

615.7[:547.427.3]—035:616

INTERNÉ INDIKÁCIE LIEČBY MANITOLOM

Plk. MUDr. Ján MATEJKA, MUDr. Tibor SZABÓ,
 pplk. MUDr. Bartolomej František PETRÁK, MUDr. Vendelín PUŠKÁR
 Hemodialyzačné stredisko pri internom oddelení vojenskej nemocnice v Košiciach
 (náčelník plk. MUDr. Ján Matejka)

Použitie manitolu ako osmotického diuretika a jeho význam pre prevenciu a liečbu funkčného poškodenia obličiek je v posledných rokoch popisované mnohými autormi (4, 5, 6, 11, 20, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 39, 41, 42). Manitol ako nízko-molekulárny kryštaloid má vysokú osmotickú aktivitu. Po jeho vnútrožilnom podaní nastáva prudký vzostup osmolarity séra, odčerpanie vody z buniek a následné zmnoženie mimobunečnej tekutiny. Presun vody z buniek do extracelulárnej tekutiny vedie k poklesu koncentrácie Na v sére a zníženiu hematokritu (20, 24, 42, 43, 44). Tieto vlastnosti manitolu nám určujú aj jeho indikácie použitia vo vnútornom lekárstve.

Interné indikácie liečby manitolom rozdeľujeme na:

1. indikácie všeobecné,
2. indikácie špeciálne —
 - a) preventívne,
 - b) liečebné.

1. Všeobecné indikácie liečby manitolom vo vnútornom lekárstve závisia vlastne od cieľa, ktorý ňou chceme dosiahnuť (20, 25, 28, 42). Podľa toho manitol môžeme použiť na:

- a) udržiavanie alebo obnovenie diurézy,
- b) elimináciu nadbytočnej a nežiadúcej tekutiny z organizmu,
- c) elimináciu toxických látok močom, pomocou tzv. forsírovanej diurézy,
- d) diferenciálnu diagnostiku funkčnej a organickej nedostatočnosti obličiek.

2. Špeciálne indikácie liečby manitolom vo vnútornom lekárstve: I keď s oligo-anurickými stavmi a vývinom akútneho reverzibilného poškodenia obličiek sa najčastejšie stretávame na chirurgických oddeleniach, vyskytujú sa ale aj na interných oddeleniach (45). Poznáme celý rad vnútorných ochorení, ktoré môžu viesť ku vzniku akútnej renálnej insuficiencie (ďalej a.r.i.), tak napr. šok, vyvolaný krvácaním (melena, hematemesis), toxickou pneumóniou, event. akútnym infarktom myokardu, hepatorenálne poškodenia, poruchy vodného a elektrolytového hospodárstva a pod. Prehľad a.r.i. interného pôvodu uvádza tab. 1.

Liečba chorých s a.r.i. interného pôvodu sa v poslednom čase už aj u nás veľmi pozmenila. Nesporný vplyv malo na to jednak prohlbenie poznatkov z patofyziológie stavov, ktoré vedú k poruche tvorby moču, a jednak rozšírená sieť dialyzačných stredísk (41). Napriek tomu zostávajú anurické stavy interného pôvodu naďalej problémom, nakoľko extrakorporálna hemodialýza

za nie je preventívnym zákrokom, ale sa snaží zvládnuť len následný stav, pričom efekt nemusí byť vždy úspešný (27, 29, 30, 33, 34, 39, 40, 41, 45). Dnes sa však kladie oveľa väčší dôraz na preventívne opatrenia s úmyslom nečakať na plné rozvinutie obličkovej nedostatočnosti. Túto úlohu plní aj manitol.

Tab. 1

Náhle zlyhanie obličiek interného pôvodu

A	Akútna tubulárna nekróza (a.r.i.):
	1. spôsobená šokom — šoková oblička:
	a) po krvácaní: melena, hematemesis, krvácavé stavy, b) po obehovej nedostatočnosti: akútny infarkt myokardu, c) po intravitálnej hemolýze: transfúzne príhody, niektoré lieky — chinín, d) po stratách elektrolytov a vody: hnačkovité enteritidy, silné zvracanie a potenie, úpal, e) po infekcii: pneumónia, Weilova choroba, hepatitis epid., leptospirozy, salmonelózy a pod., f) po sulfonamidoch, antibiotikách a iných liekoch, g) po röntgenových kontrastných látkach.
	2. spôsobená nefrotoxínmi:
	a) po ťažkých kovoch: ortuť, chróm, meď, uran a iné, b) po tetrachlórmetane a iných chlorovaných uhľovodíkoch, c) po otrave Amanita phalloides.
B	Zápalové alebo degeneratívne ochorenie obličiek:
	a) glomerulonephritis, b) pyelonephritis, c) arteriolitis, periarteritis nodosa, lupus erythematodes, d) myelom, amyloid, cystická degenerácia.
C	Iné:
	a) vaskulárna tromboembolizácia — mezen- terická, renálna, b) sekundárne nefropatie pri poruchách metabolizmu: vápnik, kys. močová, c) infúzia glukózy, manitolu, paroxysmálna myoglobinúria.

a) Preventívne indikácie použitia manitolu vo vnútornom lekárstve sú:

1. oligúria event. anúria s hroziacim akútnym reverzibilným zlyhaním obličiek,

2. hroziaci pľúcny alebo mozgový edém a akútna intoxikácia vodou,

3. porucha vodného a elektrolytového hospodárstva z neprestávajúceho zvracania, profúzných hnačiek a pod.

