gastroenterol. 2008;14(26):4168–78.
85. Liotta E, Romanova A, Lizza B, et al. Association of osmolality, brain volume, and clinical neurologic changes in hepatic encephalopathy. Crit Care Med. 2015;43(12 SUPPL. 1):121.
86. Dorman HR, Sondheimer JH, Cadnapaphornchai P. Mannitol-induced acute renal failure. Medicine (Baltimore). 1990;69(3):153–9.

87. Dziedzic T, Szczudlik A, Klimkowicz A, Rog TM, Slowik A. Is mannitol safe for patients with intracerebral hemorrhages? Renal considerations. Clin Neurol Neurosurg. 2003;105(2):87–9.
88. Gondim FdAA, Aiyagari V, Shackleford A, Diringer MN. Osmolality not predictive of mannitol-induced acute renal insufciency. J Neurosurg. 2005;103(3):444–7.
89. Lin S-Y, Tang S-C, Tsai L-K, et al. Incidence and risk factors for acut kidney injury following mannitol infusion in patients with acute stroke: a retrospective cohort study. Medicine. 2015;94(47):e2032.
90. Gadallah MF, Lynn M, Work J. Case report: mannitol nephrotoxicity syndrome: role of hemodialysis and postulate of mechanisms. Am J Med Sci. 1995;309(4):219–22.
91. Garcia-Morales EJ, Cariappa R, Parvin CA, Scott MG, Diringer MN. Osmole gap in neurologic-neurosurgical intensive care unit: its normal value, calculation, and relationship with mannitol serum concentrations. Crit Care Med. 2004;32(4):986–91.
92. Temes SP, Lilien OM, Chamberlain W. A direct vasoconstrictor efect of mannitol on the renal artery. Surg Gynecol Obstet. 1975;141(2):223–6.
93. Becker DP, Vries JK. The alleviation of increased intracranial pressure by the chronic administration of osmotic agents. In: Brock M, Dietz H, editors. Intracranial pressure. Berlin: Springer; 1972.
94. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fuid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. JAMA. 2012;308(15):1566–72.
95. Boland T, Henderson GV, Gibbons FK, et al. Hypernatremia at hospital discharge and out of hospital mortality following primary intracerebral hemorrhage. Neurocrit Care. 2016;25(1):110–6.
96. Fisher LA, Ko N, Miss J, et al. Hypernatremia predicts adverse cardiovascular and neurological outcomes after SAH. Neurocrit Care. 2006;5(3):180–5.
97. Stelfox HT, Ahmed SB, Zygun D, Khandwala F, Laupland K. Characterization of intensive care unit acquired hyponatremia and hypernatremia following cardiac surgery. Can J Anaesth. 2010;57(7):650–8.
98. Maguigan KL, Dennis BM, Hamblin SE, Guillamondegui OD. Method of hypertonic saline administration: efects on osmolality in traumatic brain injury patients. J Clin Neurosci. 2017;39:147–50.
99. Froelich M, Ni Q, Wess C, Ougorets I, Hartl R. Continuous hypertonic saline therapy and the occurrence of complications in neurocritically ill patients. Crit Care Med. 2009;37(4):1433–41.
100. Erdman MJ, Riha H, Bode L, Chang JJ, Jones GM. Predictors of acute kidney injury in neurocritical care patients receiving continuous hypertonic saline. Neurohospitalist. 2017;7(1):9–14.

