

ČESKO-SLOVENSKÁ

1 ročník 28
2022

NEONATOLOGIE

CZECH AND SLOVAK NEONATOLOGY

ČASOPIS ČESKÉ NEONATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP
A NEONATOLOGICKEJ SEKCIE SPS SLS



www.neonatalogie.cz

www.slovenskaneonatologia.sk



Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně
EBSCO-academic search complete
Bibliographia Medica Českoslovacca
Časopis je indexován v Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik Rady pro výzkum a vývoj ČR

ISSN 2788-0516
Registrační číslo MK ČR E 7144

PŘÍPRAVKY PRO KOJENCE

pro nemocniční i domácí použití

NEPROSPÍVAJÍCÍ DĚTI



Energeticky bohatá výživa

KOJENÉ DĚTI



Fortifikátory mateřského mléka

NEKOJENÉ DĚTI



Prášková a tekutá výživa
pro předčasně narozené děti

Hypoalergenní
tekutá výživa



Počáteční tekutá kojenecká výživa
pro fyziologické novorozence

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ: Kojení je pro dítě to nejlepší a zdravá a vyvážená strava matky je při kojení velmi důležitá. Rozhodnutí nekojit či přestat kojit může být nevratné. Počáteční kojenecká výživa je určena dětem od narození, nemohou-li být kojeny. Počáteční kojenecká výživa by měla být používána na základě doporučení lékaře nebo osoby kvalifikované v oblasti výživy lidí, farmacie nebo péče o matku a dítě a měly by být zvažovány i její finanční dopady. Pro zdraví kojence je důležité důsledně dodržovat doporučený postup přípravy a dávkování a použití kojenecké výživy uvedený na obale. Uvedené přípravky musí být používány pod dohledem lékaře. Přípravky Nutrilon Protein Supplement, Nutrilon Human Milk Fortifier a uvedené přípravky řady Nutrilon Nenatal jsou potraviny pro zvláštní lékařské účely určené pro řízenou dietní výživu při výživě předčasně narozených dětí a dětí s nízkou porodní hmotností. Infatrini a Infatrini Peptisorb jsou potraviny pro zvláštní lékařské účely určené pro řízenou dietní výživu při podvýživě související s nemocí a poruchami růstu u kojenců. Potraviny pro zvláštní výživu. Způsob použití a další informace najdete na etiketách přípravků, na www.nutriklub.cz a na infolince 800 110 001. **MATERIÁL PRO ODBORNOU VĚŘEJNOST - NEŠÍŘIT NA LAICKOU VĚŘEJNOST.** 03/2022. BF312710

ČESKO-SLOVENSKÁ NEONATOLOGIE

Czech and Slovak Neonatology

ČASOPIS ČESKÉ NEONATOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP
A NEONATOLOGICKEJ SEKIE SLOVENSKEJ PEDIATRICKEJ SPOLOČNOSTI SLS

Ročník 28

Volume 28

Květen 2022

May 2022

Číslo 1

Number 1

VEDOUcí REDAKTOR

Editor-in-Chief

MUDr. Martin Čihař

Neonatologické oddělení FN Bulovka, Praha

ZÁSTUPCE VEDOUcíHO REDAKTORA

Associate Editor-in-Chief

Doc. MUDr. Katarína Matašová, PhD.

Neonatologická klinika UK JLF a UN, Martin, SR

REDAKČNÍ RADA

Editorial Board

MUDr. Klaudia Demová, PhD.

Neonatologická klinika FNsp, Nové Zámky, SR

MUDr. Dana Dolníková

Neonatologická klinika intenzivnej medicíny LF UK a NÚDCH, Bratislava, SR

Doc. MUDr. Darina Chovancová, CSc.

Novorozenecká klinika M. Rusnáka LF SZU a UN, Bratislava, SR

Doc. MUDr. Jan Janota, Ph.D.

Novorozenecké oddělení, Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK
a FN Motol, Praha

MUDr. Jan Malý, Ph.D.

Dětská klinika LF UK a FN, Hradec Králové

MUDr. Martin Matas

Neonatologické oddělení LF UK a FN, Plzeň

Prof. MUDr. Michal Rygl, Ph.D.

Klinika dětské chirurgie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Prof. MUDr. Zbyněk Straňák, Ph.D., MBA

Novorozenecké oddělení, Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

MUDr. Mária Vasilová

Novorozenecké oddelenie, Humenné, SR

Prof. MUDr. Mirko Zibolen, CSc.

Neonatologická klinika JLF UK a UN, Martin, SR

OBSAH

EDITORIAL 4

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Současné možnosti měření perfuze u novorozenců
Straňák Z, Jacevičová M, Širc J, Korček P. 5

Perzistující plicní hypertenze u novorozenců: patofyziologie, diagnostika a terapie
Straňák Z, Brožová T, Širc J, Korček P. 12

Postavení funkční echokardiografie v diagnostice akutní oběhové deteriorace u novorozenců
Širc J, Straňák Z. 18

Farmakoterapie oběhového selhání novorozenců
Širc J, Straňák Z. 28

Relativní adrenální insuficience a vazopresor-rezistentní hypotenze u kriticky nemocných novorozenců
Berka I., Kučera J. 36

Near-infrared spektroskopie v posuzování hemodynamických změn u novorozenců
Korček P, Straňák Z. 42

Význam placentární transfuze ve vztahu ke kardiopulmonální stabilizaci novorozence a závažné neonatální morbiditě
Korček P, Straňák Z. 50

Hypertrofie myokardu u novorozence
Kučera J. 55

KAZUISTIKA

Okluze retinální arterie u extrémně nezralého novorozence s *Escherichia coli* meningitidou
Straňák Z, Korček P, Širc J, Brychcinová P, Zobanová A. 62

Pokyny pro autory 66

CONTENT

EDITORIAL 4

REVIEWS

Recent methods of perfusion measurement in newborn
Straňák Z, Jacevičová M, Širc J, Korček P. 5

Persistent pulmonary hypertension in the newborn: pathophysiology, diagnosis and treatment
Straňák Z, Brožová T, Širc J, Korček P. 12

Role of targeted echocardiography in diagnosis of neonatal circulatory disturbances
Širc J, Straňák Z. 18

Treatment of neonatal hemodynamic compromise
Širc J, Straňák Z. 28

Relative adrenal insufficiency and vasopressor-resistant hypotension in critically ill newborns
Berka I., Kučera J. 36

Near-infrared spectroscopy in the assessment of hemodynamic changes in newborns
Korček P, Straňák Z. 42

Importance of placental transfusion on postnatal cardiopulmonary adaptation and neonatal outcome
Korček P, Straňák Z. 50

Neonatal myocardial hypertrophy
Kučera J. 55

CASE REPORTS

Branch retinal artery occlusion in extremely preterm newborn with *Escherichia coli* meningitis
Straňák Z, Korček P, Širc J, Brychcinová P, Zobanová A. 62

ČESKO-SLOVENSKÁ NEONATOLOGIE

Vydává: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2.

Vedoucí redaktor: MUDr. Martin Čihář

Rukopisy zasílejte na adresu: martin.cihar@bulovka.cz

Tiskne: Prager Publishing – LD, s.r.o., Elišky Přemyslovny 1335, 156 00 Praha 5. **Rozšiřuje v ČR:** Nakladatelství Olympia, s.r.o., Praha, **do zahraničí (kromě SR):** Myris Trade, s.r.o., V Štíhlách 1311/3, P.O. Box 2, 142 01 Praha 4, e-mail: myris@myris.cz, tel.: +420 296 371 202, **v SR:** www.ipredplatne.sk, infolinka: 0800 188 826, e-mail: info@ipredplatne.sk, objednavky@ipredplatne.sk.

Vychází: 2krát ročně. Rukopis byl předán do výroby 2. 5. 2022.

Předplatné: na rok pro ČR je 300,00 Kč, SR 18,00 €, jednotlivé číslo 150,00 Kč, SR 9,00 €.

Informace o předplatném podává a objednávky českých předplatitelů přijímá:

ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, tel.: +420 296 181 805, 773 737 782, e-mail: nto@cls.cz.

Informace o podmínkách inzerce poskytuje a objednávky inzerce přijímá:

Prager Publishing – LD, s.r.o., mob.: +420 602 377 675, e-mail: tiskarnaprager@prager-print.cz.

Registrační značka MK ČR E 7144. ISSN (Print) 2788-0516.

Zaslané příspěvky se nevracejí. Vydavatel získává otiskem příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití. Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány, autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Online verze časopisu na: www.prolekare.cz/cls

Curosurf[®]

Včasná substituční terapie surfaktantem je klíčovou součástí léčby RDS*¹

Zlepšení výsledků přežití při dávce 200 mg/kg vs 100 mg/kg^{1, 2}

Minimalizace potřeby opětovného podání při dávce 200 mg/kg¹

Zkrácená informace o přípravku Curosurf, suspenze k endotracheopulmonální instilaci

Složení: *Phospholipida pulmonis suis* 80 mg v 1 ml suspenze. **Léková forma:** Suspenze k endotracheo-pulmonální instilaci. **Indikace:** Léčba nezralých novorozenců se syndromem dechové tísně (RDS), rizikem rozvoje RDS nebo jinými známkami nedostatku surfaktantu. **Dávkování:** Léčba: doporučená úvodní dávka – jednorázově 100-200 mg/kg (1,25-2,5 ml/kg) co nejdříve po zjištění diagnózy RDS. Další dávky 100 mg/kg (1,25 ml/kg) je možné podat v přibližně 12hodinových intervalech, pokud se stav dítěte nelepší (RDS) a přetrvávají dechové obtíže (maximální celková dávka je 300-400 mg/kg). Profylaxe: Přípravek v jednotlivé dávce 100-200 mg/kg se má podat co nejrychleji po porodu (nejlépe do 15 minut). Další dávky 100 mg/kg je možné podat za 6-12 hodin po první dávce a pak v případě, že známky RDS přetrvávají a dítě je stále závislé na respirátoru, je možné za 12 hodin podat další dávku 100 mg/kg. Maximální celková dávka je 300-400 mg/kg. **Způsob podání:** Curosurf má být podáván pouze odborníky na péči, resuscitaci a stabilizaci nedonošených dětí. Podává se intratracheálně dětem, kterým je kontinuálně monitorována srdeční činnost a koncentrace kyslíku v arteriální krvi nebo saturace kyslíkem na jednotkách novorozenecké péče. Přípravek se, po vyjmutí z chladničky, zahřeje na pokojovou teplotu, nasaje se do stříkačky a přímo aplikuje do endotracheální trubice formou bolusu. **Kontraindikace:** Curosurf se nesmí podávat při známé přecitlivělosti na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Do současné doby nejsou známy žádné specifické kontraindikace. **Zvláštní upozornění:** Před zahájením léčby Curosurfem, má být dítě v celkově stabilizovaném stavu. Doporučuje se také korekce acidózy, hypotenze, anemie, hypoglykemie a hypotermie. **Interakce:** nejsou známy. **Nežádoucí účinky:** Méně časté: Sepse, intrakraniální hemoragie, pneumothorax. **Předávkování:** Žádné případy předávkování Curosurfem nebyly zatím zaznamenány. V případě náhodného předávkování (přestože je málo pravděpodobné), je třeba odsát suspenzi z dýchacích cest a zahájit podpurnou léčbu s pečlivým sledováním rovnováhy elektrolytů a tekutin. **Doba použitelnosti:** 18 měsíců v neporušeném obalu. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při teplotě 2-8 °C, lahvičku ponechanou v krabici pro ochranu před světlem. Neotevřená nepoužitá lahvička Curosurf, která byla zahřáta na teplotu těla může být vrácena v průběhu 24 hodin zpět do chladničky a později znovu použita. Neohřívajte však lahvičku a nevracejte do chladničky více než jednou. **Balení:** 2 x 1,5 ml. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Itálie. **Registrační číslo:** 87/699/96-C. **Datum první registrace/ prodloužení registrace:** 27. 11. 1996 / 30. 6. 2010. Před předepsáním přípravku se seznáme se souhrnem údajů o přípravku. Přípravek je pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

*Respiratory Distress Syndrome

Literatura: 1. Sweet DG et al. Neonatology 2019; 115:432-450. 2. SPC přípravku Curosurf, suspenze k endotracheopulmonální instalaci, datum poslední revize textu 11. 10. 2016.

Chiesi CZ s.r.o.

Smrčkova 2885/4, 180 00 Praha 8

Tel.: +420 261 221 745; Tel/Fax: +420 261 221 767

chiesi-cz@chiesi.com

www.chiesi.cz





Milé kolegyně, milí kolegové,

Česká neonatologická společnost se rozhodla ve spolupráci s Neonatologickou sekcí SPS změnit tradiční formát a obsah časopisu Neonatologické listy. Domníváme se, že by naše společnosti měly mít časopis, který formátem a obsahem splňuje podmínky

pro indexaci v relevantních medicínských databázích a je atraktivní platformou pro autory i čtenáře. Ambicí Česko-slovenské neonatologie je publikovat monotematická čísla, která budou zaměřena na prioritní oblasti péče o novorozence a budou splňovat požadavky na kontinuální celoživotní vzdělávání lékařů.

První číslo nového časopisu je věnováno problematice cirkulace u novorozenců. Zpracování tohoto tématu bylo svěřeno perinatologickému centru Ústavu pro péči o matku a dítě (ÚPMD). ÚPMD je superspecializovaným centrem, které participuje na řadě mezinárodních projektů a vědecko-výzkumných grantů. ÚPMD bylo jedním ze spolupracujících center programu EU, který byl zaměřený na problematiku oběhového selhání u novorozenců (European Union Seventh Framework Programme). V rámci projektu byla publikována řada originálních prací v renomovaných zahraničních periodikách (Pediatrics, Archives of Disease in Childhood, Pediatric Research, European Journal of Pediatrics), která jsou i součástí tohoto čísla ČS Neonatologie (zvláště problematika léčby hypotenze, monitorování regionální oxygenace, oddálené přerušování pupečníku).

ÚPMD je centrem pro pacienty s kongenitální diafragmatickou hernií, u kterých je velmi často přítomná perzistující plicní hypertenze. Současné možnosti léčby plicní hypertenze, kterým je věnován přehledový článek, vychází nejenom z aktuálně publikovaných dat, ale i z dlouholetých klinických zkušeností autorů a z osobních setkání s celosvětově uznávanými kapacitami pro tuto oblast.

V rámci všech typů vzdělávání, které probíhá v ÚPMD (pregraduální, postgraduální a celoživotní vzdělávání) je prezentována úvodní publikace zaměřená na funkční echokardiografii. Komplementární nálezy k tomuto článku lze nalézt na stránkách www.neonatalogie.cz, kde bude velmi brzy uveřejněn kompletní atlas funkčních echokardiografických vyšetření.

V aktuálním čísle jsou publikovány i velmi zajímavé kazuistiky s problematikou cirkulace.

Věříme, že první číslo vás čtenáře zaujme. Vaše reakce je pro nás velmi důležitá, proto případné připomínky, podněty a návrhy zasílejte přímo redakci.

S přáním všeho dobrého

Zbyněk Straňák

Vážení a milí čtenáři, kolegyně a kolegové,

držíte v ruce první číslo časopisu Česko-slovenská neonatologie, který od letošního roku navazuje na bývalé Neonatologické listy. Formát a obsah časopisu je však jiný. Došlo k velkému množství kvalitativních změn.

Jedná se nyní o odborný recenzovaný časopis České neonatologické společnosti a Neonatologickej sekcije Slovenskej pediatrickej spoločnosti vydávaný ČLS JEP. Časopis je postgraduálního charakteru a má ambici být od příštího ročníku zařazen do mezinárodních medicínských databází.

Redakční radou je stanoven ediční plán. Jednotlivá perinatologická centra připravují vždy tematicky jednotný časopis. Číslo 1/2022 zajišťuje Ústav pro péči o matku a dítě v Praze, jeho tématem je cirkulace. Podzimní vydání se bude týkat problematiky fyziologických novorozenců a bude v gesci Novorozeneckého oddělení IMP v Hořovicích. Následující číslo bude připraveno kolegy ze Slovenské republiky.

Časopis obsahuje původní recenzované příspěvky – původní práce, souborné přehledy, kazuistiky, diskuse. Články se budou týkat nejen neonatologické problematiky, ale i příbuzných oborů pediatrie, dětské chirurgie, lékařské genetiky, ORL, oftalmologie, ortopedie a dalších. Jednotlivá monotematická čísla mohou být samozřejmě v sekci Varia doplněna jinými aktuálními publikacemi a informacemi.