Nie bez dôvodu uvádzame na prvom mieste oligúriu, event. anúriu s hroziacim akútnym reverzibilným zlyhaním obličiek. Možnosť tejto komplikácie je totiž najčastejšia, a preto už dnes má svoje vyhradené miesto infúzna liečba manitolom (4, 6, 20, 21, 25, 27, 28, 29, 30, 33, 34, 42). Predpokladaný efekt je možno dosiahnuť, ak roztok podáme v štádiu reverzibilného — funkčného poškodenia obličiek, teda ešte skôr ako proces prejde do organického zlyhania (25). Powers odhadol čas, v ktorom anúria prechádza do kompletnej tubulárnej insuficiencie, na 18 až 72 hodín (28). Ak v tomto časovom rozpätí podáme manitol, je možno obnoviť diurézu. Pre prax to znamená, že môžeme predísť organickému poškodeniu obličiek so všetkými nežiadúcimi následkami. Táto skutočnosť ďalej podporuje koncepciu, podľa ktorej organickému — ireverzibilnému poškodeniu obličiek predchádza funkcionálne-reverzibilné. Ako dolná časová hranica sa uvádza 48 hodín. Avšak rozmedzie medzi funkčným zlyhaním obličiek, ktoré označujeme aj ako extrarenálnu urémiu, a renálnou dekompenzáciou s a.r.i. z tubulárneho poškodenia, tj. organického pôvodu, nie je tak jednoznačne vymedzené, i keď diferenciálna diagnóza funkčnej a organickej nedostatočnosti obličiek sa podľa zrovnávacej tabuľky, ktorú uvádza Hála, zdá byť ľahká (20). Rozlíšenie podľa laboratórnych nálezov má síce svoju platnosť, nie však všeobecnú. Profylaktická hodnota manitolu spočíva v jeho schopnosti uchovať diurézu aj za takých okolností (napr. pokles Tk na 60 mmHg), kde by ináč vznikla oligúria, pretože podľa Mooreho a Muellera je redukcia tubulárneho prietoku moča sama o sebe veľmi dôležitým faktorom v genéze akútneho reverzibilného zlyhania obličiek (28).

Nedostatočný účinok manitolu v neskorších štádiách akútneho reverzibilného zlyhania obličiek môže byť vyvolaný tým, že glomerulárna filtrácia je veľmi nízka, alebo že sa manitol dostáva do interstícia obličiek cez porušenú kontinuitu tubulárneho epitelu. Okrem toho je treba zdôrazniť, že pri preventívnom podávaní manitolu je súčasne potrebný adekvátny prívod tekutín, aby sa mohla zvýšiť diuréza!

Manitol, ako aj iné vysokomolekulárne roztoky, vyvolávajú tzv. „osmotickú nefrózu“. Pritom Discala a Lampe histologicky a elektrónmikroskopicky pozorovali v bunkách proximálneho tubulu tvorbu vakuol, ktoré obsahovali difúzne lokalizovaný amorfný materiál. Bazálna membrána a mitochondrie neboli nikdy postihnuté. Tieto anatomické zmeny sa objavujú za 15 minút od podania infúzie, s maximom medzi 70. minút

tu a 24 hodinami. Potom ustupujú a vymiznú do 96 hodín. Morfologické zmeny na tubuloch sú kompletne reverzibilné a nie sú sprevádzané funkčnými zmenami obličiek (14, 25).

b) Liečebné indikácie použitia manitolu vo vnútornom lekárstve je možno rozdeliť do 4. skupín:

1. akútne renálne insuficiencie,
2. chronické renálne insuficiencie,
3. akútne intoxikácie exogénneho pôvodu,
4. opuchové stavy.

1. Akútne renálne insuficiencie: Aj tu liečebné použitie manitolu vyžaduje dodržať už spomínaný časový limit 48 hodín. Po tejto dobe sa už vyvíjajú organické zmeny v zmysle akútnej tubulárnej nekrózy, kedy je už manitol neúčinný, ba naopak môže spôsobiť pľúcny edém. Manitol sa hromadí v extracelulárnom priestore a svojou silnou osmotickou aktivitou vedie k dehydrácii tkanív, k preplneniu vaskulárneho riečišťa a ku kongestívnemu zlyhaniu srdca. Laboratórne dokážeme zvýšenú osmolalitu plazmy a zníženú sérovú koncentráciu sodíka a chloridov (19, 20, 25, 28). Na túto komplikáciu upozorňujú Aviram a spol. V takomto prípade je jediným terapeutickým prostriedkom peritoneálna alebo extrakorporálna hemodialýza (1).