101. Larive LL, Rhoney DH, Parker D Jr, Coplin WM, Carhuapoma JR. Introducing hypertonic saline for cerebral edema: an academic center experience. Neurocrit Care. 2004;1(4):435–40.
102. Oddo M, Levine JM, Frangos S, et al. Efect 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.
103. Kerwin AJ, Schinco MA, Tepas JJ 3rd, Renfro WH, Vitarbo EA, Muehlberger M. 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(2):277–82.
104. Sadan O, Singbartl K, Kandiah PA, Martin KS, Samuels OB. Hyperchloremia is associated with acute kidney injury in patients with subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med. 2017;45(8):1382–8.
105. Corry JJ, Varelas P, Abdelhak T, et al. Variable change in renal function by hypertonic saline. World J Crit Care Med. 2014;3(2):61–7.
106. Riha HM, Erdman MJ, Vandigo JE, et al. Impact of moderate hyperchloremia on clinical outcomes in intracerebral hemorrhage patients treated with continuous infusion hypertonic saline: a pilot study. Crit Care Med. 2017;45(9):e947–53.
107. Suarez JI, Qureshi AI, Parekh PD, et al. Administration of hypertonic (3%) sodium chloride/acetate in hyponatremic patients with symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg Anesthesiol. 1999;11(3):178–84.
108. Achinger SG, Ayus JC. Treatment of hyponatremic encephalopathy in the critically Ill. Crit Care Med. 2017;45(10):1762–71.
109. Durward QJ, Amacher AL, Del Maestro RF, Sibbald WJ. Cerebral and cardiovascular responses to changes in head elevation in patients with intracranial hypertension. J Neurosurg. 1983;59(6):938–44.
110. Kenning JA, Toutant SM, Saunders RL. Upright patient positioning in the management of intracranial hypertension. Surg Neurol. 1981;15(2):148–52.
111. Rosner MJ, Coley IB. Cerebral perfusion pressure, intracranial pressure, and head elevation. J Neurosurg. 1986;65(5):636–41.
112. Feldman Z, Kanter MJ, Robertson CS, et al. Efect of head elevation on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral blood fow in head-injured patients. J Neurosurg. 1992;76(2):207–11.
113. Moraine JJ, Berre J, Melot C. Is cerebral perfusion pressure a major determinant of cerebral blood fow during head elevation in comatose patients with severe intracranial lesions? J Neurosurg. 2000;92(4):606–14.
114. Winkelman C. Efect of backrest position on intracranial and cerebral perfusion pressures in traumatically brain-injured adults. Am J Crit Care. 2000;9(6):373–80 (quiz 381–372).

115. Ledwith MB, Bloom S, Maloney-Wilensky E, Coyle B, Polomano RC, Le Roux PD. Efect of body position on cerebral oxygenation and physiologic parameters in patients with acute neurological conditions. J Neurosci Nurs. 2010;42(5):280–7.
116. Mahfoud F, Beck J, Raabe A. Intracranial pressure pulse amplitude during changes in head elevation: a new parameter for determining optimum cerebral perfusion pressure? Acta Neurochir (Wien). 2010;152(3):443–50.
117. Ng I, Lim J, Wong HB. Efects of head posture on cerebral hemodynamics: its infuences on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral oxygenation. Neurosurgery. 2004;54(3):593–7 (discussion 598)
118. Fortune JB, Feustel PJ, Graca L, Hasselbarth J, Kuehler DH. Effect of hyperventilation, mannitol, and ventriculostomy drainage on cerebral blood flow after head injury. J Trauma. 1995;39(6):1091–7 **(discussion 1097–1099)**.
119. Soustiel JF, Mahamid E, Chistyakov A, Shik V, Benenson R, Zaaroor M. Comparison of moderate hyperventilation and mannitol for control of intracranial pressure control in patients with severe traumatic brain injury–a study of cerebral blood flow and metabolism. Acta Neurochir. 2006;148(8):845–51.
120. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. J Neurosurg. 1991;75(5):731–9.
121. Kerr EM, Marion D, Sereika MS, et al. The effect of cerebrospinal fluid drainage on cerebral perfusion in traumatic brain injured adults. J Neurosurg Anesthesiol. 2000;12(4):324–33.
122. Kerr ME, Weber BB, Sereika SM, Wilberger J, Marion DW. Dose response to cerebrospinal fluid drainage on cerebral perfusion in traumatic brain-injured adults. Neurosurg Focus. 2001;11(4):E1.
123. Candanedo C, Doron O, Hemphill JC, 3rd, et al. Characterizing the response to cerebrospinal fluid drainage in patients with an external ventricular drain: the pressure equalization ratio. Neurocrit Care 2019;30(2):340–7.
124. Nwachuku EL, Puccio AM, Fetzick A, et al. Intermittent versus continuous cerebrospinal fluid drainage management in adult severe traumatic brain injury: assessment of intracranial pressure burden.
Neurocrit Care. 2014;20(1):49–53.
125. Levin AB, Duff TA, Javid MJ. Treatment of increased intracranial pressure: a comparison of different hyperosmotic agents and the use of thiopental. Neurosurgery. 1979;5(5):570–5.
126. Schwartz ML, Tator CH, Rowed DW. 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.
127. Smith HP, Kelly DL Jr, McWhorter JM, et al. Comparison of mannitol regimens in patients with severe head injury undergoing intracranial monitoring. J Neurosurg. 1986;65(6):820–4.

