

ŘÍZENÁ HYPOTERMIE V LÉČBĚ

HYPOXICKO – ISCHEMICKÉ ENCEFALOPATIE

Autoři: R. Poláčková, J. Malý, P. Pokorná, Z. Straňák

Oponenti: Výbor České neonatologické společnosti ČLS JEP

I. Úvod

Hypoxicko-ischemická encefalopatie (HIE) vzniká v důsledku přerušení dodávky krve a kyslíku do mozku u novorozence při perinatální asfyxii. I přes pokroky perinatální medicíny zůstává HIE jednou z nejčastějších příčin mortality a dlouhodobé závažné neuro-senzorické morbidity u donošených novorozenců. Závažnost dlouhodobého neuro-senzorického postižení koreluje se stupněm HIE. Řízená hypotermie představuje dosud nejúčinnější metodu neuroprotektce u donošených a mírně nedonošených novorozenců s diagnózou HIE 2. – 3. stupně. Při poskytování hypotermie je teplota těla snižována na 33 – 34 °C nejpozději do 6 hodin po narození.

Meta-analýza 11 studií (celkem 1505 novorozenců), která zahrnovala i 7 studií s dlouhodobým sledováním minimálně do 18 měsíců, potvrdila pozitivní efekt hypotermie – snížení mortality nebo snížení středního a závažného psychomotorického postižení v 18 až 24 měsících věku (RR 0.75; 95% CI 0.68 to 0.83), zvýšené přežití bez psychomotorického postižení (RR 1.63; 95% CI 1.36 to 1.95). Na základě proběhlých studií i dlouhodobých výsledků je řízená hypotermie zařazena mezi doporučené postupy poresuscitační péče dle aktuálních doporučení ILCOR, ERC i AHA.

Neuroprotektivní účinek řízené hypotermie je multifaktoriální a zahrnuje řadu inhibičních mechanismů, které eliminují excitované buněčné procesy devastující mozkové buňky. Efektivita neuroprotektivní léčby je tím vyšší, čím časněji po hypoxickém inzultu se hypotermie zahájí.

Předkládané doporučení vychází z UK TOBY Cooling Register Clinician's Handbook (version 4, 2010) a Canadian Paediatric Society (12 June, 2018). Revize doporučeného postupu, s ohledem na recentní literární údaje, částečně mění postavení aEEG (amplitude integrated EEG) v indikační kaskádě celotělové hypotermie u novorozenců se středně závažnou a těžkou formou hypoxicko-ischemické encefalopatie.

Definice pojmů

Aktivní řízená hypotermie (WBH) – servo/manuálně řízená hypotermie s cílovou teplotou jádra (rektum, jícen) 33,5°C ± 0,5°C v trvání 72 hodin.

Pasivní hypotermie – soubor opatření ke snížení tělesné teploty (vypnutí vyhřívaného lůžka nebo inkubátoru, přikládání/odnímání příkrývky) za účelem dosažení cílové teploty a realizace bezpečného transportu novorozence do perinatologického centra (PC). Podmínkou bezpečné pasivní hypotermie je pravidelné měření teploty á 15 min. k zabránění hlubokého podchlazení dítěte (teplota by neměla klesnout pod 33°C).

II. Indikační kritéria řízené hypotermie: (schéma viz Příloha č.1)

A. Novorozenec \geq 36+0 týden těhotenství a nejméně jedno z následujících:

1. Apgar score \leq 5 bodů v 10. minutě života
2. Trvalá potřeba resuscitace, zahrnující ventilaci maskou nebo přes endotracheální kanylu v 10. minutě života
3. Acidóza, definovaná jako pH $<$ 7,0 z pupečnickové krve nebo z arteriální, venózní nebo kapilární krve během 60 minut od porodu
4. BE \leq -16 mmol/l ze vzorku pupečnickové krve nebo v jakémkoliv vzorku krve během 60 min. od porodu

B. Prokázaná střední/těžká encefalopatie, která se manifestuje křečemi nebo minimálně jedním příznakem ve třech a více (maximálně 6) kategoriích (viz níže).