Pri liečebnom podávaní manitolu je dôležité okrem časového faktora sledovať aj pomer úrey v moči k úree v krvi. Podľa Lukeho a spol. je manitol vhodným liečebným prostriedkom, ak je tento pomer menší ako 14 (27, 28). Eliahou a Bata okrem toho doporučujú (16) sledovať aj pomer osmolality moča k osmolalite plazmy, ktorý u vhodných pacientov na liečbu má priemerную hodnotu 1,35, kým normálna hodnota je od 1,14 do 1,74.

Najpriateľnejšiu schému liečebného podávania manitolu u akútneho reverzibilného poškodenia obličiek akejkoľvek etiologie uvádzajú Luke a Kennedy (28). Doporučujú:

a) úpravu vodnej a elektrolytovej rovnováhy a intenzívnu liečbu infekcie;

b) sledovanie pomeru úrey a osmolality moč/plazma;

c) ak pomer osmolality moč/plazma je menší ako 2:1 a pomer úrey moč/plazma menší ako 14:1, zavedením močového katétra sledovať hodinové množstvo moča;

d) ak od začiatku oligúrie neuplynulo viac ako 48 hodín a pomer osmolality moč/plazma je väčší ako 1,15 a pomer úrey moč/plazma menší ako 14:1, podať 3 dávky 20% manitolu po 100 ml i.v., a to behom 10—20 minút. V dvojhodinových intervaloch sa týmto testom zisťuje, či množstvo moča nedosiahne aspoň 50 ml za 1 hodinu (manitolový test);

e) ak touto procedúrou nedosiahneme žiadané množstvo moča, liečiť konzervatívnym spôsobom bez manitolu. Ak je manitolový test pozitívny, podávame 10% alebo 20% roztok manitolu v infúzii, v priemernej dávke 100 gr/24 hodín. Lampe nedoporučuje dávať viac ako 200 gr/24 hod., nakoľko pri takomto dávkovaní ešte nepozoroval

toxické reakcie alebo klinicky poznané vedľajšie účinky;

f) ak je oligúria, ale funkčné skúšky obličiek sú zatiaľ normálne, nepodávať manitol, pretože by vyvolal stratu vody a sodíka, čo by v tomto stave nebolo žiadúce;

g) ak je jasný dôkaz o nedostatku telesných tekutín, podať manitol až po ich úhrade.

Názory na to, ako dlho je možno podávať manitol, nie sú jednotné. Pre určenie dĺžky trvania manitolovej liečby je rozhodujúca funkčná zdatnosť obličiek [20, 29]. Figdor a spol. ho podávali viac ako 14 dní bez komplikácií [17].

Napokon je treba poukázať aj na niektoré nutné zásady správne vykonanej osmotickej diurézy manitolom, keď nemá dôjsť k vážnemu poškodeniu pacienta. Doporučuje sa merať žilný tlak (prevencia preplnenia cievneho riečišťa), sústavne sledovať diurézu, kontrolovať hladinu elektrolytov v sére a v moči a ich vzájomný pomer, sledovať hematokrit a acidobazickú rovnováhu, ako aj určovať kreatinínový clearance [20].

2. Chronické renálne insuficiencie: U chronických renálnych poškodení s pokleslou funkciou obličiek v stave chronickej urémie, keď sa glomerulárna filtrácia nemôže zvýšiť ani väčším príivodom tekutín, môže manitol pomôcť tým, že znížením reabsorpcie tekutín vyvolá zvýšenú diurézu. Zvyškový dusík sa prakticky vo všetkých prípadoch normalizuje, ak osmotická diuréza zníži množstvo jeho redifúzie, a tak podporí jeho exkréciu [2, 3]. Za podmienok kompletnej antiuremickej liečby môžeme manitolom predísť intermitentnej hemodialýze, ktorá