128. Midgely S, Dearden NM, Miller JD. CPP and SJO2 with ICP reduction therapy after severe head injury. In: Avezaat CJJ, Eijndhoven JHM, van Maas AIR, Tans JTJ, editors. Proceedings of the 8th International Symposium on Intracranial Pressure, Held in Rotterdam, The Netherlands, June 16–20, 1991. New York: Springer; 1993. p. 558–563.
129. Smedema RJ, Gaab MR, Heissler HE. A comparison study between mannitol and glycerol therapy in reducing intracranial pressure. In: Avezaat CJJ, Eijndhoven JHM, van Maas AIR, Tans JTJ, editors.
Proceedings of the 8th International Symposium on Intracranial Pressure, Held in Rotterdam, The Netherlands, June 16–20, 1991. New York: Springer; 1993. p. 605–608.
130. Biestro A, Alberti R, Galli R, et al. Osmotherapy for increased intracranial pressure: comparison between mannitol and glycerol. Acta Neurochir (Wien). 1997;139(8):725–32 **(discussion 732–723)**.
131. Hartl R, Ghajar J, Hochleuthner H, Mauritz W. Treatment of refractory intracranial hypertension in severe traumatic brain injury with repetitive hypertonic/hyperoncotic infusions. Zentralbl Chir. 1997;122(3):181–5.
132. Hartl R, Bardt TF, Kiening KL, Sarrafzadeh AS, Schneider GH, Unterberg AW. Mannitol decreases ICP but does not improve brain-tissue pO2 in severely head-injured patients with intracranial hypertension. Acta Neurochir Suppl. 1997;70:40–2.
133. 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.
134. Schatzmann C, Heissler HE, Konig 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.
135. Qureshi AI, Suarez JI, Castro A, Bhardwaj A. Use of hypertonic saline/acetate infusion in treatment of cerebral edema in patients with head trauma: experience at a single center. J Trauma. 1999;47(4):659–65.
136. Horn P, Munch 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(8):758–64.
137. Munar F, Ferrer AM, de Nadal M, et al. Cerebral hemodynamic effects of 7.2% hypertonic saline in patients with head injury and raised intracranial pressure. J Neurotrauma. 2000;17(1):41–51.
138. Huang SJ, Chang L, Han YY, Lee YC, Tu YK. Efficacy and safety of hypertonic saline solutions in the treatment of severe head injury. Surg Neurol. 2006;65(6):539–46 **(discussion 546)**.
139. Lescot T, Degos V, Zouaoui A, Preteux F, Coriat P, Puybasset L. Opposed effects of hypertonic saline on contusions and noncontused brain tissue in patients with severe traumatic brain injury. Crit Care Med. 2006;34(12):3029–33.