1. Alterace vědomí: letargie, stupor, koma
2. Abnormální svalové napětí: lokální nebo generalizovaná hypotonie, atonie
3. Alterace spontánní aktivity: snížená nebo žádná
4. Abnormní reflexy: snížení/absence sacího reflexu, snížení/absence Morova reflexu
5. Patologické postavení: extenze, distální flexe, decerebrace
6. Autonomní systém: bradykardie, variabilní akce srdeční, nepravidelné dýchání, apnoe, areaktivní zornice, mióza, mydriáza

U novorozenců, kteří splňují kritéria A a B by měla být zahájena hypotermie a transport do PC. I v nejednoznačných případech je doporučeno kontaktovat spádové PC a diskutovat stav pacienta.

V případě, že novorozenci (při splnění indikačních kritérií) není poskytnuta hypotermie, musí být důvody k nezahájení hypotermie jasně a jednoznačně zaznamenány ve zdravotnické dokumentaci pro účely možného budoucího přezkumu.

Hypotermie má být zahájena co nejdříve a může být ukončena rozhodnutím neonatologa při splnění vylučujících kritérií a/nebo na základě hodnocení aEEG.

III. Postavení amplitudového EEG (aEEG) v protokolu léčby HIE

- Amplitudové EEG (aEEG) musí být zaznamenáno u všech novorozenců léčených hypotermií. Zahájení hypotermie by však nemělo být oddalováno z důvodů iniciace měření aEEG.

- Normální aEEG záznam indikuje s vysokou pravděpodobností normální vývoj a ošetřující personál může uvažovat o ukončení hypotermie.
- Kontinuální měření aEEG v průběhu hypotermie má důležitý klinický význam pro detekci křečí a/nebo známek těžké encefalopatie.
- Antikonvulzivní léčba může přechodně ovlivnit výsledek aEEG. V ideálním případě je vhodné odložit podávání antikonvulzivní terapie po zahájení měření aEEG.

Pokud se aEEG normalizuje a novorozenec nemá známky encefalopatie v 6. hodině po narození, můžeme znovu zvážit adekvátnost pokračování v hypotermii.

Signifikantní zlepšení aEEG nálezu u novorozenců na ŘÍZENÉ hypotermii po 6 hodinách věku není důvodem k ukončení hypotermie.

IV. Kritéria, vylučující léčbu řízenou hypotermií:

- Gestační stáří < 35+0 týden těhotenství
- Moribundní novorozenci nebo novorozenci se závažnými vrozenými vývojovými vadami a genetickými abnormalitami, u kterých není plánována další aktivní terapie
- Novorozenci s těžkou intrauterinní růstovou restrikcí (porodní hmotnost < 3. percentil)
- Novorozenci se závažnou koagulopatií a/nebo krvácením
- Novorozenci s těžkým poraněním hlavy nebo intrakraniálním krvácením (izolované intraventrikulární krvácení není kontraindikací hypotermie)

Relativní kontraindikace hypotermie: postnatální kolaps vitálních funkcí s nutností resuscitace a následně rozvojem neurologické symptomatologie, těžká respirační a cirkulační dysfunkce, gestační stáří 35+0 až 35+6 týden těhotenství.

V. Hypotermie u novorozenců, narozených mimo centrum s možností řízené hypotermie

- U všech novorozenců, u kterých byly prováděny resuscitační postupy, musí být po období stabilizace provedeno neurologické vyšetření se zaměřením na známky a stupeň HIE (pediatr / neonatolog).
- V případě, že novorozenec splňuje kritéria A i B, kontaktuje regionální pracoviště centrum poskytující řízenou hypotermii.
- Regionální pracoviště informuje rodiče o problematice hypotermie a nutnosti transportu dítěte.
- V regionálním pracovišti bude zahájena pasivní hypotermie

- Přesný čas zahájení pasivní hypotermie (tj. vypnutí zdroje tepla) a naměřené hodnoty teploty á 15 min. je nutno zaznamenat ve zdravotnické dokumentaci.
- V případě, že transport na specializované pracoviště není možný, regionální pracoviště pokračuje v pasivní hypotermii dále podle pokynů specializovaného pracoviště.