Členové České neonatologické společnosti budou časopis dostávat bezplatně v rámci členského příspěvku. Pro nečleny ČNS a veřejnost je možné si časopis předplatit na: <https://www.cls.cz/odborne-casopisy>

Slovenská strana řeší distribuci a platby ve své režii, včas vás budeme informovat. Předplatné je ve Slovenské republice možné získat na: <https://www.ipredplatne.sk/publikacie/medicina>

Časopis bude umístěn rovněž na webových stránkách ČNeoS a ČLS JEP a bude provázán s ostatními komunikačními kanály ČNeoS – webové stránky, Facebook, Instagram. Dále bude zařazen do databází Národní lékařské knihovny, dostupný na serveru Medindex a později zařazen do mezinárodních databází.

Tisk časopisu zajišťuje vydavatelství Prager Publishing. Patříčné smlouvy mezi jednotlivými subjekty (včetně ČNeoS) jsou zajištěny, stejně jako financování časopisu formou inzerce.

Děkuji tímto mnohokrát také lékařům z ÚPMD v Praze za autorství tohoto premiérového čísla našeho nového časopisu.

Přeji nám všem, aby se časopisu dařilo a abyste v něm našli mnoho poučných a inspirativních informací.

Martin Čihař



Současné možnosti měření perfuze u novorozenců

Zbyněk Straňák^{1,2}, Marta Jacevičová¹, Jan Širc^{1,2}, Peter Korček^{1,2}

¹Ústav pro péči o matku dítě, Praha

²3. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

SOUHRN

Poruchy tkáňové perfuze jsou u novorozenců častým symptomem. V klinické praxi hodnotíme poruchy perfuze nejčastěji fyzikálním vyšetřením, monitorováním krevního tlaku a stanovením některých biochemických parametrů (pH, base deficit, laktát). V současné době máme k dispozici nové metody, pomocí kterých jsme schopni perfuzi kontinuálně monitorovat, popsat změny perfuze kvantitativně i kvalitativně a odlišit od sebe jednotlivé patofyziologie. Spojení kontinuální přístrojové monitorace (near infrared spectroscopy, bioimpedance, bioreaktance) s funkční echokardiografií a klinickým vyšetřením nám může poskytnout detailní a komplexní informace o stavu orgánové perfuze organismu a optimalizovat terapii hemodynamické instability. Implementace nových diagnostických postupů může snížit i závažnost neonatální i postneonatální morbiditu.

KLÍČOVÁ SLOVA

perfuze, hypotenze, srdeční výdej, monitoring, bioimpedance, bioreaktance

SUMMARY

Recent methods of perfusion measurement in newborn

Disorders of tissue perfusion are a common symptom in newborns. In clinical practice, we predominantly evaluate perfusion disorders by physical examination, blood pressure monitoring and assessment of some biochemical parameters (pH, base deficit, lactate). Recently new methods are available. These methods allow continuous monitoring of perfusion, describe quantitative and qualitative changes in perfusion, and distinguish among different pathophysiological states. The combination of continuous monitoring devices (near infrared spectroscopy, bioimpedance, bioreactance) with functional echocardiography and clinical examination can provide us with detailed and comprehensive information on the status of organ perfusion and optimize the therapy of hemodynamic instability. The implementation of newly branded diagnostic procedures can also reduce the severity of neonatal and post-neonatal morbidity.

KEYWORDS

perfusion, hypotension, cardiac output, monitoring, bioimpedance, bioreactance

Čes. Slov. Neonat. 2022; 28 (1) 5–11

ÚVOD

Hemodynamické změny, poruchy perfuze a jejich řešení jsou u novorozenců velmi časté. Příčiny hemodynamické instability u kriticky nemocných novorozenců jsou velmi variabilní, závislé na gestačním stáří, porodní hmotnosti, intrauterinním vývoji plodu, intrapartálních komplikacích a přítomnosti vrozených vývojových vad (zvl. srdečních). Změny při fyzikálním vyšetření, včetně hodnocení kvality prokrvení, jsou detekovatelné často až ve stadiu oběhové deteriorace a ireverzibilního šoku [2, 12, 16].

V posledních letech se technologický výzkum soustředí na nové možnosti standardizovaného hodnocení orgánové perfuze, které mají potenciál optimalizovat diagnosticko-terapeutické postupy a iniciovat adekvátní terapii.

Optimální monitoring stavu cirkulace a perfuze musí být kontinuální, minimálně invazivní, přesný a kom-

plexní. Komplexní informaci o stavu cirkulace a perfuze získáme integrací monitoringu klinického stavu a metod, které hodnotí relevantní parametry cirkulace (preload, kontraktilita myokardu, afterload, kapilární a orgánová perfuze) [8].

Vzhledem k variabilitě příčin hemodynamické instability je však zjevné, že žádná metoda nemůže být univerzální.

V souborném referátu jsou prezentovány základní fyziologické determinanty cirkulace a současné možnosti kontinuálního měření stavu cirkulace a perfuze.

Základní fyziologické determinanty cirkulace [1, 13]

- V neonatální intenzivní péči nejčastěji hodnotíme stav cirkulace pomocí měření srdeční frekvence, krevního tlaku (invazivně, neinvazivně) a periferní pulzní oxymetrie (SpO₂).

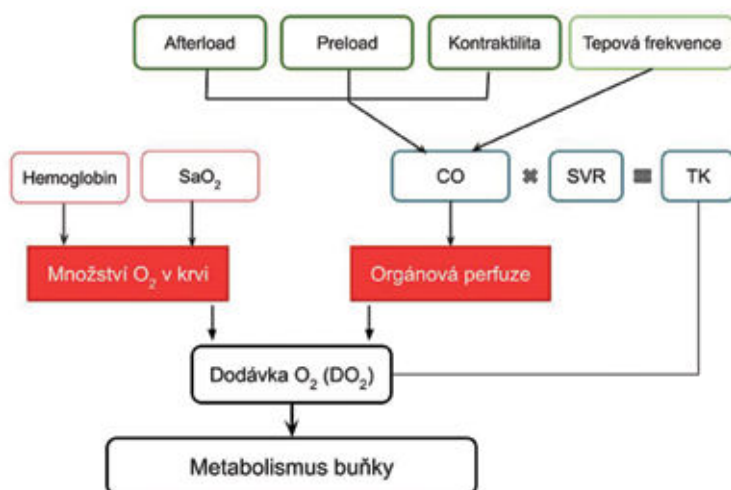


Schéma 1. Základní fyziologické determinanty, které ovlivňují tkáňovou perfuzi a dodávku kyslíku do tkání.

- Nejčastěji používaným parametrem cirkulační instability je hodnota středního arteriálního tlaku. Střední arteriální tlak (mean arterial pressure, MAP) je průměrnou hodnotou krevního tlaku v průběhu srdečního cyklu.
- Hodnota MAP je přímo závislá na srdečním výdeji (cardiac output, CO) a systémové vaskulární rezistenci (systemic vascular resistance, SVR).
- Srdeční výdej je definovaný jako množství krve, které srdce přečerpá za jednotku času (minutu). CO je součinem srdeční frekvence a systolického objemu. Determinanty systolického objemu jsou preload, afterload a kontraktilita myokardu.
- Rozhodujícím parametrem adekvátní funkce cirkulace je **tkáňová perfuze**. K zajištění tkáňové perfuze je důležité udržení odpovídajícího MAP. Vztah mezi jednotlivými faktory, které ovlivňují tkáňovou perfuzi (zajištění dodávky kyslíku do tkání) je uveden ve schématu 1.

Tkáňová perfuze (zajištění dodávky kyslíku do tkání)

- Perfuze je charakterizována průtokem krve kapilárním řečištěm v tkáních.
- Perfuze zajišťuje dodávku kyslíku do tkání, který je potřebný pro intracelulární aerobní metabolismus.
- Při snížené koncentraci kyslíku v krvi (hypoxii) dochází k přechodu z aerobního metabolismu na metabolismus anaerobní s následnou tvorbou laktátu.
- Množství O_2 dopraveného do tkání (DO_2) je určené srdečním výdejem a obsahem kyslíku v arteriální krvi. $DO_2 = \text{srdeční výdej (CO)} \times \text{obsah } O_2 \text{ v krvi (CaO}_2)$
- Množství kyslíku v arteriální krvi závisí na koncentraci hemoglobinu v krvi a saturaci hemoglobinu kyslíkem.

Saturace hemoglobinu kyslíkem je závislá na dýchání a frakci vdechovaného kyslíku (FiO_2).

Dostatečná dodávka kyslíku do tkání (perfuze) je finálně závislá na ventilaci, srdečním výdeji, systémové vaskulární rezistenci a množství oxyhemoglobinu v krvi (viz schéma 1) [1, 13].

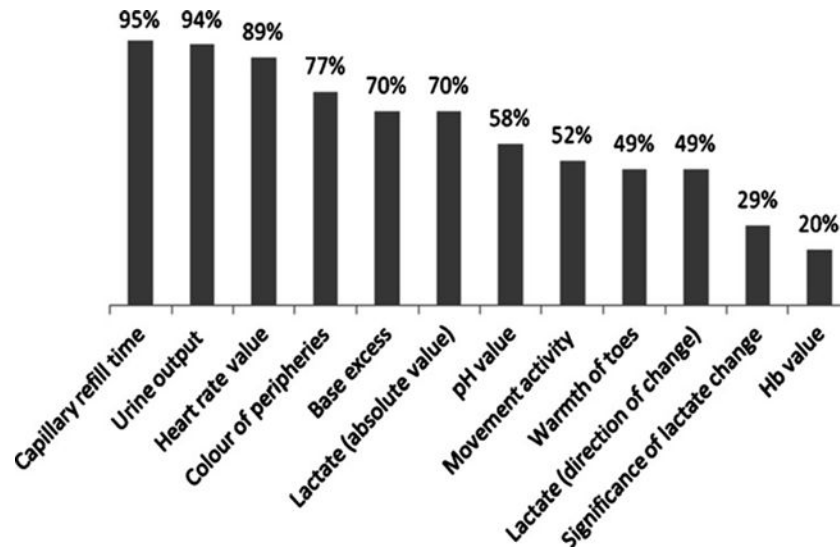
V klinické praxi musíme při řešení poruch perfuze zohlednit všechny výše uvedené faktory.

KLINICKÉ A LABORATORNÍ HODNOCENÍ PROKRVENÍ (PERFUZE)

Studie zaměřená na hodnocení oběhového selhání u novorozenců prokázala extrémní variabilitu v používání parametrů, které hodnotí nepřímo poruchu perfuze a systémovou cirkulaci. Nejčastěji hodnocenými parametry byly: kapilární návrat, diuréza, tepová frekvence, deficit bazí, hodnoty laktátu, poruchy prokrvení a hodnota pH (obr. 1). Celkem 73 % jednotek intenzivní péče pro novorozence (z 38 zemí) používá v klinické praxi definici hypotenze (v prvních 72 hodinách po narození) jako střední tlak nižší než gestační stáří novorozence v týdnech.

Zásadním problémem měření výše uvedených parametrů je:

1. skutečnost, že dosažené patologické hodnoty jsou již důsledkem poruchy orgánové perfuze (tzn., že jsou měřitelné nebo detekovatelné ve fázi dekompenzovaného nebo již ireverzibilního cirkulačního selhání). Cílem adekvátního monitorování cirkulace by však mělo být diagnostikovat změny perfuze v iničiálním stadiu dysfunkce.
2. definice hypotenze podle gestačního stáří a MAP. Důvodem, proč se v klinické praxi soustředíme na hod-



Obř. 1. Frekvence měření jednotlivých parametrů oběhové deteriorace na NICU ve 38 zemích [15]

noty středního tlaku krve je jeho jednoduché měření a fakt, že MAP relativně dobře odráží perfuzní tlak. Hranice MAP daná gestačním stářím však nemá dostatečně podložená data z robustních klinických studií.

- komplexní zhodnocení stavu perfuze organismu nám poskytne mnohem více informací než izolované sledování MAP. Systolický a diastolický tlak poskytují důležité informace o kontraktilitě, plnění a systémové vaskulární rezistenci [8].

MONITORING NEONATÁLNÍ CIRKULACE

Optimální monitoring stavu cirkulace a perfuze musí být kontinuální, minimálně invazivní, přesný a komplexní.

Komplexní informaci o stavu cirkulace a perfuze získáme integrací monitoringu následujících parametrů: preload, kontraktilita myokardu, afterload, kapilární a orgánová perfuze. Současné možnosti monitoringu jsou uvedeny v tabulce 1 [8].

Preload

Preload je definován jako napětí srdečního svalu na samém začátku stahu, tedy na konci diastoly. Preload závisí na cirkulujícím objemu krve, poddajnosti srdce a na žilní kapacitanci. Poddajnost srdce popisuje Frankův-Starlingův zákon: schopnost myokardu změnit sílu kontrakce je dána množstvím krve v komoře na konci diastoly (end-diastolic volume, EDV). Velmi důležitá je tedy diastolická funkce srdce a dostatečné plnění komor.

Tab. 1. Současné možnosti invazivního a neinvazivního měření stavu systémové cirkulace [8]

	Funkční ECHO	Neinvazivní monitoring	Invazivní monitoring
Preload	měření průtoku SVC měření pulzatility IVC měření plnění komor (LV EDV, RV EDV)	bioimpedance bioreaktance	CVP
Srdeční funkce	systolická funkce LV, RV diastolická funkce LV, RV	bioimpedance bioreaktance	
Afterload (systolic vascular resistance, SVR)		neinvazivní měření TK (oscilometrie) bioimpedance (SVR)	invazivní měření TK (arteriální katetr)
Kapilární perfuze		pulzní oxymetrie (SpO ₂) pulzatilní index (PI)	
Orgánová perfuze		NIRS - rSO ₂ , FTOE	

CVP – central venous pressure/centrální žilní tlak, IVC – inferior vena cava/dolní dutá žíla, LV EDV – left ventricular end-diastolic volume/enddiastolický objem levé komory, NIRS – near-infrared spectroscopy/blízká infračervená spektroskopie, RV EDV – right ventricular end-diastolic volume/enddiastolický objem pravé komory, SVC – superior vena cava/horní dutá žíla

Ztráta cirkulujícího objemu vede ke snížení preloadu (např. krvácení, capillary leak syndrome, ztráty do třetího prostoru u nekrotizující enterokolitidy). Přetížení tekutinami může způsobit ventrikulární dysfunkci se snížením srdečního výdeje.

Změny krevního tlaku spolehlivě korelují se změnami preloadu při hypovolemických stavech (hypotenze je již příznakem při selhání kompenzačních mechanismů).

Neinvasivně můžeme hodnotit preload echokardiograficky – měření EDV, průtok SVC a IVC. Minimálně používanou metodou měření preloadu je elektrická kardiometrie (viz tab. 1).

Kontraktilita myokardu

Kontraktilitu můžeme měřit pomocí echokardiografie, elektrické bioimpedance a bioreaktance (viz kapitola Měření srdečního výdeje).

Afterload

Afterload je definován jako síla, proti které musí působit srdce při kontrakci komory (při vypuzení systolického objemu). Afterload závisí na rozměrech komory, krevním tlaku a systémové vaskulární rezistenci. Se zvyšujícím se afterloadem dochází ke zvyšování napětí ve stěně komory, následkem čehož klesá kontraktilita a systolický objem (stroke volume). Vysoký afterload je typický pro novorozence krátce po porodu, v rámci postligačního syndromu a při tzv. studeném šoku (nízký srdeční výdej a vysoká systémová vaskulární rezistence). Nízký afterload je naopak součástí tzv. teplého šoku (nízká vaskulární rezistence v systému a vysoký srdeční výdej).

Kapilární perfuze

V klinické praxi nejčastěji používáme měření kapilárního návratu. U novorozence kapilární návrat vyšetřujeme typicky na kůži hrudníku, tlakem po dobu 3–5 sekund a následně měřením doby návratu zbarvení kůže. Normální kapilární návrat trvá maximálně 3 sekundy. Toto vyšetření nelze použít u novorozenců podstupujících léčbu řízenou hypotermií.

Kapilární perfuzi můžeme kvantifikovat použitím perfuzního indexu (PI). Perfuzní index popisuje amplitudu pulzní vlny, kterou měříme pomocí pulzní oxymetrie. Vyjadřuje poměr pulzatilního signálu (variabilní průtok) k nepulzatilnímu signálu (konstantní průtok). PI se vyjadřuje v % (0,02–20). Výsledná hodnota je % objemu krve, které protéká snímanou tkání s každým novým srdečním stahem. Perfuzní index popisuje i kvalitu snímání pulzní oxymetrie [8].