140. Chatterjee N, Chaudhury A, Mukherjee S, Prusty GK, Chattopadhyay T, Saha S. Efficacy of different hypertonic solutes in the treatment of refractory intracranial hypertension in severe head injury patients: A comparative study of 2 ml/kg 7.5% hypertonic saline and 2 ml/kg 20% mannitol. Indian J Neurotrauma. 2007;4(2):101–8.
141. Morrison LJ, Baker AJ, Rhind SG, et al. The Toronto prehospital hypertonic resuscitation–head injury and multiorgan dysfunction trial: feasibility study of a randomized controlled trial. J Crit Care. 2011;26(4):363–72.
142. Roquilly A, Mahe PJ, Latte DD, et al. Continuous controlled-infusion of hypertonic saline solution in traumatic brain-injured patients: a 9-year retrospective study. Crit Care. 2011;15(5):R260.
143. Mangat HS, Chiu Y-L, Gerber LM, Alimi M, Ghajar J, Hartl R. Hypertonic saline reduces cumulative and daily intracranial pressure burdens after severe traumatic brain injury. J Neurosurg. 2015;122(1):202–10.
144. Colton K, Yang S, Hu PF, et al. pharmacologic treatment reduces pressure times time dose and relative duration of intracranial hypertension. Intensive care Med. 2016;31(4):263–9.
145. Tan SK, Kolmodin L, Sekhon MS, et al. The effect of continuous hypertonic saline infusion and hypernatremia on mortality in patients with severe traumatic brain injury: a retrospective cohort study. Can J Anaesth. 2016;63(6):664–73.
146. Cheng F, Xu M, Liu H, Wang W, Wang Z. A retrospective study of intracranial pressure in head-injured patients undergoing decompressive craniectomy: a comparison of hypertonic saline and mannitol. Front Neurol. 2018;9:631.
147. Dunham CM, Malik RJ, Huang GS, Kohli CM, Brocker BP, Ugokwe KT. Hypertonic saline administration and complex traumatic brain injury outcomes: a retrospective study. Int J Burns Trauma. 2018;8(3):40–53.
148. Patil H, Gupta R. A comparative study of bolus dose of hypertonic saline, mannitol, and mannitol plus glycerol combination in patients with severe traumatic brain injury. World Neurosurg. 2019;125:e221–8.
149. Mangat HS, Wu X, Gerber LM, et al. Hypertonic saline is superior to mannitol for the combined effect on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure burdens in patients with severe traumatic brain injury. Neurosurgery 2020;86(2):221–30.
150. Onar M, Arik Z. The evaluation of mannitol therapy in acute ischemic stroke patients by serial somatosensory evoked potentials. Electromyogr Clin Neurophysiol. 1997;37(4):213–8.
151. Videen TO, Zazulia AR, Manno EM, et al. Mannitol bolus preferentially shrinks non-infarcted brain in patients with ischemic stroke. Neurology. 2001;57(11):2120–2.
152. Roberts I, Smith R, Evans S. Doubts over head injury studies. BMJ. 2007;334(7590):392–4.
153. Bennett I, Finland M, Hamburger M, Kass EH, Lepper M, Waisbren BA. The effectiveness of hydrocortisone in the managment of severe infections. J Am Med Assoc. 1963;183(6):462–5.

154. Bademosi O, Osuntokun BO. Prednisolone in the treatment of pneumococcal meningitis. Trop Geogr Med. 1979;31(1):53–6.
155. Gupta A, Singh NK. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. Assoc Phys India. 1996;44(2):90–2.
156. Bhaumik S, Behari M. Role of dexamethasone as adjunctive therapy in acute bacterial meningitis in adults. Neurol India. 1998;46(3):225–8.
157. Thomas R, Le Tulzo Y, Bouget J, et al. Trial of dexamethasone treatment for severe bacterial meningitis in adults. Adult Meningitis Steroid Group. Intensive Care Med. 1999;25(5):475–80.
158. Ahsan T, Shahid M, Mahmood T, et al. Role of dexamethasone in acute bacterial meningitis in adults. JPMA J Pak Med Assoc. 2002;52(6):233–9.
159. Auburtin M, Porcher R, Bruneel F, et al. Pneumococcal meningitis in the intensive care unit: prognostic factors of clinical outcome in a series of 80 cases. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(5):713–7.
160. Gijwani D, Kumhar MR, Singh VB, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in adults: a double blind placebo control study. Neurol India. 2002;50(1):63–7.
161. Flores-Cordero JM, Amaya-Villar R, Rincon-Ferrari MD, et al. Acute community-acquired bacterial meningitis in adults admitted to the intensive care unit: clinical manifestations, management and prognostic factors. Intensive Care Med. 2003;29(11):1967–73.
162. Weisfelt M, Hoogman M, van de Beek D, de Gans J, Dreschler WA, Schmand BA. Dexamethasone and long-term outcome in adults with bacterial meningitis. Ann Neurol. 2006;60(4):456–68.
163. Weisfelt M, van de Beek D, de Gans J. Dexamethasone treatment in adults with pneumococcal meningitis: risk factors for death. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006;25(2):73–8.
164. Hoogman M, Van De Beek D, Weisfelt M, De Gans J, Schmand B. Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78(10):1092–6.
165. Nguyen THM, Tran THC, Thwaites G, et al. Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. N Engl J Med. 2007;357(24):2431–40.
166. Ayaz C, Celen MK, Geyik MF, Ulug M. The efficacy of dexamethasone treatment in adult patients with acute bacterial meningitis. Neurosciences. 2008;13(2):146–50.
167. Lazzarini L, Toti M, Fabris P, et al. Clinical features of bacterial meningitis in Italy: a multicenter prospective observational study. J Chemother (Florence, Italy). 2008;20(4):478–87.
168. Assiri AM, Alasmari FA, Zimmerman VA, Baddour LM, Erwin PJ, Tleyjeh IM. Corticosteroid administration and outcome of adolescents and adults with acute bacterial meningitis: a meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2009;84(5):403–9.
169. Tolaj I, Dreshaj S, Qehaja E, Tolaj J, Doda-Ejupi T, Mehmeti M. Dexamethasone as adjuvant therapy in the treatment of invasive meningococcal diseases. Med Arh. 2010;64(4):228–30.