VI. Základní terapeutické, diagnostické a organizační principy u postasfyktického novorozence

Novorozenecké oddělení I. (II.) typu – postup:

- po nejnnutnější stabilizaci dítěte a vyhodnocení indikačních kritérií (Příloha č. 1):

1. Včasné kontaktování spádového Perinatologického centra (PC), které zajistí další diagnostiku (aEEG) a event. poskytnutí řízené hypotermie.
2. Zajištění novorozence (před a během transportu)
 - a. Udržování normosaturace: prevence hypoxie i hyperoxie
 - b. Zahájení pasivní hypotermie
 - c. Pravidelné měření a zaznamenávání rektální teploty (á 15 min.) jako prevence nežádoucího přehřátí či výrazného podchlazení (teplota by neměla klesnout pod 33°C)
 - d. Prevence hyperventilace a hypokapnie při poskytování arteficiální ventilace
 - e. Prevence hypoglykémie - zajištění žilního vstupu (event. v.umbilicalis), vždy podat infuzi 10% glukosy i.v. v množství 2,5ml/kg/hod.
 - f. V případě hypotenze aplikace krystaloidů i.v. (15-20ml/kg)
 - g. Při výskytu křečových projevů: Phenobarbital 20mg/kg/dávka, pomalá aplikace i.v. (během 5 min.). Vyhnout se podávání diazepamu a midazolamu z důvodu možného ovlivnění záznamu aEEG.
3. Vyšetření glykémie a acidobazické rovnováhy v průběhu péče o asfyktického novorozence před transportem na specializované pracoviště.

A. ŘÍZENÁ HYPOTERMIE je poskytována po dobu 72 hodin.

Provádíme celotělovou řízenou hypotermii, způsob zajištění novorozence a jednotlivé postupy resuscitačně intenzivní péče jsou plně v kompetenci ošetřujícího personálu specializovaného centra.

B. REWARMING (zahřívání) – velmi pozvolný, ideálně o 0,5°C/hod.

- při výskytu křečí nebo oběhového selhání nutno přerušit rewarming do doby stabilizace dítěte

- kontinuální monitoring tělesné teploty pokračuje ještě 24 hodin po zahřátí na normální teplotu těla z důvodu hrozícího přehřátí

Literární zdroje:

1. Protokol studie **TOBY** (**TO**tal **B**ody **hY**potermia – protokol ISRCTN89547571).
2. Lemyre B, Chau V. Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee, Ottawa, Ontario. Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health*. 2018; 23(4):285-291. doi: 10.1093/pch/pxy028.
3. Chevallier M., Ego A., Cans C., Dbillon T.; French Society of Neonatology. *PLoS One*. 2013 Dec 31; 8 (12): e83742. doi: 10.1371/Journal.pone.0083742. eCollection 2013.
4. Shah PS. Hypothermia: a systematic review and metaanalysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010; 15:238-46.
5. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ* 2010; 340:c363.
6. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Eng J Med* 2009; 361:1349-58.
7. Gancia P, Pomero G. Therapeutic hypothermia in the prevention of hypoxic-ischaemic encephalopathy: new categories to be enrolled. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; Suppl 4:94-6.
8. Laptook A, Tyson J, Shankaran S et al. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics* 2008; 122(3):491-9.
9. Lemmers PM, Zwanenburg RJ, Benders MJ, de Vries LS, Groenendaal F, van Bel F, Toet MC. Cerebral oxygenation and brain activity after perinatal asphyxia: does hypothermia change their prognostic value? *Pediatr Res* 2013; 74(2):180-5.
10. Martinello K, Hart AR, Yap S, Mitra S, Robertson NJ. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017; 102(4):F346-F358. doi: 10.1136/archdischild-2015-309639.