MĚŘENÍ SRDEČNÍHO VÝDEJE (CARDIAC OUTPUT, CO)

V neonatální intenzivní péči neexistuje jednoznačně doporučený postup pro monitorování srdečního vý-

deje (CO) u kriticky nemocných novorozenců. Invazivní metody měření CO (termodiluce), používané v pediatrické a dospělé populaci, mají u novorozenců řadu technických a medicínských omezení. Nejzávažnějšími komplikacemi jsou infekce, poškození okolních tkání a tvorba trombů. K dalším obtížím, které jsou spojené s invazivními technikami, patří nutnost odběru vzorků arteriální a venózní krve a potencionální objemové přetížení v důsledku bolusového podávání měřeného substrátu.

Minimálně invazivní metody měření CO

Analýza pulzní křivky

Analýza plochy a síly pulzní vlny umožňuje na základě periferně změřené arteriální pulzové vlny usuzovat na CO a další parametry centrálního průtoku krve. Technika měření je závislá na kanylaci periferní arterie a představuje jednu z nejrozsáhleji zkoumaných, minimálně invazivních technologií měření CO u dospělé populace. Analýza pulzní křivky vztahuje křivku arteriálního tlaku v čase k zdvihovému objemu a systémové cévní rezistenci. Matematický algoritmus vypočítá CO na základě měření provedených ze snímače průtoku krve v periferní tepně (monitor pulzního indexu kontinuálního srdečního výdeje, PICCO). Analýza pulzní křivky byla úspěšně použita u starších dětí s vrozenou srdeční vadou.

Analýza pulzní síly je podobná technologii, která se spoléhá na periferně získaná měření v tepnách k odvození měření centrálního průtoku. Analýza pulzní síly vychází z myšlenky, že periferně zjištěné změny pulzní síly jsou ekvivalentní zdvihovému objemu minus objem krve, odeslaný do periferie těla. K výpočtu CO se pomocí matematického algoritmu používá síla arteriální pulzace, nikoli její obrys. Přístroje pro měření síly pulzu nebyly dosud u dětských pacientů rozsáhle zkoumány, protože použití této technologie má řadu nevýhod (kanylace arterie, vrozené srdeční vady, změny systémové rezistence) [8,17].

Funkční echokardiografie

Měření výdeje levé komory (left ventricular output, LVO) pomocí echokardiografie získáme hodnotu objemu okysličené krve, která se dostává do systémové cirkulace. Při absenci extrapulmonálního zkratu (otevřený ductus arteriosus, PDA) představuje LVO systémový průtok krve, a tedy kumulativní průtok krve všemi hlavními orgány. Teoreticky změny LVO odrážejí změny průtoku krve do periferie novorozence. Měření LVO je relativně snadno proveditelné a představuje měření systémového průtoku krve v reálném čase, což usnadňuje rychlé rozhodování na novorozenecké jednotce intenzivní péče (JIP). LVO dobře koreluje s tradiční srdeční katetrizací a termodilucí u donošených novorozenců. Měření LVO u nedonošených novorozenců má řadu technických omezení v přesnosti měření a vlivu PDA. Podle odborných doporučení LVO nereprezentuje

systemový průtok krve v případě přítomnosti PDA. V kombinaci s dalšími parametry můžeme měření LVO používat k celkovému přehledu stavu cirkulace u předčasně narozených novorozenců [5, 7].

MĚŘENÍ VÝDEJE PRAVÉ KOMORY (RIGHT VENTRICULAR OUTPUT, RVO)

RVO představuje další, relativně dostupnou a snadnou metodu měření centrálního průtoku krve. Při absenci zkratu odráží RVO kumulativní přítok deoxygenované krve, a tedy žilní návrat. Podobně jako měření levé komory byla RVO poprvé popsána u novorozenců přibližně před 30 lety. Technika měření umožňuje použití RVO i u nedonošených dětí. Analogicky s ostatními parametry funkční echokardiografie poskytuje RVO výsledky v reálném čase a je neinvazivní. Nejsou však k dispozici žádné informace o přesnosti RVO ve vztahu k invazivním metodám v populaci předčasně narozených novorozenců. Stejně jako LVO je i RVO ovlivněna přítomností zkratu, v tomto případě foramen ovale apertum (FOA) nebo jiných defektů septa, což vede k nepřesnosti měření [5, 7].

MĚŘENÍ PRŮTOKU VE VENA CAVA SUPERIOR (SVC)

Vzhledem k limitacím metod LVO a RVO bylo u novorozenců zavedeno měření průtoku horní dutou žílou (SVC) jako alternativní měřítko centrálního průtoku krve, které není ovlivněno přítomností zkratu.

Původní práce prokázaly, že nízký průtok SVC u novorozenců koreluje se závažnou krátkodobou i dlouhodobou morbiditou. Ve srovnání s ostatními popsanými echokardiografickými technikami má průtok SVC tu výhodu, že není ovlivněn zkratem, a proto je považován za vhodnou echokardiografickou techniku pro měření centrálního průtoku krve. Podobně jako u jiných diskutovaných metodik však existují obavy ohledně spolehlivosti metody, která je dána rozdíly v měření průměru SVC a poddajnosti cévní stěny (při stlačení sondy dochází ke změnám průsvitu měřené cévy). Intra- i interpersonální variabilita je u této metody relativně vysoká [9, 14].

Měření bioimpedance a bioreaktance

Metoda bioimpedance je založená na fyzikálním principu měření proudění tekutiny a odporu vůči elektrickému proudění. Průtok krve se mění v závislosti na CO mezi jednotlivými údery srdce, proto se mění i relativní odpor vůči elektrickému proudění v závislosti na průtoku aortou. Bioimpedance využívá tohoto principu k měření CO tím, že mezi elektrodami napříč hrudníkem propouští elektrický signál o známé amplitudě a frekvenci a měří odpor proti průtoku. Při

větším průtoku krve v aortě je odpor proti průchodu elektrického signálu nižší, jak se vypočítá podle poměru napětí a amplitudy proudu. Proto lze rozdíly v odporu použít k odhadu CO. Tradiční bioimpedance je měřením kontinuálním, neinvazivním a vyžaduje relativně málo odborných znalostí, ale je omezena rušivými vlivy elektrického šumu, potřebou přesného umístění elektrod pro zajištění přesnosti a absencí referenčních dat u novorozenců.

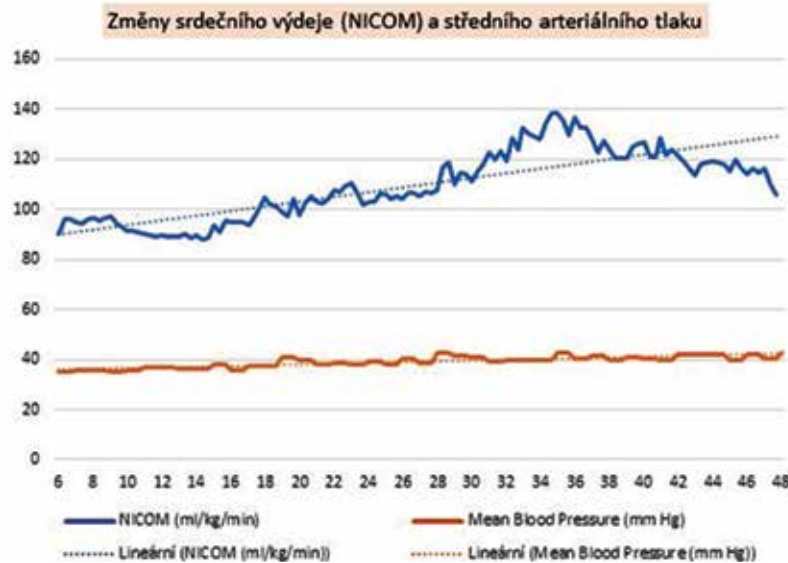
Inovativní metodou založenou na měření elektrického vedení intrathorakálně je bioreaktance, která měří fázový posun elektrického signálu při jeho průchodu tkáněmi a je považována za méně senzitivní k rušivým vlivům než tradiční bioimpedance. Bioreaktance se opírá o skutečnost, že ke změnám fázového posunu může dojít pouze v prostředí pulzujícího proudění, a vzhledem k tomu, že většinu pulzujícího proudění v hrudníku představuje aorta, bude fázový posun odrážet proudění v aortě, a tedy odpovídat hodnotám CO. Podobně jako u bioimpedance se pro měření umísťují elektrody na hrudník. Při bioreaktanci měří elektrody na horní a dolní části hrudníku bioreaktanci na levé a pravé straně hrudníku zvlášť a výsledky se zprůměrují pro stanovení CO. Navzdory počátečním obavám ohledně přesnosti této techniky u menších dětí se ukázalo, že bioreaktance je proveditelná jak u donošených, tak u nedonošených novorozenců. V současné době se obě techniky používají především v klinickém výzkumu, přestože existují relativně slibné výsledky i u nedonošených novorozenců (obr. 2) [3, 10, 11].

Přenosný Doppler

Přístroje, jako je ultrazvukový monitor srdečního výdeje (USCOM), měří průtok dopplerovskou metodou ve velkých cévách hrudníku transthorakálně. Tato technika spočívá v externím umístění malé dopplerovské sondy, která při správném úhlu může měřit průtok v aortě a vypočítat CO na základě algoritmu, který využívá výšku pacienta k odhadu plochy průřezu. Technika je neinvazivní, kontinuální a snadno proveditelná. Technika byla porovnáвана s termodilucí u dětské populace a výsledky naznačují, že tato technika není přesná pro stanovení skutečných hodnot CO. Metoda byla úspěšně použita u populace předčasně narozených novorozenců a vykazovala dobrou korelaci s echokardiografickým měřením CO. Metaanalýza hodnotící přesnost a preciznost neinvazivního měření CO u dětí však naznačila, že dopplerovské techniky průtoku jsou senzitivní k vysokému procentu chyb [4].

Magnetická rezonance

Magnetická rezonance (MR) byla bezpečně použita v populaci předčasně narozených novorozenců k získání měření centrálního krevního průtoku. MR má lepší přesnost a opakovatelnost ve srovnání s jinými technikami pro měření CO u novorozenců a starších dětí. Nevýhodou MR je, že tato technika je pomalá,



Obř. 2. Kontinuální měření srdečního výdeje pomocí bioreaktance u novorozenců s porodní hmotností pod 1250 gramů (změny srdečního výdeje v prvních 48 hodinách) [10]

drahá, nekontinuální, není rutinně dostupná neonatologům a není přenosná. Technika také dosud nebyla srovnávána s tradičními invazivními technikami u novorozenecké populace. V důsledku toho není magnetická rezonance ideální metodou hodnocení CO u předčasně narozených novorozenců, protože ji nelze provádět u lůžka a usnadnit tak rozhodování u kriticky nemocných dětí. V současné době je proto CO z MR omezeno na experimentální použití, ale může hrát roli při vývoji budoucích technik pro hodnocení CO nebo pro zlepšení stávajících technologií [6].

ZÁVĚR

Hemodynamické komplikace a poruchy perfuze jsou velmi časté u kriticky nemocných novorozenců. Adekvátní, validní, kontinuální a minimálně invazivní monitorování parametrů cirkulace může zásadním způsobem změnit a optimalizovat terapeuticko-diagnostický protokol intenzivní péče. Nové metody měření srdečního výdeje a tkáňové perfuze jsou velmi slibným příslibem do budoucnosti, přestože další studie jsou nutné pro potvrzení jejich spolehlivosti a použitelnosti v klinické praxi.

LITERATURA

1. **DeMers D, Wachs D.** Physiology, mean arterial pressure. [Updated 2021 Apr 21]. In: StatPearls [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538226/>
2. **Dempsey EM, Barrington KJ, Marlow N et al.** Hypotension in preterm infants (HIP) randomised trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2021; 106(4): 398–403. doi: 10.1136/archdis-child-2020-320241.
3. **Forman E, Breatnach CR, Ryan S et al.** Noninvasive continuous cardiac output and cerebral perfusion monitoring in term infants with neonatal encephalopathy: Assessment of feasibility and reliability. *Pediatr Res* 2017; 82(5): 789–795. doi: 10.1038/pr.2017.154.
4. **Fraga MV, Dysart KC, Rintoul N et al.** Cardiac output measurement using the ultrasonic cardiac output monitor: A validation study in newborn infants. *Neonatology* 2019; 116(3): 260–268. doi: 10.1159/000501005.
5. **McGovern M, Miletin J.** Cardiac output monitoring in preterm infants. *Front Pediatr* 2018; 3(6): 84. doi: 10.3389/fped.2018.00084.
6. **Groves AM, Chiesa G, Durighel G et al.** Functional cardiac MRI in preterm and term newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2011; 96(2): F86–91. doi: 10.1136/adc.2010.189142.
7. **Groves AM, Singh Y, Dempsey E et al.** Introduction to neonatologist-performed echocardiography. *Pediatr Res* 2018; 84(Suppl 1): 1–12. doi: 10.1038/s41390-018-0076-y.
8. **Gupta S, Donn SM.** Assessment of neonatal perfusion. *Semin Fetal Neonatal Med* 2020; 25(5): 101–144. doi: 10.1016/j.siny.2020.101144.
9. **Miletin J, Stranak Z, Ó Catháin N et al.** Comparison of two techniques of superior vena cava flow measurement in preterm infants with birth weight less than 1250 grams in the transitional period-prospective observational cohort study. *Front Pediatr* 2021; 7(9): 661–698. doi: 10.3389/fped.2021.661698.
10. **Miletin J, Semberova J, Martin AM et al.** Low cardiac output measured by bioreactance and adverse outcome in preterm infants with birth weight less than 1250 grams. *Early Hum Dev* 2020; 149: 105–153. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2020.105153.
11. **Narula J, Chauhan S, Ramakrishnan S, Gupta SK.** Electrical cardiometry: A reliable solution to cardiac output estimation in children with structural heart disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017 Jun; 31(3): 912–917. doi: 10.1053/j.jvca.2016.12.009.
12. **Schwarz CE, Dempsey EM.** Management of neonatal hypotension and shock. *Semin Fetal Neonatal Med* 2020; 25(5):101–121. doi: 10.1016/j.siny.2020.101121.
13. **Shead SL.** Pathophysiology of the cardiovascular system and neonatal hypotension. *Neonatal Netw* 2015; 34(1): 31–39. doi: 10.1891/0730-0832.34.1.31. PMID: 26803043.
14. **Sirc J, Dempsey EM, Miletin J.** Cerebral tissue oxygenation index, cardiac output and superior vena cava flow in infants with birth weight less than 1250 grams in the first 48 hours of life. *Early Hum Dev* 2013; 89(7): 449–452. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.04.004.

15. **Stranak Z, Semberova J, Barrington K et al.** International survey on diagnosis and management of hypotension in extremely preterm babies. *Eur J Pediatr* 2014; 173(6): 793–798. doi: 10.1007/s00431-013-2251-9.
16. **Su BH, Lin HY, Huang FK et al.** Circulatory management focusing on preventing intraventricular hemorrhage and pulmonary hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Neonatol* 2016; 57(6): 453–462. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.01.001.
17. **Van Laere D, O'Toole JM, Voeten M et al.** Decreased variability and low values of perfusion index on day one are associated with adverse outcome in extremely preterm infants. *J Pediatr* 2016; 178: 119–124.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.008.

Konflikt zájmu: žádný.

Došlo do redakce: 2. 3. 2022

Adresa pro korespondenci:
prof. MUDr. Zbyněk Straňák, CSc., MBA
Novorozenecké oddělení
Ústav pro péči o matku a dítě
Podolské nábřeží 157
147 00 Praha 4
e-mail: zbynek.stranak@upmd.eu

Perzistující plicní hypertenze u novorozenců: patofyziologie, diagnostika a terapie

Straňák Z.^{1,2}, Brožová T.¹, Širc J.^{1,2}, Korček P.^{1,2}

¹Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

SOUHRN

Perzistující plicní hypertenze u novorozenců (PPHN) je charakterizována přetrvávajícím zvýšením plicní vaskulární rezistence a snížením průtoku krve plicemi, které vedou k těžké hypoxii a závažným komplikacím (neurologické postižení, syndrom multiorganové dysfunkce, úmrtí). Funkční echokardiografie zpřesnila diagnostiku PPHN, umožnila monitorování stavu oběhu a odpověď na terapii. Cílem souborného referátu je prezentovat teoretický základ PPHN (základní principy regulace plicní vaskulární rezistence), klinické projevy, aktuální možnosti diagnostiky (zvláště echokardiografické parametry) a léčby (včetně nových vazoaktivních substancí).