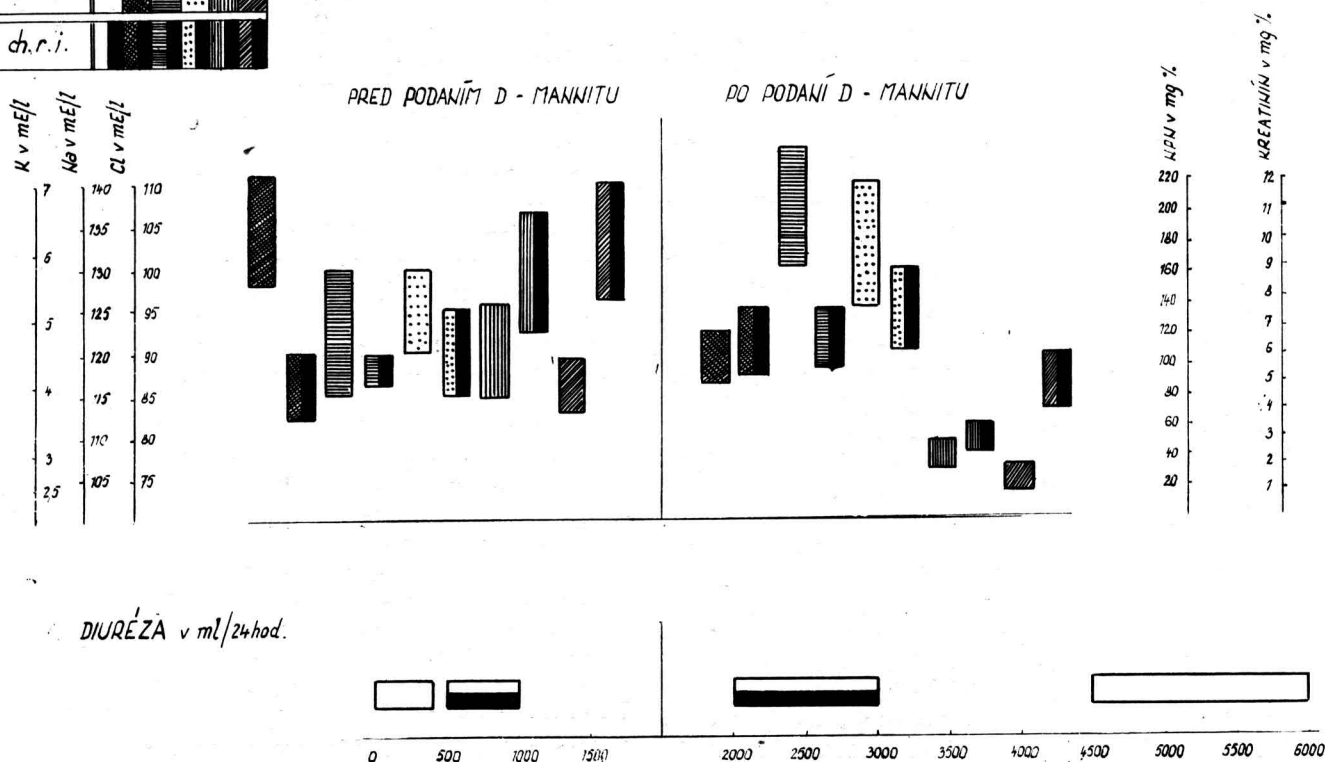
má predsa len väčšie riziká. Podávaním hypertonického roztoku manitolu dosiahneme zvýšenú diurézu u chronických renálnych insuficiencií len vtedy, keď sa súčasne zaistí príivod potrebného množstva tekutín. Je samozrejmé, že zvýšená denná diuréza u týchto stavov vedie nielen k poklesu NPN, ale ovplyvní aj stratu rôznych elektrolytov. Preto je veľmi potrebné prísne sledovať vodnú a elektrolytovú rovnováhu.

3. Akútne intoxikácie: Včasným podávaním roztoku manitolu sa snažíme rýchle eliminovať z organizmu toxické látky vylučované močom, a to pomocou forsírovanej diurézy. Už v našej inej práci sme doporučovali tento spôsob hlavne pri liečení otráv barbiturátmi a ataraktikami, kde nedochádza k a. r. i. [40]. Dnes je však známe, že aj nefrotoxíny, ktoré vyvolávajú a. r. i., reagujú dobre na liečbu manitolom. Osmotická diuréza v tomto prípade zníži kontakt nefrotoxínov s tubulárnymi bunkami. Úspech manitolovej liečby je preto dnes možno očakávať ako pri endogénnych (nepatlie vyvolané kyselinou močovou), tak aj exogénnych intoxikáciách, menovite však pri otravách barbiturátmi, ataraktikami, alkoholmi, nefrotoxínmi, ako tetrachlórmetan, soli ortuti, trychlóretylén, etylén-glykol, ďalej pri otrave sulfonamidmi, hubami atď. Na našom pracovisku sme dosiahli úspešné výsledky pri liečbe týchto intoxikácií manitolom až v 96 %.