170. Brouwer MC, Heckenberg SGB, De Gans J, Spanjaard L, Reitsma JB, Van De Beek D. Nationwide implementation of adjunctive dexamethasone therapy for pneumococcal meningitis. Neurology. 2010;75(17):1533–9.
171. Heckenberg SGB, Brouwer MC, Van Der Ende A, Van De Beek D. Adjunctive dexamethasone in adults with meningococcal meningitis. Neurology. 2012;79(15):1563–9.
172. Moon S-Y, Chung DR, Kim S-W, et al. Is adjunctive corticosteroid beneficial in pneumococcal meningitis in a region with high rates of resistance to penicillin and ceftriaxone? J Neurol. 2012;259(7):1453–60.
173. Bodilsen J, Dalager-Pedersen M, Schonheyder HC, Nielsen H. Dexamethasone treatment and prognostic factors in community-acquired bacterial meningitis: a Danish retrospective population-based cohort study. Scand J Infect Dis. 2014;46(6):418–25.
174. Fernandes D, Goncalves-Pereira J, Janeiro S, Silvestre J, Bento L, Povoa P. Acute bacterial meningitis in the intensive care unit and risk factors for adverse clinical outcomes: retrospective study. J Crit Care. 2014;29(3):347–50.
175. Viale P, Scudeller L, Pea F, et al. Implementation of a meningitis care bundle in the emergency room reduces mortality associated with acute bacterial meningitis. Ann Pharmacother. 2015;49(9):978–85.
176. Baunbaek-Knudsen G, Solling M, Farre A, Benfield T, Brandt CT. Improved outcome of bacterial meningitis associated with use of corticosteroid treatment. Infect Dis (London, England). 2016;48(4):281–6.
177. Buchholz G, Koedel U, Pfister HW, Kastenbauer S, Klein M. Dramatic reduction of mortality in pneumococcal meningitis. Crit Care. 2016;20(1):312.
178. Gudina EK, Tesfaye M, Wieser A, Pfister HW, Klein M. Outcome of patients with acute bacterial meningitis in a teaching hospital in Ethiopia: a prospective study. PLoS ONE. 2018;13(7):e0200067.
179. O'Toole RD, Thornton GF, Mukherjee MK, Nath RL. Dexamethasone in tuberculous meningitis. Relationship of cerebrospinal fluid effects to therapeutic efficacy. Ann Intern Med. 1969;70(1):39–48.
180. Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, Sultan Y, Mikhail IA. Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. Pediatr Infect Dis J. 1991;10(3):179–83.
181. Yechoor VK, Shandera WX, Rodriguez P, Cate TR. Tuberculous meningitis among adults with and without HIV infection: experience in an urban public hospital. Arch Intern Med. 1996;156(15):1710–6.
182. Kalita J, Misra UK. Effect of methyl prednisolone on sensory motor functions in tuberculous meningitis. Neurol India. 2001;49(3):267–71.
183. Rahman ML, Basher A, Rashid M, et al. Central nervous system tuberculosis and adjuvant corticosteroid therapy. Mymensingh Med J MMJ. 2009;18(1):47–51.

184. Hsu PC, Yang CC, Ye JJ, Huang PY, Chiang PC, Lee MH. Prognostic factors of tuberculous meningitis in adults: a 6-year retrospective study at a tertiary hospital in Northern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect. 2010;43(2):111–8.

185. Torok ME, Nguyen DB, Tran THC, et al. Dexamethasone and long-term outcome of tuberculous meningitis in Vietnamese adults and adolescents. PLoS ONE. 2011;6(12):e27821.