KLÍČOVÁ SLOVA

perzistující plicní hypertenze u novorozenců, diagnostika, oxid dusnatý, plicní vazodilatace, plicní perfuze

SUMMARY

Persistent pulmonary hypertension in the newborn: pathophysiology, diagnosis and treatment

Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) is characterized by sustained elevation of pulmonary vascular resistance and decreased pulmonary blood flow leading to severe hypoxia and adverse outcome (neurological impairment, multiorgan dysfunction syndrome, death). Targeted echocardiography helps in establishing definitive diagnosis, monitoring circulation and response to therapeutic intervention. The aim of this review is to present theoretical background (basic principles of pulmonary vascular resistance), clinical manifestation, current diagnostic tools (especially echocardiographic findings) and therapy of PPHN (including newly branded vasoactive substances).

KEYWORDS

persistent pulmonary hypertension of the newborn, diagnosis, nitric oxide, pulmonary vasodilation, pulmonary perfusion

Čes. Slov. Neonat. 2022; 28 (1) 12–17

ÚVOD

Perzistující plicní hypertenze u novorozenců (persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN) je charakterizována zvýšenou plicní vaskulární rezistencí (pulmonary vascular resistance, PVR), sníženým průtokem krve plicním řečištěm a pravo-levými zkraty přes foramen ovale (FO) a duktus arteriosus (DA). PPHN se nejčastěji manifestuje krátce po porodu hypoxemií a respirační insuficiencí [13, 16].

Incidence PPHN se udává 2/1000 s vyšší frekvencí u donošených a mírně nedonošených novorozenců. I přes pokroky v diagnostice a léčbě zůstává mortalita relativně vysoká (4–33 %). Rizikovými faktory vzniku PPHN jsou: intrauterinní expozice inhibitorům zpětného vychytávání serotoninu (SSRI antidepressiva) a nesteroidním antiflogistikům, porod *per sectionem caesaream*, diabetes a nadváha u matky, gestační stáří (nejvyšší incidence u dono-

šených nebo mírně nedonošených novorozenců) [8, 16, 17].

DIAGNOSTIKA PPHN

Diagnostická kritéria jsou klinická, laboratorní a echokardiografická. Rentgenologické vyšetření může potvrdit plicní patologii asociovanou s PPHN (tab. 1). Kritéria PPHN a diagnostické metody jsou uvedeny v tabulce 2.

Novorozenci s PPHN vykazují v prvních hodinách života cyanózu bez přítomnosti strukturální srdeční vady. Hypoxemie má těžký charakter a často velmi rychle progreduje.

Funkce pravé komory (right ventricle, RV) je velmi citlivá na odpor způsobený zvýšením PVR a zvýšení afterloadu je doprovázeno snížením ejekční frakce. Schopnost RV odpovědět na zvýšený afterload zvýšením její kontraktility k udržení ejekční frakce je limitována tenkostí volné stěny RV. K zajištění toku z RV musí být zvýšen preload,

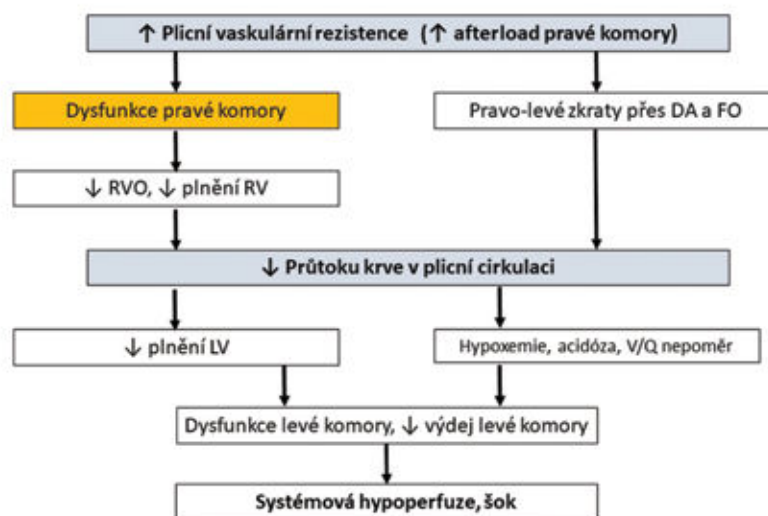
Tab. 1. Etiologie perzistující plicní hypertenze u novorozenců (PPHN)

Idiopatická PPHN	normální plicní parenchym s abnormální vaskulární remodelací 10–20 % všech případů PPHN
Pneumopatie s abnormální vazokonstrikcí	syndrom aspirace mekonie pneumonie/sepse syndrom dechové tísně
Abnormální adaptace – porucha vazodilatace v plicní cirkulaci	tranzitorní tachypnoe novorozenců perinatální stres/asfyxie
Poruchy vývoje plic s hypoplazií plicních cév	kongenitální diafragmatická hernie oligohydramnion trizomie 21

Tab. 2. Možnosti diagnostiky PPHN [6, 15, 16]

Diagnostická metoda	Kritérium PPHN
fyzikální nálezy	tachypnoe, dyspnoe cyanóza, desaturace pulzace prekordia, šelest nad trikuspidální chlopní hepatomegalie
acidobazická rovnováha	pre-/postduktální diference $\text{paO}_2 > 10\text{--}15$ mmHg pre-/postduktální diference $\text{SaO}_2 > 5\%$ oxygenační index > 25
echokardiografie	Primárně je nutné echokardiograficky vyloučit kritickou srdeční vadu, včetně totálního anomálního návratu plicních žil! dilatace pravých srdečních oddílů deviace komorového a síňového septa trikuspidální insuficience pravo-levé zkraty na úrovni FO a DA reverzní tok v plicní arterii snížení srdečního výdeje
RTG plic	vyloučení pneumopatie asociované s PPHN (TTN, RDS, MAS, CDH, ARDS, pneumonie, sepse, hypoplazie plic)

ARDS – acute respiratory distress syndrome/akutní syndrom respirační tísně, CDH – congenital diaphragmatic syndrome/kongenitální diafragmatická hernie, DA – ductus arteriosus/Botallova dučej, FO – foramen ovale, MAS – meconium aspiration syndrome/syndrom aspirace mekonie, TTN – transient tachypnoea of newborn/tranzitorní tachypnoe novorozence

**Schéma 1.** Hemodynamické změny u PPHN [15]

LV – levá komora, RV – pravá komora, RVO – výdej pravé komory

ale objemové přetížení pravé komory může mít negativní konsekvence – zvýšení stresu stěny komory a myokardiální konzumpce kyslíku. V okamžiku, kdy spotřeba kyslíku RV překročí množství kyslíku dodávaného koronárním řečištěm, kontraktilita myokardu se sníží. Neadekvátní koronární perfuze může také způsobit ischemické poškození trikuspidální chlopně a trikuspidální insuficienci.

Snížený výdej pravé komory se sníženým průtokem krve plícemi vede ke snížení preloadu levé komory (left ventricle, LV). Hypoxické změny a snížený preload LV potencují vznik dysfunkce LV, snížení srdečního výdeje a tkáňovou hypoperfuzi (schéma 1) [1, 6, 7, 16].

PATOFYZIOLOGIE PPHN

Plicní arterioly u novorozence mají unikátní schopnost rychlé a přehnané vazokonstrikce (i při minimálním pa-

tologickém podnětu!). Vazokonstrikce malých plicních arterií se objeví rychle po nástupu **alveolární hypoxie**. Snížení arteriálního PaO₂ je signifikantně méně účinné. Acidóza a hyperkapnie hypoxickou plicní vazokonstrikci zesilují, zatímco hypokapnie a alkalóza tuto vazokonstrikci oslabují. Rozhodující patofyziologickou úlohu v udržování cévního napětí mají biochemické mediátory.

Existuje řada velmi potentních vazoaktivních látek, které jsou schopny regulovat a modulovat klidovou rezistenci v plicních cévách. Výsledná PVR je *de facto* rovnováhou mezi vazokonstrikčními a vazodilatačními podněty různorodých vazoaktivních látek.

Zásadní význam v regulaci PVR zprostředkovává endotel. Experimentální i klinické studie prokázaly, že cévní endotel není pouze anatomická bariéra, ale komplexní orgán, který odpovídá na fyzikální a chemické podněty produkcí různých faktorů, které zásadně ovlivňují a regulují cévní tonus (schéma 2) [11, 14].

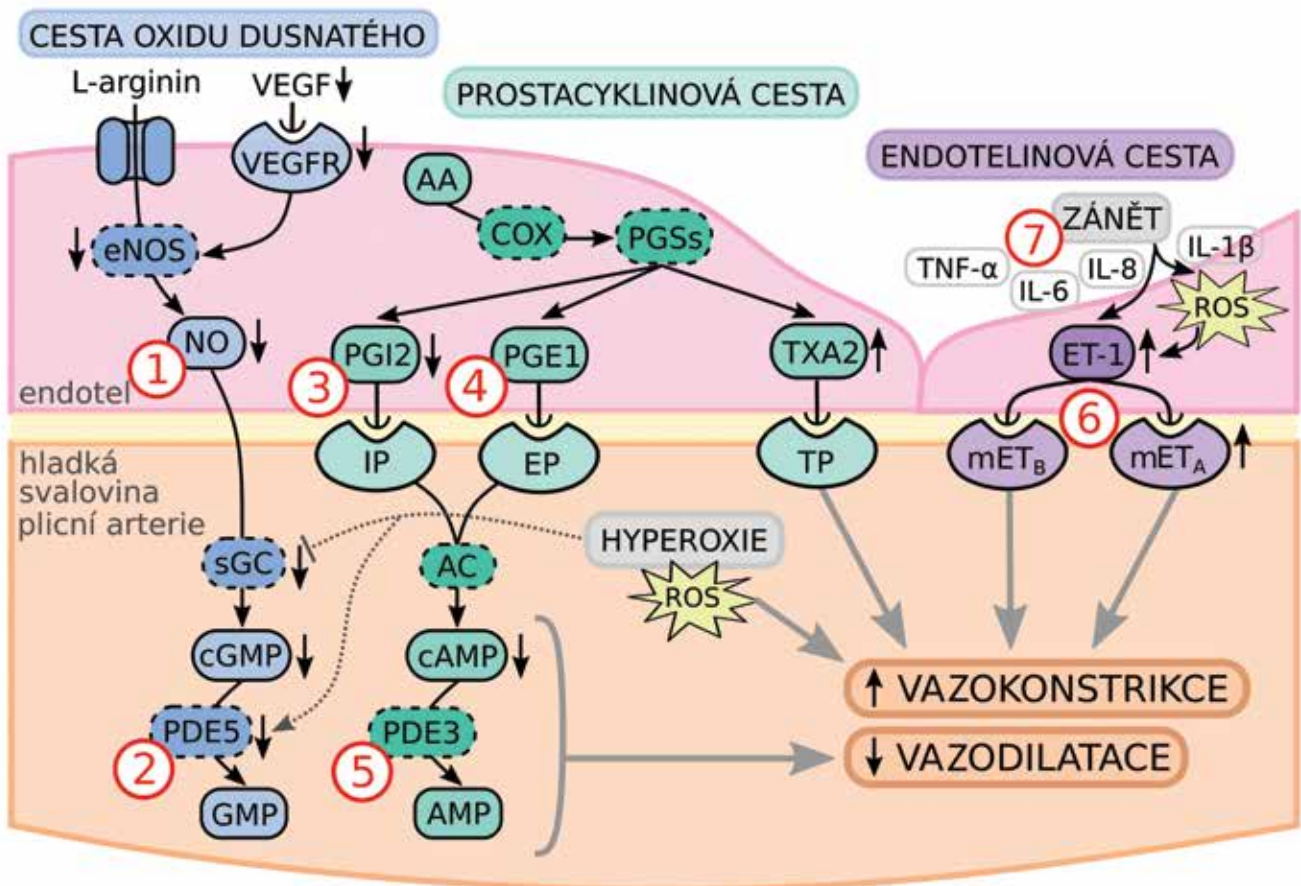


Schéma 2. Fyziologie, patofyziologie PVR a terapeutické modality (čísla v kruhu)

AA – kyselina arachidonová, AC – adenylátcykláza, AMP – adenosinmonofosfát, cAMP – cyklický adenosinmonofosfát, cGMP – cyklický guanosinmonofosfát, COX – cyklooxygenáza, eNOS – endoteliální syntáza oxidu dusnatého, EP – receptor PGE1, ET-1 – endotelin 1, GMP – guanosinmonofosfát, IL-1β, IL-6, IL-8 – interleukiny, 1β, 6 a 8, IP – receptor PGI2, mET_A, mET_B – endotelinové receptory A a B hladké svaloviny, NO – oxid dusnatý, PDE3 – fosfodiesteráza 3, PDE5 – fosfodiesteráza 5, PGE1 – prostaglandin E1, PGI2 – prostacyklin, PGSS – prostaglandin syntáza, ROS – reaktivní formy kyslíku, sGC – solubilní guanylát cykláza, TNF-α – tumor necrosis factor α, TP – receptor TXA2, TXA2 – tromboxan A2, VEGF – vaskulární endotelový růstový faktor, VEGFR – receptor VEGF

Terapeutické modality: ① iNO; ② sildenafil; ③ epoprostenol; ④ alprostadil; ⑤ milrinon; ⑥ bosentan; ⑦ hydrokortison.

Oxid dusnatý

Endoteliální buňky produkují oxid dusnatý (nitric oxide, NO), který má zásadní roli ve zprostředkování vazodilatace. Uvolnění endogenního NO cestou přeměny L-argininu na L-citrulin, která je katalyzována enzymem NO-syntázou, bylo prokázáno při odpovědi na různé podněty. Oxid dusnatý je následně uvolněn z endoteliálních buněk, difunduje rychle do buněk hladkého svalstva plicních cév a aktivuje rozpustnou guanýlátcyklázu – enzym, který katalyzuje produkci cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP). cGMP následně zahájí kaskádu dějů, které vedou k relaxaci hladkého svalstva. Cyklický GMP je inhibován a redukován fosfodiesterázou 5 (PDE5). Produkce endogenního NO přispívá k fyziologickému snížení postnatální PVR a má podíl na udržování normálního postnatálního nízkého vaskulárního tonu (viz schéma 2). Těžká hypoxemie může přímo bránit uvolňování oxidu dusnatého a potencovat zvýšení PVR při PPHN. Skutečnost, že produkce endogenního NO může být během postnatální adaptace alterována, poskytuje teoretický základ pro využití inhalace NO při léčbě PPHN (tab. 3) [1, 6, 15].

Prostaglandiny

Prostaglandiny vznikají z kyseliny arachidonové (AA) působením enzymů cyklooxygenáza + prostaglandin syntáza a jsou důležitými mediátory v regulaci PVR. Prostaglandiny aktivují adenylcyklázu a zvyšují intracelulární koncentraci cAMP v buňkách hladké svaloviny. Výsledným efektem zvýšené koncentrace cAMP je vazodilatace (viz schéma 2). Cyklický AMP je inhibován a redukován fosfodiesterázou 3 (PDE3). Inhibitory fosfodiesterázy 3 (milrinone) logicky brání odbourávání cAMP a zvyšují vazodilatační efekt prostaglandinů. Prostacyklin (PGI₂) je nejpotentnějším vazodilatačním prostaglandinem, který se uplatňuje po narození a působí komplementárně k působení NO (NO-cGMP systém) [9, 10].

Endotelin a endotelinové receptory

Endotelin 1 (ET-1) je mediátorem vazokonstrikce a/ nebo vazodilatace, který produkují endotelové buňky. ET-1 se váže na endotelinové receptory (mET_A a mET_B) buněk hladké svaloviny. Duální role ET-1 je důležitá pro udržování adekvátní PVR *in utero*. Blokáda mET_A-receptoru (bosentan) vede k vazodilataci. Působení ET-1 přes mET_B-receptor je ve vzájemné interakci s NO-cGMP s výsledným vazodilatačním efektem (viz schéma 2). ET-1 je také důležitým mediátorem remodelace cévní stěny (problematika remodelace cévní stěny není předmětem sdělení). Inhibice endotelinových receptorů je jednou ze zásadních terapeutických modalit (tab. 4) [12].