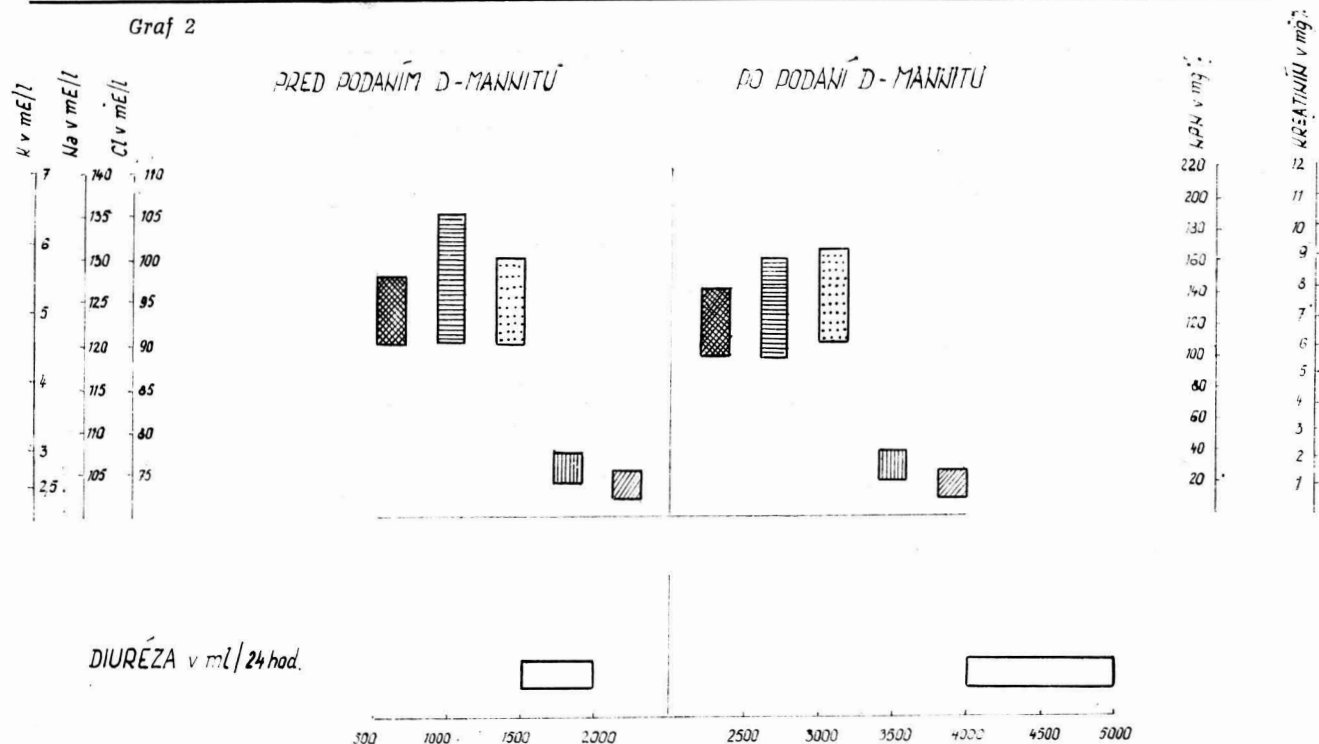
4. Opuchové stavy: Tu nám slúži manitol na elimináciu nadbytočnej a nežiadúcej tekutiny z organizmu za pomoci osmotickej diurézy [35, 36]. Ide hlavne o refrakterné edémy nefrotického, cirhotického a kardiálneho pôvodu, as-

LEGENDA	MOČ	K	Na	Cl	Urea	Kr
a. r. i.						
ch. r. i.						

Graf 1



Graf 2

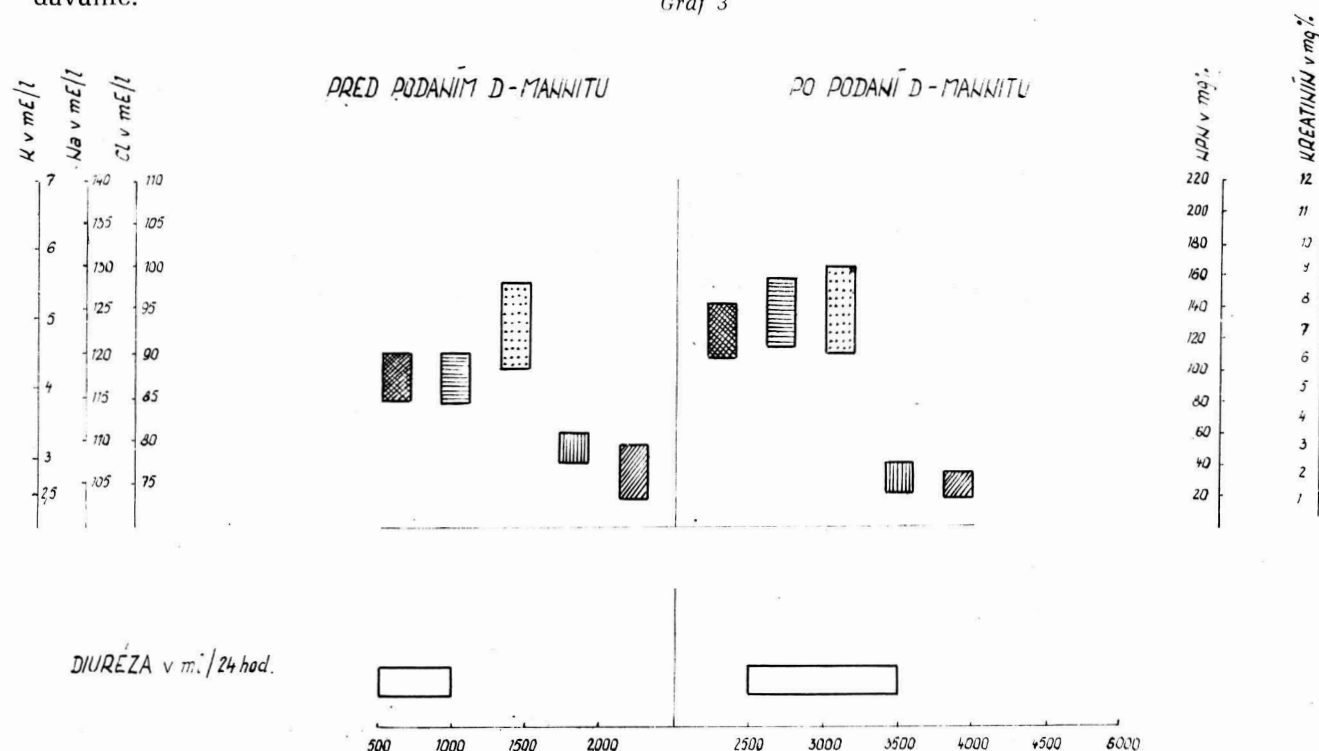


cites rezistentný na liečbu, ako aj edém pľúc event. mozgu. Často však odpovedá nefrotický opuch nedostatočne aj na liečbu manitolom. Ba aj opuchy kardiálneho pôvodu majú svoje úskalia pri tejto liečbe, lebo manitol môže zhoršiť kardiálnu dekompenzáciu. Preto sa doporučuje v týchto prípadoch jeho podávanie v kombinácii s ortuťovými diuretikami [25]. S liečbou opuchových stavov manitolom máme na vlastnom pracovisku veľmi dobré skúsenosti, hlavne u dekompenzovaných hepatálnych cirhóz s ascitom, kde sme s úspechom vyskúšali aj jeho perorálne podávanie.

Záver

Početné vlastné i literárne výsledky dokazujú, že podávaním roztoku manitolu sa dá dosiahnuť vydatná osmotická diuréza, pri ktorej sa môže vylúčiť i viac ako 5–6 litrov moča za 24 hod. Závisí to na celkovom množstve podaného manitolu, stave zavodenia chorého a na funkčnej zdatnosti obličiek. Pohyb elektrolytov, ako aj dosiahnutá priemerná diuréza u našich chorých v priebehu infúznej liečby roztokom manitolu, sú znázornené graficky. Pritom graf 1 zrovnáva

Graf 3



účinnosť manitolovej liečby u akútnych a chronických renálnych zlyhaní, graf 2 zase znázorňuje naše výsledky infúznou liečbou manitolu u akútnych otráv exogénneho pôvodu a graf 3 u opuchových stavov rezistentných na bežnú liečbu. Z uvedených grafov vyplýva, že pri optimálnom krytí deficitu vody a elektrolytov u všetkých štyroch skupín nami liečených pacientov nedochádza pri infúznej liečbe manitolom k výraznejším zmenám hladiny elektrolytov v sére. To potvrdzuje skutočnosť, že diuretický efekt manitolu neide paralelne s únikom ionov, a preto platí mnohými autormi (25, 26, 27, 28) uvádzaný názor o tzv. nátrium šetriacom efekte manitolu. Okrem toho všetky naše grafy dosvedčujú, že podanie manitolu vyvolalo vždy vzostup diurézy. Len v ojedinelých prípadoch sme museli k trvalému zaisteniu dostatočnej diurézy dávku manitolu opakovať.

Naše doterajšie výsledky s infúznou liečbou manitolom vo vnútornom lekárstve sú veľmi dobré. Najlepšie liečebné výsledky sme dosiahli pri akútnej intoxikácii (úspešnosť v 96 %), potom v prevencii (95 %) a liečbe a. r. i. interného pôvodu (90 %). Liečba opuchových stavov bola menej účinná (80 %) a u chronických renálnych insuficiencií sme mali úspech len v 60 %. Celkovo sme dosiahli u všetkých našich chorých priemernú úspešnosť v 85,8 %.