Reaktivní formy kyslíku

Reaktivní formy kyslíku (ROS) mají signifikantní roli v patofyziologii PVR. ROS mají vazokonstrikční efekt a jsou uvolňovány z endotelových buněk při zánětu a/nebo vznikají přímo v buňkách hladké svaloviny při hyperoxii (viz schéma 2). Inhibice zánětové odpovědi (steroidy) je další terapeutickou možností (tab. 4) [13, 15].

SOUČASNÉ MOŽNOSTI TERAPIE PPHN**Inhalace oxidu dusnatého (INO)**

Metaanalýza randomizovaných a kontrolovaných studií prokázala příznivý efekt INO na snížení počtu pacientů indikovaných k mimotělní membránové oxygenaci (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO). INO zlepšuje oxygenaci a snižuje oxygenační index u 50–60 % dětí s PPHN. Nejhorší výsledky jsou dosahovány u pacientů s kongenitální diafragmatickou hernií. Účinnost INO je závislá na parenchymovém plicním poškození, typu PPHN a způsobu umělé plicní ventilace [1, 3]. Problematika INO je prezentována v tabulce 3.

Tab. 3. Doporučené postupy při inhalaci oxidu dusnatého (INO) [1, 6]

Indikace INO	<ul style="list-style-type: none"> • donošení a/nebo mírně nedonošení novorozenci (gestační týden \geq 34) • hypoxická respirační insuficience (oxygenační index \geq 25) • aplikace INO v prvním týdnu života • ultrasonograficky prokázané pravo-levé extrapulmonální zkratky • optimalizace režimu umělé plicní ventilace (včetně aplikace surfaktantu)
Terapeutický protokol	<ul style="list-style-type: none"> • iniciální dávka 20 ppm • po 4–6 hodinách při hodnotách FiO₂ pod 0,6 postupné snižování INO o 5 ppm každých 30 minut na dávku 5 ppm • dále postupné snižování INO o 1 ppm • ukončení INO v dávce 1 ppm po dobu 4 hodin při stabilních hodnotách oxemie (FiO₂ pod 0,6 s následným zvýšením FiO₂ o méně než 0,15)
Doba trvání aplikace INO	• \leq 5 dnů
Monitorování methemoglobinémie	<ul style="list-style-type: none"> • 4–6 hodin po zahájení INO a dále dle stavu • dávka pod 20 ppm je považována za bezpečnou
Kontraindikace INO	• pacienti s vrozenou srdeční vadou s duktus dependentním systémovým průtokem

Tab. 4. Současné možnosti léčby PPHN (farmakoterapie dostupná v ČR) [1, 15]

Léčebný přípravek	Mechanismus účinku	Provedené studie	Prokázaný efekt	Dávkování
INO ①	exogenní oxid dusnatý	RCT metaanalýza	snížení potřeby ECMO zlepšení OI zlepšení paO_2 snížení mortality	10–80 ppm zahájení INO při $OI \geq 25$ nebo $paO_2 < 100$ mmHg při $FiO_2 1,0$
Sildenafil ②	PDE5 inhibitor	RCT metaanalýza	snížení mortality	0,5–3,0 mg/kg á 6 hodin (úvodní dávka dle stavu do 5 mg/kg)
Epoprostenol ③	exogenní prostaglandin PGI ₂	případové studie	snížení tlaku v plicnici	20 ng/kg/min postupně zvyšovat na 60 ng/kg/min, průměrná doba léčby 3–6 dnů
Alprostadil ④	exogenní prostaglandin PGE ₁	případové studie	snížení délky hospitalizace	20 (5–100) ng/kg/min (IV)
Milrinon ⑤	PDE3 inhibitor	případové studie	zlepšení OI zlepšení paO_2 zlepšení ECHŮ parametrů: snížení tlaku v plicnici, zlepšení srdečního výdeje, redukce pravo-levých zkratů	50 mcg/kg (iniciální dávka) + 0,5–0,75 mcg/kg/min maximum 1,4 mg/kg/den délka léčby: 24–48 hodin
Bosentan ⑥	neselektivní antagonist ET-receptorů	RCT případové studie	zlepšení OI zlepšení SpO_2 snížení délky ventilace	1 mg/kg á 12 hodin
Hydrokortizon ⑦	protizánětlivý účinek	případové studie	zvýšení systémového tlaku snížení potřeby inotropní podpory zlepšení OI	iniciálně 4 mg/kg, dále 1 mg/kg á 6 hodin po dobu 48 hodin

ECMO – extracorporeal membrane oxygenation/mimotělní membránová oxygenace, ET – endothelin/endotelin, INO – inhaled nitric oxide/inhalace oxidu dusnatého, PDE – fosfodiesteráza, OI – oxygenační index, RCT – randomized controlled trial/randomizovaná kontrolovaná studie

Klinické faktory potencionálně ovlivňující odpověď na INO:

- alveolokapilární dysplazie
- myokardiální dysfunkce (sepsis, asfyxie)
- remodelace cévní stěny (hypoplazie plic)
- vzácné srdeční a cévní vady
- areaktivita plicního řečiště
- paradoxní reakce u ložiskových pneumopatií
- terapeutický protokol
- způsob aplikace NO

Toxicita oxidu dusnatého

Oxid dusnatý má řadu velmi různorodých biologických aktivit, které mají protektivní charakter, ale v některých případech mohou působit kontraproduktivně. NO reaguje rychle s Fe(II) v hemoglobinu za vzniku methemoglobinu, který obsahuje Fe(III). Methemoglobin není schopen lehce uvolnit O_2 a způsobuje posun disociační křivky kyslíku doleva s následným snížením účinné kapacity krve pro přenos O_2 , která vede ke zhoršení hypoxie. Methemoglobinreduktáza, která je normálně přítomná v krvi, přeměňuje methemoglobin zpět na hemoglobin. Závažná methemoglobinemie se vyskytuje pouze v případě, kdy podíl tvorby methemoglobinu je vyšší

než jeho odbourávání. V současné době je doporučováno udržovat hladinu methemoglobinu pod 2 % [2, 6].

V případě, kdy se NO slučuje se superoxidovými radikály, vzniká peroxynitrit. Peroxynitrit (OONO-) může poškozovat surfaktantové proteiny, způsobit dysfunkci surfaktantu a poškození buněk. Reakce mezi NO a O_2 při které vzniká NO_2 , je rychlá při vysokých koncentracích NO, ale pomalá při běžně doporučovaných dávkách inhalovaného NO. NO_2 je toxin prostředí, který může způsobit plicní edém, krvácení a obliterující bronchiolitidu. V klinickém použití NO se neobjevují významné hladiny NO_2 . Vyšším koncentracím NO_2 bylo do značné míry zabráněno použitím systémů, které minimalizují vystavení NO kyslíku předtím, než je aplikován k pacientovi. Kontrola koncentrace NO a NO_2 ve vdechované směsi plynu v inspirační části ventilačního okruhu by měla být prováděna rutinně, zvláště když jsou vyměňovány prázdné rezervoáry. Hladiny NO v prostředí by měly být udržovány pod 25 ppm a hladiny NO_2 pod 5 ppm [2].

V experimentu na zvířatech i na dospělých dobrovolnících vystavených NO v dávkách 30–300 ppm bylo pozorováno prodloužení času krvácení a je známo, že endogenní NO inhibuje adhezi destiček k cévnímu endotelu. Prodloužení času krvácení nebylo pozorováno

u donošených dětí léčených inhalací NO. Tento účinek může být závažný u nedonošeného dítěte s rizikem vzniku intraventrikulárního krvácení [6].

Současné požadavky na systémy pro aplikaci INO:

- deklarovaná čistota podávaného plynu
- zajištění přepravy, bezpečného skladování (větraná místnost, pokojová teplota) a transportu prázdných láhví dodavateli
- přístroj pro aplikaci NO dodává do dýchacího okruhu trvale konstantní množství kyslíčnicku dusnatého
- kontinuální monitorování hodnoty NO a NO₂ v dýchacím okruhu a v okolním prostředí
- při překročení dovolených hodnot automatické přerušení podávání NO a hlášení alarmu
- možnost archivace a/nebo kontroly naměřených hodnot
- limit pro expozici prostředí (25 ppm pro NO a 5 ppm pro NO₂) [2]

Inhalace NO je terapií volby u donošených a mírně nedonošených novorozenců s PPHN. Dávka 20 ppm je bezpečná a účinná u 50–60 % novorozenců. U nerespondentních pacientů je nutné hledat příčinu neadekvátní odpovědi na INO a další terapeutické postupy [3, 4].

Terapeutický postup u novorozenců nerespondentních na INO (zdroj: ÚPMD Podolí):

- optimalizace ventilační podpory (konvenční, nekonvenční umělá plicní ventilace – HFOV)
- oběhová podpora při dysfunkci pravé komory, nízkém srdečním výdeji a hypotenzi (iniciálně kombinace noradrenalin/dobutamin)
- inhibitory fosfodiesterázy (milrinon, sildenafil)
- inhibitory proinflatorních mediátorů (hydrokortizon)
- preduktální SpO₂ 95–98%, normokapnie
- analgosedace, v indikovaných případech myorelaxace
- v případě refrakterní hypoxie je indikováno ECMO

Aktuální a dostupné terapeutické modalities jsou uvedeny v tabulce 4.

ZÁVĚR

Perzistující plicní hypertenze zůstává nadále jednou z nejzávažnějších komplikací u donošených a mírně nedonošených novorozenců. Inhalace oxidu dusnatého a mimotělní membránová oxygenace jsou zlatým standardem léčby. V současné době dochází k rozšíření terapeutických možností u novorozenců nerespondentních na INO. Účinnost nových terapeutických postupů však musí být potvrzena validními klinickými studiemi.

LITERATURA

1. **Bendapudi P, Rao GG, Greenough A.** Diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Paediatr Respir Rev* 2015; 16: 157–161. doi: 10.1016/j.prrv.2015.02.001.

2. **Cosa N, Costa E Jr.** Inhaled pulmonary vasodilators for persistent pulmonary hypertension of the newborn: Safety issues relating to drug administration and delivery devices. *Med Devices* 2016; 12(9): 45–51. doi: 10.2147/MDER.S99601.
3. **Dillard J, Pavlek LR, Korada S, Chen B.** Worsened short-term clinical outcomes in a cohort of patients with iNO-unresponsive PPHN: A case for improving iNO responsiveness. *J Perinatol* 2022; 42(1): 37–44. doi: 10.1038/s41372-021-01228-x.
4. **Foglia EE, te Pas AB.** Effective ventilation: The most critical intervention for successful delivery room resuscitation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018; 23: 340–346. doi: 10.1016/j.siny.2018.04.001
5. **Fortas F, Di Nardo M, Yousef N, et al.** Life-threatening PPHN refractory to nitric oxide: Proposal for a rational therapeutic algorithm. *Eur J Pediatr* 2021; 180(8): 2379–2387. doi: 10.1007/s00431-021-04138-4.
6. **Gomella TL, et al.** Gomella's Neonatology 8th Edition 2021, Persistent pulmonary hypertension of the newborn.
7. **Hooper SB, Te Pas AB, Lang J, van Vonderen JJ, et al.** Cardiovascular transition at birth: A physiological sequence. *Pediatr Res* 2015; 77: 608–614. doi: 10.1038/pr.2015.21
8. **Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K, et al.** Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA* 2015; 313: 2142–2151. doi: 10.1001/jama.2015.5605
9. **James AT, Bee C, Corcoran JD, McNamara PJ, et al.** Treatment of premature infants with pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction with milrinone: A case series. *J Perinatol* 2015; 35: 268–273. doi: 10.1038/jp.2014.208
10. **Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL.** Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. *Semin Perinatol* 2016; 40: 160–173. doi: 10.1053/j.semperi.2015.12.004
11. **Lang JAR, Pearson JT, Binder-Heschl C, et al.** Increase in pulmonary blood flow at birth: Role of oxygen and lung aeration. *J Physiol* 2016; 594: 1389–1398. doi: 10.1113/JP270926
12. **Maneenil G, Thatrimontrichai A, Janjindamai W, Dissaneevate S.** Effect of bosentan therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Neonatol* 2018; 59: 58–64. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.02.003
13. **Nair J, Lakshminrusimha S.** Update on PPHN: Mechanisms and treatment. *Semin Perinatol* 2014; 38(2): 78–91. doi: 10.1053/j.semperi.2013.11.004.
14. **Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al.** Paediatric pulmonary arterial hypertension: Updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801–1916. doi: 10.1183/13993003.01916-2018
15. **Sharma M, Callan E, Konduri GG.** Pulmonary vasodilator therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clin Perinatol* 2022; 49(1): 103–125. doi: 10.1016/j.clp.2021.11.010.
16. **Steurer MA, Jelliffe-Pawłowski LL, Baer RJ, et al.** Persistent pulmonary hypertension of the newborn in late preterm and term infants in California. *Pediatrics* 2017; 139: e20161165. doi: 10.1542/peds.2016-1165
17. **Van Marter LJ, Hernandez-Diaz S, Werler MM, et al.** Nonsteroidal antiinflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2013; 131: 79–87. doi: 10.1542/peds.2012-0496

Konflikt zájmu: žádný.

Došlo do redakce: 6. 3. 2022

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Zbyněk Straňák, CSc., MBA
Novorozenecké oddělení
Ústav pro péči o matku a dítě
Podolské nábřeží 157
147 00 Praha 4
e-mail: zbynek.stranak@upmd.eu

Postavení funkční echokardiografie v diagnostice akutní oběhové deteriorace u novorozenců

Širc J., Straňák Z.

Ústav pro péči o matku a dítě, Praha
3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

SOUHRN

Ultrazvukové vyšetření srdce je dnes běžnou praxí na novorozeneckých odděleních. Indikací k vyšetření je klinické podezření na strukturální nebo funkční abnormality srdce, avšak stále častěji je to důležitý nástroj v diferenciálně-diagnostických postupech u kriticky nemocného novorozence. Vyšetření na většině pracovišť provádí neonatolog, často bez odborné kvalifikace a dostatečného tréninku. Důvodem je absence systematické přípravy v České republice. V posledních letech se vzdělávání a trénink echokardiografie v neonatologii vyvíjí dvěma směry. Prvním je superspecializace v rámci neonatologie s komplexním porozuměním hemodynamiky, smyslem druhého směru je rozvoj základních ultrazvukových dovedností potřebných ke klinickému rozhodování u většiny neonatologů. Primárním cílem této publikace je seznámit lékaře neonatologie se základními pravidly echokardiografie, popsat základní projekční roviny, jak je zobrazit a popis anatomických struktur.

KLÍČOVÁ SLOVA

echokardiografie, funkční echokardiografie, point-of-care vyšetření srdce, novorozenec, projekční roviny

SUMMARY

Role of targeted echocardiography in diagnosis of neonatal circulatory disturbances

Cardiac ultrasound is a common practice in neonatal units. The indication for examination may be a clinical suspicion of a structural or functional heart defect, but it is increasingly an important tool in differential-diagnostic procedures in critically ill newborns. Examinations are usually performed by a neonatologist, often without appropriate qualifications and training. In recent years, echocardiography education and training in neonatology has developed in two directions. The first is a special, advanced training in neonatology with a comprehensive understanding of hemodynamics, the purpose of the second direction is the development of basic ultrasound skills needed for clinical decision-making in most neonatologists. However, the primary goal is to present basic rules of echocardiography, to describe the basic cardiac views, how to display them and the description of anatomical structures.

KEYWORDS

echocardiography, targeted neonatal echocardiography, cardiac point-of-care ultrasound, neonate, echocardiography views

Čes. Slov. Neonat. 2022; 28 (1) 18–26

ÚVOD

Od počátku ultrazvukového vyšetření srdce byla primárním cílem diagnostika srdečních vad. Postupně s vývojem ultrazvukových přístrojů a schopnostmi vyšetřujících se zvyšovaly možnosti funkčního vyšetření srdce. Minimální invazivita, relativně snadná a rychlá diagnostika strukturálních a funkčních vad srdce, ale i jiných orgánů vedla k rozšíření ultrasonografie (USG) do jiných oborů medicíny, včetně neonatologie. Od osmdesátých let 20. století se používala USG především k zobrazení parenchymových orgánů, intrakraniálního krvácení a také k diagnostice srdečních vad. V rychle se rozvíjející neonatologické intenzivní péči bylo použití USG logickým krokem. Ultrazvuk se tak stal nezbytnou součástí diferenciálně-diagnostických postupů nejen u kriticky nemocných novorozenců.