Okrem nami uvedených štyroch základných skupín, u ktorých sme vyskúšali infúznou liečbu roztokom manitolu čs. výroby, sú známe práce o jeho úspešnom použití aj pri iných chorobných stavoch. Tak napr. Nesbitt (30) referuje o jeho dobrom diuretickom efekte v terapii akútnej nefritidy (21), Bernstein u nefróz v detskom veku (11), Fidgor a iní zase pri liečbe hemolytických potransfúzných reakcií (17, 31, 39). Barry s úspechom používal manitol u pacientov s ochoreniami krvného obehu (8) a podľa Wiseho kladný výsledok možno očakávať aj pri liečbe zvýšeného likvorového a vnútroočného tlaku. Pri likvidácii edému mozgu tiež stále viacej vytlačá úreu (12, 22).

V posledných rokoch teda použitie manitolu v interných indikáciách sa značne rozšírilo a jeho význam stúpol menovite pri ochrane obličiek pred vývinom organického ireverzibilného zlyhania a pri liečbe akútnej intoxikácie, hlavne exogénneho pôvodu. Dnes môžeme povedať, že podávanie manitolu v 10–20 % infúziách je veľkým prínosom v arzenále liečby akútnej interných príhod, a preto by malo byť jeho použitie dnes už dostupné na všetkých interných oddeleniach.

Súhrn

Autori rozoberajú problematiku interných indikácií liečby manitolom, ktoré rozdeľujú na preventívne a liečebné. Do skupiny liečebných indikácií zaraďujú akútne renálne insuficiencie, chronické renálne insuficiencie, akútne intoxikácie exogénneho pôvodu a opuchové stavy. Ďalej uvádzajú vhodnú indikačnú schému manitolovej liečby a doterajšie vlastné výsledky s infúznou liečbou roztokom manitolu

čs. výroby. V závere sa konštatuje, že podávanie manitolu je veľkým prínosom v arzenále liečby akútnej interných príhod, a preto by malo byť jeho použitie dnes už dostupné na všetkých interných oddeleniach.

Literatura

1. Aviram, A., Pfau, A., Czaczhes, J. W., Ullmann, T.: Amer. J. med. 42, 1967, 4, 648–650.
2. Baogh, F., Pinter, J., Szelesstei, T., Karátson, A.: The effect of mannitol in the treatment of patients chronic uremia. Urol. int., 21, 1965, 28–35.
3. Baogh, F., Pinter, J., Szelesstei, T., Karátson, T.: Mannitol alkalmazása a chronicus uraemias beteg gyógykezelésében. Orv. Hetil., 106, 1965, 34, 160/–1609.
4. Barry, K. G., Malloy, J. P.: Oliguric renal failure. J. Amer. med. Ass., 1/9, 1962, 7, 510–513.
5. Barry, K. G. et al.: Mannitol infusion I. Surg. 50, 1961, 2, 330, New. Engl. J. med., 264, 1961, 967 a 1085.
6. Barry, K. G., Conen, A., Knochel, J. P., Whelan, T. J., Beisel, W. R., Vargas, C. A., LeBlanc, P. C.: Mannitol infusion II. The prevention of acute functional renal failure during resection of an aneurysm of the abdominal aorta. New. Engl. J. Med., 256, 1961, 967.
7. Barry, K. G., Hunter, R. H., Davis, T. E., Crosby, W. H.: Acute uric acid nephropathy. Arch. intern. med., 111, 1963, 452.
8. Barry, K. G., Mazze, R. I., Schwartz, F. D.: Prevention of surgical oliguria and renal hemodynamic suppression by sustained hydration. New Engl. J. Med., 270, 1964, 1371.
9. Berlyne, G. M., Baker, S. B.: Acute anuric glomerulonephritis. Quart. J. Med., 33, 1964, 105.
10. Braun, W. E., Lillienfeld, L. S.: Haemodynamic effects of hypertonic mannitol infusion. Proc. Soc. exp. Biol., 114, 1963, 1.
11. Bernstein, L. M.: Mannitol Symposium 1962, str. 28.
12. David, M., Deligné, P.: Traitement osmotique de l'edème cerebral par une solution hypertonique injectable d'uree mannitol. Presse med., 71, 1963, 42, 1559.
13. Dawson, J. L.: Jaundice and anoxic renal failure: protective effect of mannitol. Brit. med., J., 1, 1964, 810.
14. DiScala, V. D., Mautner, W., Cohen, J. A., Levitt, M. F., Churg, J., Yunis, S. L.: Tubular alterations produced by osmotic diuresis with mannitol. Ann. intern. Med., 63, 1965, 767.
15. Eliahou, H. E.: Mannitol therapy in oliguria of acute onset. Brit. med., J., 1, 1964, 807.
16. Eliahou, H. E., Bata, A.: The diagnosis of acute renal failure. Nephron, 2, 1965, 287.
17. Fidgor, P. F.: Zur versendung von Mannit bei transfusionszwischenfällen. W. klin. Wschr., 77, 1965, 18.
18. Goldberg, A. H., Lillienfeld, L. S.: Effects of hypertonic mannitol on renal vascular resistance. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 119, 1965, 635.
19. Gipstein, R. M., Boyle, J. D.: Hypernatremic complicating prolonged mannitol diuresis. New Engl. J. Med., 21, 1965, 272, 1116–1117.
20. Hála, E.: Význam manitolu pro infúzní terapii. Voj. zdrav. Listy, 38, 1969, 2, 68–71.
21. Harrison, C. V., Loughridge, L. W., Milne, M. D.: Acute oliguric failure in acute glomerulonephritis and polyarteritis nodosa. Quart. J. Med., 33, 1964, 39.
22. Hill, K.: Ocular osmotherapy with mannitol. Amer. J. Ophthal., 58, 1964, 1, 79–83.
23. Horváth, D., Nádor, A.: Parenterális alkalmazható Mannit-készítmények gyógyszer technológiája. Orv. Hetil., 107, 1966, 29, 1365.
24. Koch, K. M., Dume, Th., Krause, H. H., Ochwaldt, B.: Intratubulärer Druck, glomerulärer Capillardruck und Glomerulumfiltrat während Mannit-Diurese. Pflüg. Arch., 295, 1967, 72–79.
25. Lampe, W. T.: Experiences with mannitol an osmotic diuretic. Angiolog., 16, 1965, 271–280.
26. Lilien, O. M., Jones, S. G., Mueller, C. B.: The mechanism of mannitol diuresis. Surg. gyn. Obst., 117, 1963, 221.
27. Luke, R. G., Linton, A. D., Briggs, J. D., Kennedy, A.