V roce 2011 byl publikován guideline evropských a amerických echokardiografických společností, který jasně definoval rozsah vyšetření neonatologem prováděné funkční echokardiografie (targeted neonatal echocardiography, TNE) a doporučený rozsah vzdělávání [5]. Byly zde popsány indikace TNE a patofyziologie adaptace oběhu. Klíčovým požadavkem je vyloučení srdeční vady při prvním vyšetření. Úkolem neonatologa není jasně určit druh vrozené vady, ale i zhodnotit, jedná-li se o kritickou, duktus dependentní srdeční vadu. Při podezření na srdeční vadu nebo při neschopnosti popsat fyziologický nálezný je nutné odeslat pacienta na dětskou kardiologii. Publikovány jsou také technické a bezpečnostní aspekty vyšetření. Požadovaný rozsah pro základní vzdělání obsahuje 4 až 6 měsíců na oddělení dětské kardiologie, 150 echokar-

diografických vyšetření (z toho 80 % abnormálních), interpretace dalších 150 vyšetření (z toho 80 % abnormálních) a zhodnocení zobrazovacích schopností vedoucím kardiologického oddělení. Pro vyšší stupeň vzdělání je vyžadován další trénink 4–6 měsíců pod supervizí na daném pracovišti, ideálně novorozenecké jednotce intenzivní péče, provedení 150 vyšetření a interpretace dalších 150 vyšetření. Takto navržený model vzdělávání je totožný s prvními roky vzdělávání v dětské kardiologii ve Spojeném království. Z uvedeného vyplývá časová náročnost a v rámci postgraduálního vzdělávání může takový trénink absolvovat jen velmi omezený počet neonatologů. Následně byla evropskými odbornými společnostmi publikována doporučení pro vzdělávání v obdobném rozsahu, jen s možností přípravy na novorozeneckém oddělení [1, 6].

Přitom je evidentní, že schopnost základního zobrazení srdce k zodpovězení specifických klinických otázek může zlepšit novorozeneckou péči. Například v Austrálii již funguje časově a odborně méně náročný systematický trénink ultrazvuku mozku, břicha a srdce [2]. Pro ultrazvukové vyšetření srdce k získání základních fyziologických a klinických informací v intenzivní péči se proto vžil název point-of-care ultrasound (POCUS). Základní role srdečního POCUS je rychlé ultrazvukové vyšetření srdce symptomatického novorozence a identifikace patologických procesů, jako je perikardiální výpotek, malpozice centrálního žilního katetru a kontraktility srdce [7, 8]. POCUS je aplikován na většině pracovišť dětské a novorozenecké intenzivní péče v Evropě s výraznými mezinárodními rozdíly, ale i rozdíly v rámci pracovišť jednotlivých zemí. Ve většině zemí však chybí systematické vzdělávání [3].

Vývoj USG vyšetření srdce v neonatologii a požadavky na vzdělávání mají dva směry. Pod zkratkou TNE je to komplexní hemodynamické vyšetření srdce [5], které je svým rozsahem a náročným vzděláním určeno jen pro malou část neonatologů. Smyslem druhého směru je základní ultrasonografické vzdělání pro většinu neonatologů pod zkratkou POCUS. V praxi, i vzhledem k absenci systematického vzdělávání, se oba směry prolínají.

V České republice není USG vyšetření srdce zařazeno do povinného vzdělávání před certifikovaným kurzem z neonatologie. Lékaři získávají tyto dovednosti z vlastní iniciativy a potřeby v klinické praxi. Ultrasonografické kurzy pro neonatology i publikace v českém jazyce jsou ojedinělé [4, 9], zdrojem informací a mentory jsou většinou zkušenější kolegové z řad neonatologů, ev. kardiologů. Pro zlepšení edukace neonatologů bude v průběhu roku 2022 zprovozněn Atlas echokardiografie pro neonatology na stránkách České neonatologické společnosti. Online forma bude obsahovat praktická videa jak získat základní roviny vyšetření s podrobným popisem. Atlas bude doplňován o patologické stavy.

Cílem této publikace je seznámit neonatology a pediatry začínající s echokardiografií se základními projekcemi s popisem anatomických struktur.

Základní pravidla ultrazvukového vyšetření srdce:

- během prvního vyšetření, je-li to možné, vyloučit strukturální vadu srdce
- při nejasném nálezů nutná konzultace se zkušenějším kolegou nebo dětským kardiologem
- nedělat terapeutická rozhodnutí pouze na základě ultrazvukového zobrazení, vždy přihlížet ke klinickému stavu novorozence a ostatním klinickým parametřům

Obecné podmínky, praktické poznámky pro správné USG vyšetření:

- optimální prostředí při vyšetření – teplo, klid, přítomí, nefarmakologická analgosedace (dudlík, sacharóza do úst), kontrola vitálních funkcí vyšetřovaného rizikového novorozence – při soustředění můžete opomenout deterioraci klinického stavu
- pro zobrazení většiny rovin je vhodná poloha dítěte na zádech, ev. mírně na levém boku, hlavičku směřovat spíše doleva
- hygienický režim – dezinfekce sond a rukou
- před přiložením sondy je zásadní stranově sjednotit zobrazení s pozicí sondy – značka na sondě musí být na stejné straně jako značka na monitoru
- při barevném dopplerovském zobrazení nastavit barevný rozsah kolem 80 cm/s pro arteriální tok, pro venózní tok 50 cm/s a ev. upravovat dle potřeby

STANDARDNÍ PROJEKČNÍ ROVINY

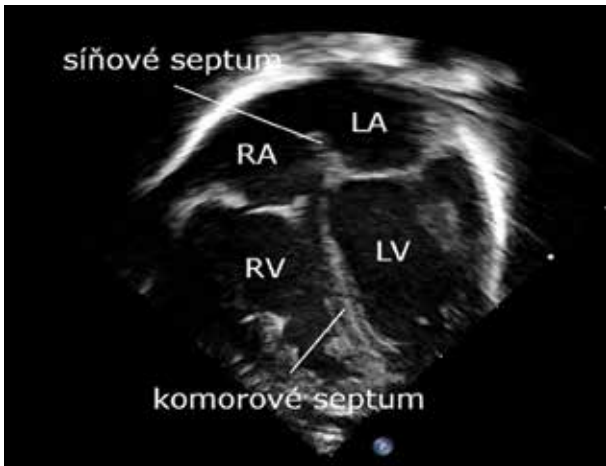
Čtyřdutinová projekce A4C

Většinou první zobrazení při vyšetření. Sonda je umístěna na hrotu srdce v úhlu směřujícím směrem k pravému rameni. Zobrazení může být obtížné u dětí s bronchopulmonální dysplazií. Poté je nutné měnit pozici sondy, ev. subkostální zobrazení. Při pneumoperikardu nelze srdce zobrazit vůbec – rychlá diagnostika v kritickém stavu.

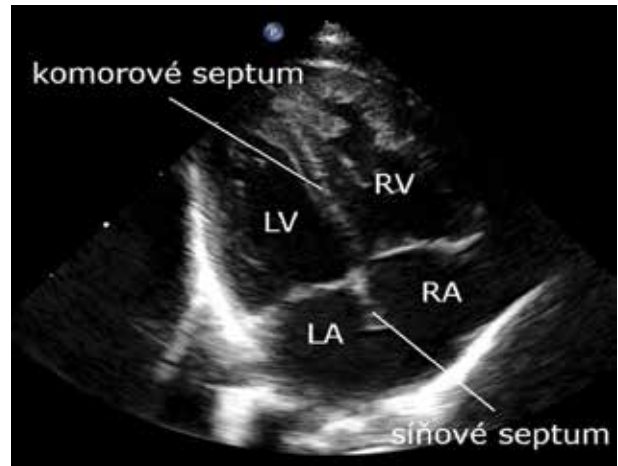
Lze dobře rozeznat čtyři oddíly (pravá komora – RV, pravá síň – RA, levá komora – LV, levá síň – LA), síňové i komorové septum. Dobře přehledné jsou mitrální a trikuspidální chlopně, včetně vyšetření vtokových parametrů komor a eventuální regurgitace – standardní zobrazení pro detekci perikardiálního výpotku. Projekce však není vhodná pro dopplerovské vyšetření případného zkratu na úrovni defektu septa – úhel zkratu k sondě je téměř kolmý.

Existují tři základní varianty zobrazení čtyřdutinové projekce, které komplikují orientaci (ASE dle American Society for Echocardiography):

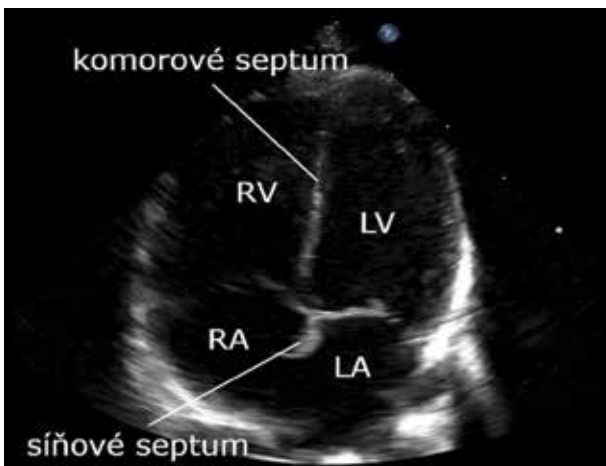
1. ASE varianta 1 – hrot dole. Odpovídá pohledu na srdce zepředu, jak srdce vidí kardiochirurg při operaci. Nejvíce odpovídá anatomické představě. Nejčastěji používané v dospělé kardiologii a v publikacích (obr. 1).



Obr. 1. Čtyřdutinová projekce, ASE varianta 1 – hrot dole
LV – levá komora, RV – pravá komora, LA – levá síň, RA – pravá síň



Obr. 3. Čtyřdutinová projekce, ASE varianta 1 – hrot nahoře
LV – levá komora, RV – pravá komora, LA – levá síň, RA – pravá síň



Obr. 2. Čtyřdutinová projekce, ASE varianta 2 – hrot nahoře
LV – levá komora, RV – pravá komora, LA – levá síň, RA – pravá síň



Obr. 4. Pětidutinová projekce – A5C
LV – levá komora, RV – pravá komora, RA – pravá síň, LVOT – výtokový trakt levé komory

2. ASE varianta 2 – hrot nahoře. Zobrazení srdce jako při pohledu od bránice kranálně. Nejčastěji používané v klinické praxi v neonatologii (obr. 2).
3. ASE varianta 1 s hrotem nahoře. Levé srdce je zobrazeno na monitoru vlevo, pravé srdce vpravo. Odpovídá pohledu na srdce shora od sternu (obr. 3).

Pětidutinová projekce – A5C

Obraz se získá nakloněním sondy ze čtyřdutinové projekce frontálně. Pro současné zobrazení výtokového a vtokového traktu levé komory je potřeba sondu rotovat po směru hodinových ručiček. Lze zobrazit výtokový trakt levé komory a aortální chlopeň (obr. 4).

Apikální projekce plicní arterie

Obraz se získá dalším nakloněním sondy frontálně z pětidutinové projekce. Přehledně zobrazíte výtokový trakt

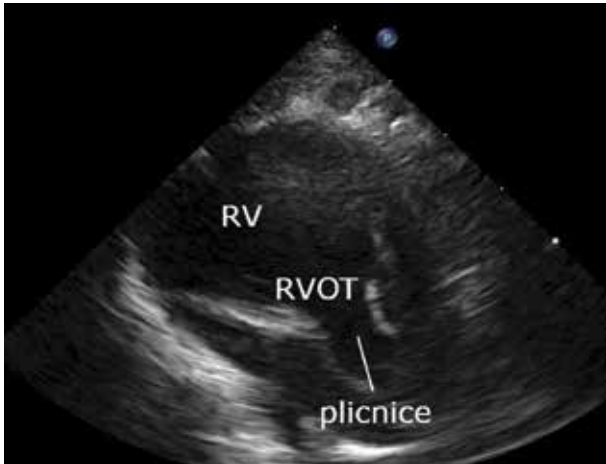
pravé komory a plicnice. Lze zobrazit křížení velkých arterií (obr. 5).

Parasternální dlouhá osa – PLAX

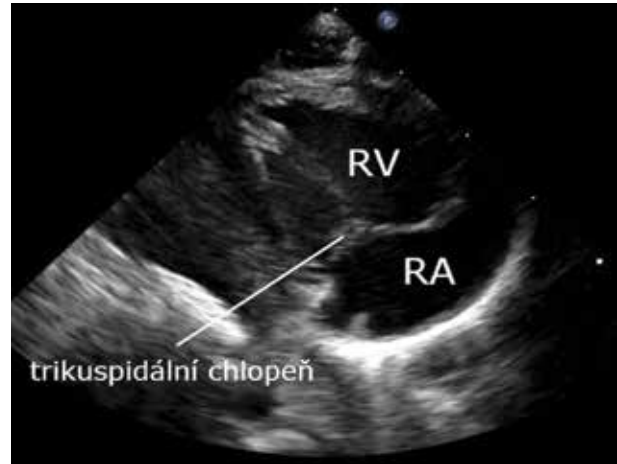
Levá komora

Jedno z nejčastěji používaných zobrazení v neonatologii je zobrazení levé komory. Sonda je umístěna při levém okraji sternu s markerem směřujícím směrem k pravému rameni. Často je nutné popojet sondou směrem k levému rameni a mírně naklonit sondu k pupku.

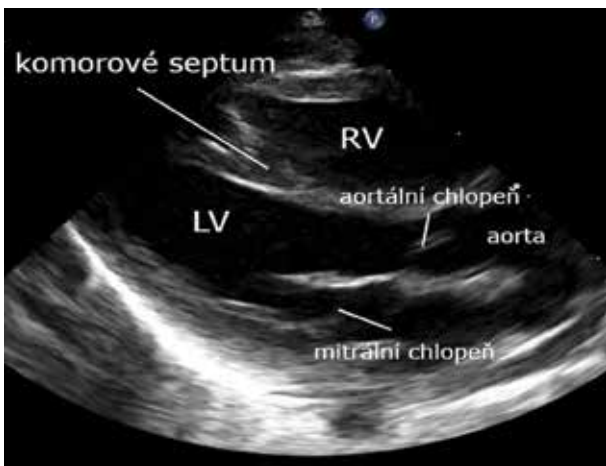
Zobrazením levé komory z dlouhé parasternální osy lze získat mnoho informací o stavu srdce – preload, kontraktilitu levé komory, poměr průměru levé síně k aortě (kvůli zhodnocení hemodynamické signifikantnosti tepenné dučeje), hypertrofii myokardu, známky plicní hypertenze (deviace interventrikulárního septa doleva, levá komora je utlačena dilatovanou pravou komorou), srdeční vady (především defekt septa komor – je třeba



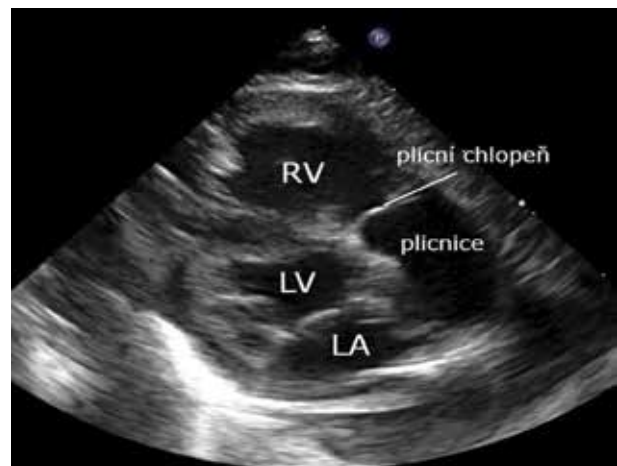
Obr. 5. Apikální projekce plicní arterie
RV – pravá komora, RVOT – výtokový trakt pravé komory



Obr. 7. Modifikovaná parasternální dlouhá osa – vtoková část pravé komory
RV – pravá komora, RA – pravá síň



Obr. 6. Parasternální dlouhá osa
LV – levá komora, RV – pravá komora



Obr. 8. Modifikovaná parasternální dlouhá osa – výtoková část pravé komory
LV – levá komora, RV – pravá komora, LA – levá síň

důsledná kontrola celého septa barevným zobrazením, a transpozice velkých cév), průměr aorty (pro kalkulaci levostranného srdečního výdeje) (obr. 6).

Vtoková část pravé komory

Nakloněním paprsku sondy kaudálně směrem k pupku (a kabelem sondy směrem k levému rameni) z parasternální dlouhé osy na levou komoru zobrazíme trikuspidální chlopeň a vtokovou část pravé komory. Velmi dobrá projekce na zhodnocení funkce (barevným mapováním) a morfologie trikuspidální chlopně (obr. 7).

Výtoková část pravé komory

Nakloněním paprsku sondy k levému rameni (a kabelem sondy k pupku) a mírnou rotací po směru hodinových ručiček zobrazíme výtokový trakt pravé komory (RVOT), chlopeň a kmen plicnice. Vhodná projekce pro stanovení morfologie a funkce chlopně plicnice, charakteru toku

v kmeni plicnice (častý je turbulentní tok u levo-právého zkratu hemodynamicky významné tepenné dučeje), ev. akcelerace toku ve RVOT (dopplerovským vyšetřením u subvalvární stenózy nebo hypertrofie myokardu) (obr. 8).

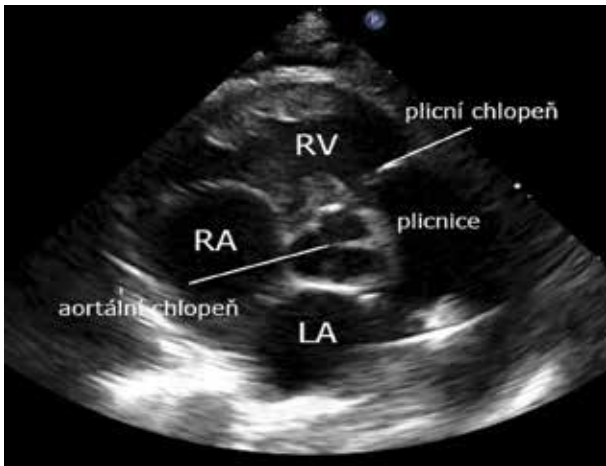
Parasternální krátká osa – PSAX

Aorta v krátké ose

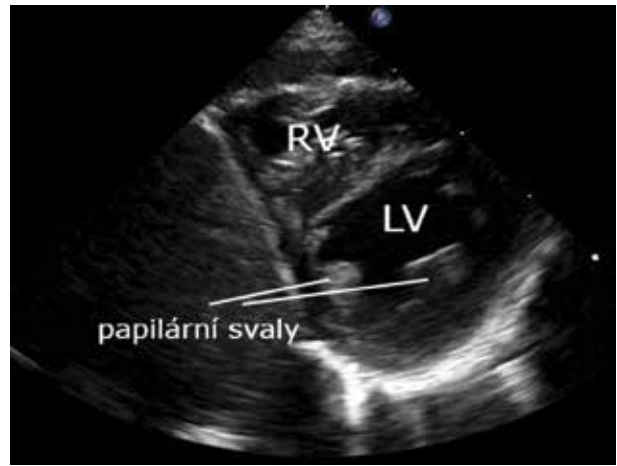
Obráz získáte ze stejné pozice jako levou komoru v parasternální dlouhé ose rotací sondy po směru hodinových ručiček. Marker na sondě směřuje k levému rameni. Vhodná projekce pro zobrazení morfologie aortální chlopně (3 cípy – tzv. „Mercedes sign“), koronární arterie, perimembranózní defekt komorového septa, vtokový a výtokový trakt pravé komory obepínající aortu (obr. 9).

Mitrální chlopeň v krátké ose

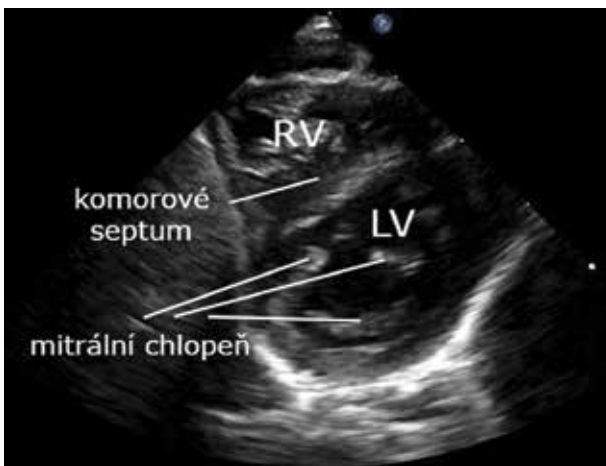
Z osy na zobrazení aorty v krátké ose nakloněním paprsku sondy směrem k apexu (a kabelem sondy k pravému



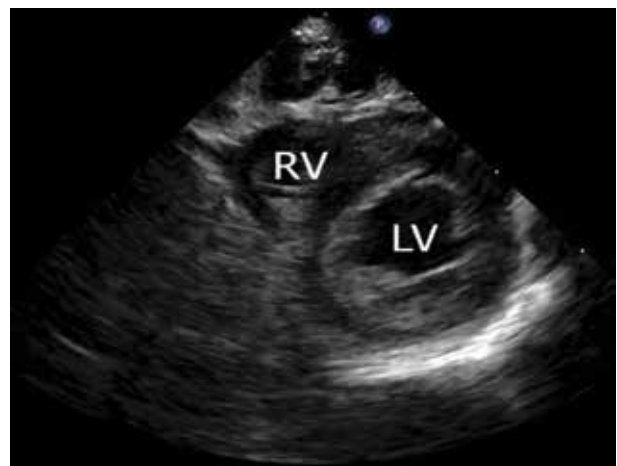
Obr. 9. Parasternální krátká osa – aorta
 RV – pravá komora, LA – levá síň, RA – pravá síň



Obr. 11. Parasternální krátká osa – papilární svaly
 LV – levá komora, RV – pravá komora



Obr. 10. Parasternální krátká osa – mitrální chlopeň
 LV – levá komora, RV – pravá komora



Obr. 12. Parasternální krátká osa – apex
 LV – levá komora, RV – pravá komora

rameni) zobrazíme mitrální chlopeň (vzhledu tzv. rybích úst). Můžeme detekovat defekty komorového septa, zhodnotit pohyby komorového septa a poměr velikosti levé a pravé komory (obr. 10).

Papilární svaly v krátké ose

Dalším nakloněním paprsku sondy směrem k apexu (a kabelem sondy k pravému rameni) ze zobrazení mitrální chlopně v krátké ose zobrazíme papilární svaly levé komory. Opět vhodná projekce pro zhodnocení funkce komor, pohybů septa (u plicní hypertenze), poměru velikosti komor a zobrazení defektů komorového septa (obr. 11).

Apex v krátké ose

Obráz získáme z pozice jako na aortu, mitrální chlopeň a papilární svaly výraznějším nakloněním sondy směrem k levému boku, zobrazíme zužující se komory. Apex tvoří levá komora. V této projekci lze posoudit pohyby septa a diagnostikovat případné defekty komorového septa (obr. 12).

Subkostální projekce

Axiální zobrazení situs cordis

Projekci získáme transverzálním umístěním sondy ve střední čáře pod processus xiphoideus. Ve středu dorzálně je páteř, před ní vlevo aorta, nad aortou žaludek. Vpravo a před páteří jsou játra s dolní dutou žílou. Toto zobrazení je zásadní pro stanovení situs cordis (obr. 13).

Sagitální zobrazení dolní duté žíly

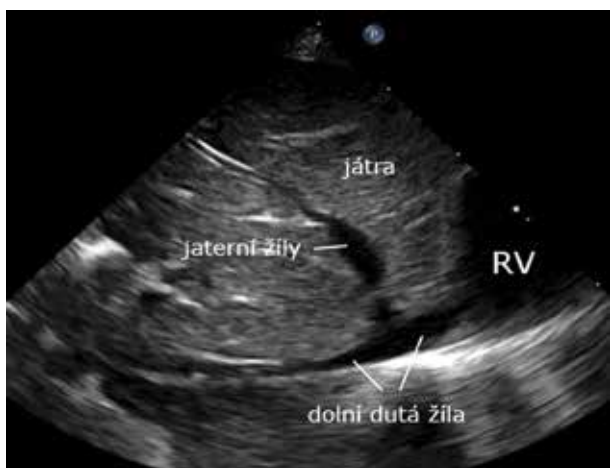
Rotací o 90 ° proti směru hodinových ručiček z axiální subkostální projekce a mírným nakloněním paprsku doprava (kabelu sondy doleva) zobrazíme dolní dutou žílu a vyústění jaterních žil. Průměr dolní duté žíly je velmi variabilní (většinou je kolabovaná). Dle průměru a pulzace žíly lze odhadnout preload a efekt případné volumexpanze při oběhové deterioraci pacienta. V této projekci lze zobrazit umbilikální žilní katetr a ev. komplikace katetru (hepatální léze) (obr. 14).



Obr. 13. Subkostální projekce – axiální zobrazení situ



Obr. 15. Subkostální projekce – sagitální zobrazení břišní aorty



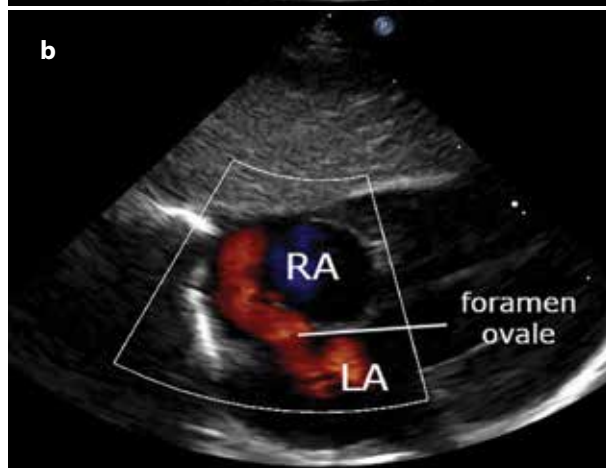
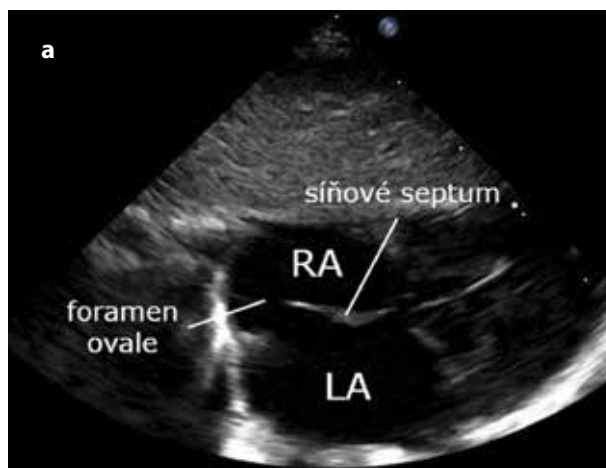
Obr. 14. Subkostální projekce – sagitální zobrazení dolní duté žíly
RV – pravá komora

Sagitální zobrazení břišní aorty

Nakloněním sondy ze subkostálního sagitálního zobrazení dolní duté žíly paprskem sondy doleva (kabelem sondy doprava) zobrazíme břišní aortu. Dopplerovským vyšetřením průtoku v odstupujícím truncus coeliacus nebo arteria mesenterica superior lze měřit hemodynamický význam tepenné dučeje. Tzv. „steal“ fenomén během diastoly se projevuje později než v břišní aortě (čím významnější zkrat, tím dále od dučeje detekujeme zpětný tok v arteriích během diastoly). Vhodné pro zobrazení pozice arteriálního katetru, ev. trombotické komplikace arteriálního katetru (obr. 15).

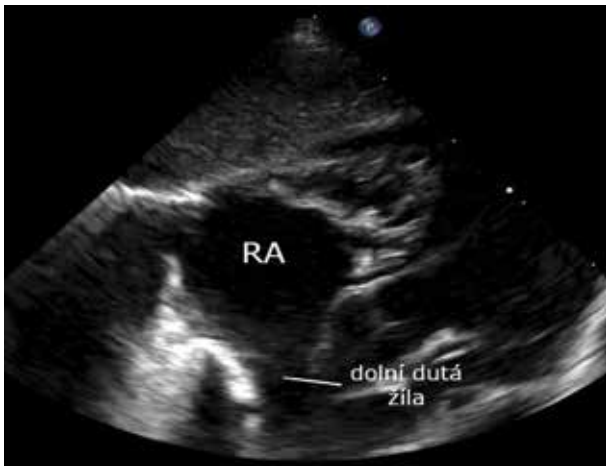
Subkostální zobrazení síní

Transverzálním umístěním sondy pod processus xiphoideus a nakloněním paprsku sondy kraniálně (kabelem sondy kaudálně) s markerem sondy vlevo

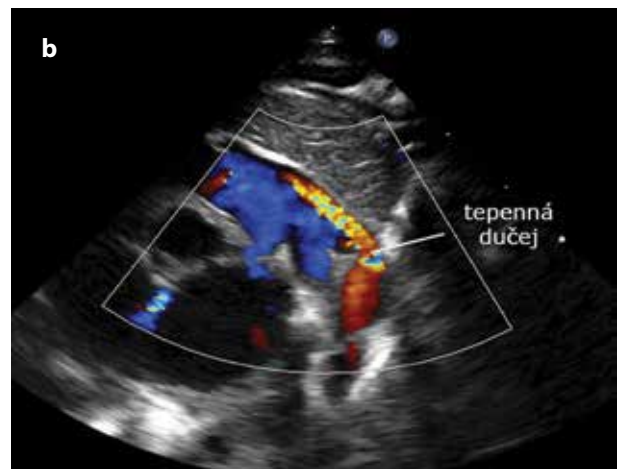


Obr. 16a, b. Subkostální projekce – zobrazení síní
RA – pravá síň, LA – levá síň

zobrazíme síně a síňové septum. Kvalitní obraz získáme tlakem sondy na břicho, což může být pro dítě nekomfortní. Vhodná projekce pro detekci síňových zkratů – foramen ovale (FOA – u novorozenců téměř



Obr. 17. Subkostální projekce – zobrazení horní duté žíly RA – pravá síň



Obr. 19a, b. Suprasternální projekce – zobrazení tepenné duče LA – levá síň



Obr. 18a, b. Suprasternální projekce – větvení plicnice

vždy přítomno), defekt síňového septa a směru zkratů (dopplerovským barevným mapováním, důležité je nastavení nižšího rozsahu rychlostí k detekci pomalého venózního toku, cca 50 cm/s). Zkrat přes foramen ovale je nutný odlišit od průtoku z horní duté žíly (obr. 16a, b).

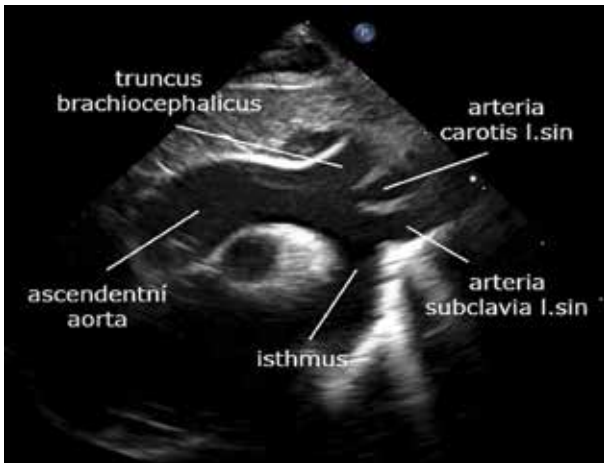
Subkostální zobrazení horní duté žíly

Nakloněním paprsku sondy kranálně (kabelu sondy kaudálně) ze subkostální projekce na síně zobrazíme vyústění horní duté žíly (SVC) do pravé síně. Je to zásadní projekce pro měření průtoku v SVC, nutného ke kalkulaci parciálního srdečního návratu (tzv. SVC flow – parciální srdeční návrat, zhodnocení systémového průtoku minimálně závislého na zkratu přes FOA a tepennou duče (PDA), parametr používaný u oběhově deteriorovaných pacientů) (obr. 17).