- C.: Mannitol therapy in acute renal failure. *Lancet*, 7393, 1965, 980—983.
28. Luke, R. G., Kennedy, A. C.: Prevention and early management of acute renal failure. *Postgrad., med., J.* 43, 1967, 280—289.
29. Matejka, J., Szabó, T., Petrák, B. F.: Vlastné skúsenosti s klinickou aplikáciou manitolu. *Celoštát. sjazd voj. int.* Bratislava, 26. a 27. 9. 1968.
30. Nesbit, R. M., Cerny, J. C., Heetderks, D. R., Kendall, A. R.: Acute renal failure; a rationale of treatment and prevention. *J. Urol.*, 88, 1962, 331.
31. Pak, C. Y.: Mannitol for transfusion reaction. *Brit. med. J.*, 1, 1963, 1236.
32. Peters, G., Brunner, H.: Mannitol diuresis in hemorrhagic hypotension. *Amer. J. Physiol.*, 204, 1963, 555.
33. Pintér, J., Balogh, F., Karátson, A., Szelestei, T.: Prevention of acute anuria with special regard to administration of mannitol. *Urol. int.*, 21, 1966, 54—60.
34. Pintér, J., Balogh, F., Karátson, A., Szelestei, T.: Heveny anúria megelőzésének kérdése, különös tekintettel a mannitol alkalmazására. *Orv. Hetil.*, 106, 1965, 34, 1602—1607.
35. Shaldon, S., McLaren, J. R., Sherlock, S.: Resistens ascites treated by combined diuretic therapy. *Lancet*, I., 1960, 609—613.
36. Sherlock, S., Shaldon, S.: The etiology and management of ascites in patients with hepatic cirrhosis; a review. *Gut.*, 4, 1963, 95—105.
37. Stahl, W. M.: Effect of mannitol on the kidney. *New Engl. J. Med.*, 21, 1965, 272, 381—386.
38. Stremple, J. F., Ellison, E. H., Carey, L. C.: Osmolar diuresis, success and / or failure. *Surg.*, 60, 1966, 924—937.
39. Szabó, T., Scheida, N., Ahlers, I., Matejka, J.: Novšie poznatky pri liečbe hemolytických posttransfúzných príhod so zameraním na možnosť použitia extrakorporálnej hemodialýzy. *Lek. Obzor*, 16, 1967, 1, 37—42.
40. Szabó, T., Petrák, B. F., Pavlík, L.: Naše skúsenosti s liečbou akútnych otráv exogenného pôvodu extrakorporálnou hemodialýzou. *Lek. obzor*, 17, 1968, 4, 257—264.
41. Szabó, T., Matejka, J., Puškár, V.: Prehľad činnosti prvého hemodialyzačného strediska na Slovensku. *Lek. Obzor*, 17, 1968, 11, 675—685.
42. Škutil, V.: K prevenci náhlého zlyhania obličiek. *Lek. Obzor*, 7, 1965, 411—415.
43. Válek, A.: Náhle selhání ledvín. 1. vyd. Praha, SZdN 1966.
44. Thureau, K., Deetjen, P.: *Pflügers Archiv*, 274, 1961, 567.
45. Thureau, K.: Renal haemodynamics. *Amer. J. Med.*, 36, 1964, 698.