Suprasternální projekce

Větvení plicnice

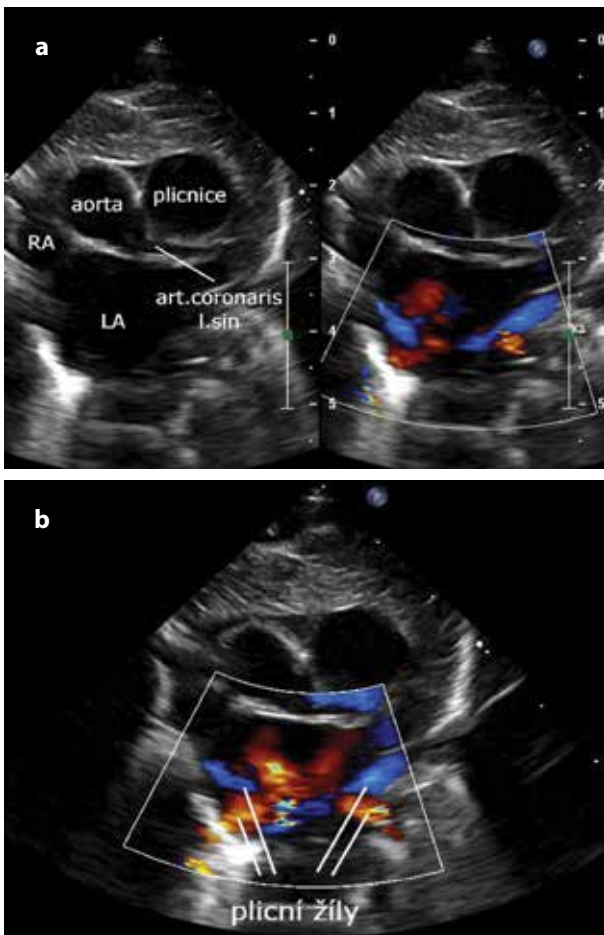
Transverzálním umístěním sondy na levém okraji horní třetiny sternu s markerem sondy směřujícím doprava a ev. mírným nakloněním paprsku sondy kaudálně (kabelu sondy kranálně) zobrazíme větvení plicnice. Ideální je použití dopplerovského barevného zobrazení. U levo-pravého zkratu tepennou dučeji vidíme červený „jet“ v plicnici. Průběh větví plicnice zobrazíte kyvadlovým nakloněním paprsku sondy doprava nebo doleva a ev. rotací sondy. Poměrně častým nálezem u nedonošených novorozenců je vysoká rychlost toku v levé větvi plicnice



Obr. 20. Suprasternální projekce – aortální oblouk



Obr. 22 Zobrazení břišní aorty z retroperitonea



Obr. 21a, b. Suprasternální projekce – plicní žíly
RA – pravá síň, LA – levá síň

(rychlost nad 2 m/s), především po uzávěru tepenné dučeje (jedná se o benigní nález se spontánní regresi). Vpravo od větvení plicnice je transversálně zobrazena ascendenti aorta a dále vpravo horní dutá žíla (většinou oválného tvaru) (obr. 18a, b).

Zobrazení tepenné dučeje – ductal view

Sonda je umístěna sagitálně v horní třetině sternu s markerem sondy kranálně. Sondy mírně rotujeme po směru hodinových ručiček a nakláníme paprsek sondy k levému boku (kabel sondy k pravému rameni), abychom zobrazili ev. otevřenou tepennou dučeju (zásadní je zobrazení barevným mapováním). Kvalitnější zobrazení většinou získáme podložením ramen a natočením hlavičky dítěte doleva. Při levo-pravém zkratu tepennou dučeju zobrazíme červený jet směřující od aorty do plicnice. V případě uzavřené dučeje vidíme dva modré toky ve větvích plicnice a dorzálně descendenti aortu. U pacienta s plicní hypertenzí a pravo-levým cyanotickým zkratem tepennou dučeju je vlevo vedle dvou modrých toků ve větvích plicnice třetí modrý tok dučeju. Tepennou dučeju lze v tomto případě snadno zaměnit za tok v levé větvi plicnice (obr. 19a, b).

Aortální oblouk

Sonda umístíme k pravému hornímu okraji sternu na osu mezi bradou a pravou bradavkou s markerem sondy, směřujícím k bradě pacienta, a rotujeme sondu po i proti směru hodinových ručiček, abychom vizualizovali kompletní aortální oblouk. Kvalitnější zobrazení většinou získáme podložením ramen a natočením hlavičky doleva. Důležitá a často obtížně zobrazitelná je oblast isthmusu. Nutné je barevné mapování a vyloučení turbulentního toku, ev. dopplerovské vyšetření. Normální toky v isthmusu dosahují rychlosti do 2 m/s, u koarktace jsou toky rychlejší. V případě vysokého srdečního výdeje, např. u hemodynamicky signifikantní tepenné dučeje, mohou být toky do 2,5 m/s i bez stenózy v oblasti isthmusu (obr. 20).

Plicní žíly

Ideální pozice pacienta je na zádech s podloženými rameny a natočením hlavičky doleva. Sondy umístíme do jugula s markerem doprava a nakloníme paprsek sondy kaudálně (kabelem kranálně). Jedná se o velmi těžkou

projekci. Pro zobrazení je nezbytné barevné mapování s optimálním nastavením barevného rozsahu na žilní tok (40–50 cm/s) a optimalizací (navýšením) barevného gainu. Měli bychom zobrazit návrat čtyř žil do levé síně (dvě modré a dvě červené) – tzv. „crab view“ (obr. 21 a, b).

Zobrazení břišní aorty z retroperitonea

Zobrazení průběhu břišní aorty v subkostální projekci je často obtížné kvůli plynem distendovaným střevním kličkám. Tomu se vyhneme zobrazením z levého retroperitonea. Novorozence polohujeme mírně na pravý bok a sondu umístíme mezi zadní axilární čáru a páteř na úrovni pupku. Při měření průtoku dopplerovským pulzním vyšetřením nakloníme paprsek sondy kranálně (kabel sondy kaudálně), aby tok v aortě směřoval více k sondě (obr. 22).

ZÁVĚR

Funkční echokardiografie je v současné době považována za jednu ze základních a nenahraditelných diagnostických metod u novorozenců se známými oběhové dysfunkce. Rychlé a neinvazivní vyloučení závažné srdeční vady eliminuje zbytečný transport na superspecializované pracoviště a umožňuje optimalizovat léčbu kriticky nemocného novorozence. Intenzivní edukace v oblasti USG je jednou z priorit péče o novorozence.

LITERATURA

1. **de Boode WP, Singh Y, Gupta S, Austin T, Bohlin K, Dempsey E, Groves A, Eriksen BH, van Laere D, Molnar Z, Nestaas E, Rogerson S, Schubert U, Tissot C, van der Lee R, van Overmeire B, El-Khuffash A.** Recommendations for neonatologist performed echocardiography in Europe: Consensus statement endorsed by european society for paediatric research (ESPR) and european society for neonatology (ESN). *Pediatr Res* 2016; 80(4): 465–471. doi: 10.1038/pr.2016.126. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27384404; PMCID: PMC5510288.
2. <https://www.asum.com.au/standards-of-practice/emergency-medicine-and-pocus/>
3. **Humblet MH, Singh Y, Tissot C, De Luca D, Leroy PL.** Current clinical practice in point-of-care ultrasound use in the PICUs across Europe. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21(9): e716–e722. doi: 10.1097/PCC.0000000000002403. PMID: 32590833.
4. **Marek J.** Echokardiografie 2. díl, Pediatrická a prenatální echokardiografie. Praha: Triton 2003: 1–371
5. **Mertens L, Seri I, Marek J, Arlettaz R, Barker P, McNamara P, Moon-Grady AJ, Coon PD, Noori S, Simpson J, Lai WW.** Targeted neonatal echocardiography in the neonatal intensive care unit: Practice guidelines and recommendations for training. Writing Group of the American Society of Echocardiography (ASE) in collaboration with the European Association of Echocardiography (EAE) and the Association for European Pediatric Cardiologists (AEPIC). *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24(10): 1057–1078. doi: 10.1016/j.echo.2011.07.014. PMID: 21933743.
6. **Singh Y, Roehr CC, Tissot C, Rogerson S, Gupta S, Bohlin K, Breindahl M, El-Khuffash A, de Boode WP.** Education, training, and accreditation of neonatologist performed echocardiography in Europe-framework for practice. European Special Interest Group 'Neonatologist Performed Echocardiography' (NPE). *Pediatr Res* 2018; 84(Suppl 1): 13–17. doi: 10.1038/s41390-018-0078-9. PMID: 30072809; PMCID: PMC6257220.
7. **Singh Y, Tissot C, Fraga MV, Yousef N, Cortes RG, Lopez J, Sanchez-de-Toledo J, Brierley J, Colunga JM, Raffaj D, Da Cruz E, Durand P, Kenderessy P, Lang HJ, Nishisaki A, Kneyber MC, Tissieres P, Conlon TW, De Luca D.** International evidence-based guidelines on point-of-care ultrasound (POCUS) for critically ill neonates and children issued by the POCUS, Working Group of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). *Crit Care* 2020; 24(1): 65. doi: 10.1186/s13054-020-2787-9. PMID: 32093763; PMCID: PMC7041196.
8. **Singh Y, Bhombal S, Katheria A, Tissot C, Fraga MV.** The evolution of cardiac point-of-care ultrasound for the neonatologist. *Eur J Pediatr* 2021; 180(12): 3565–3575. doi: 10.1007/s00431-021-04153-5. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34125292.
9. **Straňák Z, Janota J.** Neonatologie. 2. vyd. Praha: Mladá fronta, 2015: 504–518.

Konflikt zájmu: žádný.

Došlo do redakce: 2. 3. 2022

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jan Širc, PhD
Ústav pro péči o matku a dítě
Podolské nábřeží 157
147 00 Praha 4
e-mail: jan.sirc@upmd.eu

Mateřské mléko v hlavní roli



Miris Analyzátor lidského mléka

Analyzátor Miris nabízí rychlý a jednoduchý způsob měření celkového množství makroživin v mateřském mléce. Poskytuje informace o energii, tuku, sacharidech a bílkovinách během několika minut. Analýzu MM je možné využít pro optimální stanovení individuální výživy pro předčasně narozené děti během prvních náročných týdnů života. Více informací najdete na www.mirissolutions.com/preterm-nutrition

Medela Symphony - odsávačka mateřského mléka

Symphony® nejlepší volba pro zahájení, budování a udržení produkce mléka

Nemocniční odsávačka mateřského mléka Symphony® je ideální pomocník pro podporu tvorby mléka. Tato profesionální výkonná odsávačka s programovou kartou PLUS je vyvinuta na základě výzkumů a je navržena pro:

- podporu matek předčasně i v termínu narozených dětí k úspěšnému zahájení produkce mléka pomocí odsávacího programu INITIATE (iniciace)
- budování a udržení potřebné produkce mléka pomocí odsávacího programu MAINTAIN (budování)

Matka může odsát o

50% více mléka

během prvních **2 týdnů** se
Symphony® iniciační
technologíi.



Farmakoterapie oběhového selhání novorozenců

Širc J., Straňák Z.

Ústav pro péči o matku a dítě, Praha
3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

SOUHRN

Akutní oběhové selhání (AOS) je závažnou a život ohrožující komplikací u novorozenců. Během celého novorozeneckého období se mohou vyskytnout situace, které způsobují AOS. Diagnostika AOS je komplikována velikostí pacientů, omezenými invazivními metodami a intra- i extrakardiálními zkraty. Spektrum farmak, která ovlivňují oběhovou soustavu je poměrně široké. Každý lék ovlivňuje cirkulaci na jiné úrovni a jiným způsobem, proto musí být terapie individualizovaná a efekt na hemodynamiku je třeba pravidelně kontrolovat. Popsaný efekt terapie však často vychází z experimentálních studií nebo ze studií na dospělých pacientech. Tyto výsledky je proto obtížné extrapolovat na novorozence. Recentní studie prokázaly, že dokážeme dobře ovlivnit některé parametry oběhového systému u oběhově kompromitovaných novorozenců, ale bez pozitivního vlivu na dlouhodobý psychomotorický vývoj.

KLÍČOVÁ SLOVA

hypotenze, oběhová podpora, catecholaminy, dopamin, dobutamin, noradrenalin, adrenalin, milrinon, vasopresin, sildenafil, levosimendan, kortikosteroidy

SUMMARY

Treatment of neonatal hemodynamic compromise

Acute circulatory failure (ACF) is a serious and life-threatening complication in a newborn. ACF can occur throughout the whole neonatal life. Diagnosis of ACF is complicated by the size of patients, limited invasive methods and presence of intra and extracardiac shunts. The spectrum of drugs affecting the circulatory system is relatively broad. However, explored effects are often based on experimental studies or studies in adults. Thus, it is difficult to extrapolate these conclusions to neonates. Moreover, each drug affects the circulation at a different level and in a different way. The optimal therapy must therefore be tailored and the effect on hemodynamics must be monitored accordingly. Recently published data revealed that we can sufficiently influence some parameters of the circulatory system in circulatory compromised newborns, but without a positive effect on long-term neurological outcome.

KEYWORDS

hypotension, haemodynamic support, catecholamines, dopamin, dobutamin, norepinephrine, epinephrine, milrinone, vasopressin, sildenafil, levosimendan, corticosteroids

Čes. Slov. Neonat. 2022; 28 (1) 28–34

ÚVOD

Funkcí oběhového systému je zajištění dodávky dostatečného množství živin a kyslíku do všech orgánů za fyziologických i patologických stavů [13]. U novorozence po narození během adaptační fáze probíhají důležité změny oběhového systému – transformace fetální cirkulace na cirkulaci postnatální. S aerací plic klesne plicní vaskulární rezistence, odstraněním nízkorezistentní placenty dojde k vzestupu systémového krevního tlaku a směr průtoku krve na tepenné dučeji a foramen ovale se změní z pravo-levého (cyanotického) na bidirekční a později levo-pravý. Narušení tohoto mechanismu může vést k hypoperfuzi a hypoxii orgánů. Adaptaci a oběhovou stabilitu může podpořit placentární transfuze ve formě pozdního podvazu pupečníku nebo milkingu.

Tomuto tématu se věnuje článek Význam placentární transfuze ve vztahu ke kardiopulmonální stabilizaci novorozence a závažné neonatální morbiditě.

Příčiny srdečního selhání se liší dle gestačního stáří a postnatálního věku. Mezi nejčastější patří sepse, hypoxie, selhání srdce u kritické srdeční vady nebo tepenné dučeje, hypovolemie, myokardiální dysfunkce při extrémní nezralosti, chorioamnionitis, perzistující plicní hypertenze (PPHN), nekrotizující enterokolitida a relativní adrenální insuficience [6]. Vždy je nutné při diagnostice AOS myslet na méně časté příčiny selhání – pneumothorax, srdeční tamponáda, arytmie, hypertrofie myokardu, adverzní efekt umělé plicní ventilace nebo selhání při masivní volumexpanzi.

Definování akutního oběhového selhání (AOS) u novorozenců je obtížné. Obecně je AOS neboli šok defi-

nován nepoměrem mezi dodávkou a spotřebou kyslíku a metabolitů nezbytných k zajištění metabolických nároků tkání, způsobeným nedostatečnou perfuzí. Systémová hypotenze je nejčastěji používaný parametr v diagnostice AOS. Korelace mezi krevním tlakem a systémovou perfuzí je však velmi vágní [14] a systémová hypotenze nemusí být dobrým ukazatelem tkáňové hypoperfuze u nedonošených novorozenců. Výsledný krevní tlak je produktem srdečního výdeje a periferní cévní rezistence. Srdeční výdej závisí na preloadu, afterloadu, srdeční kontraktilitě a frekvenci. Jednotlivé složky srdečního výdeje se ještě navzájem ovlivňují (např. zvýšení kontraktility při stoupajícím preloadu dle Frankova-Starlingova zákona). Krevní tlak by měl být jen jeden z mnoha parametrů při klinickém hodnocení oběhového systému. Dalšími jsou poruchy prokrvení (kožní kapilární návrat, chladná akra), diuréza, srdeční akce (bradykardie nebo tachykardie). Z laboratorních parametrů je to hladina laktátu nebo base excess.

Problematika hypotenze novorozenců je komplikována nejasnou definicí. V praxi a klinických studiích je často definována jako hodnota pod 5. percentil pro dané gestační stáří a postnatální věk. Byla publikována normativní data krevního tlaku dle gestačního stáří a hmotnosti [26, 27, 3, 51]. V klinické praxi je nejčastěji používaným pravidlem definujícím hypotenzi v prvních dnech života střední systémový tlak nižší než gestační stáří v týdnech [7]. Tato definice je jednoduchá, dobře zapamatovatelná, nebyla však dostatečně validována a vede k nadužívání terapie [9]. S gestačním týdnem a stářím od narození krevní tlak stoupá. Hodnota krevního tlaku závisí na způsobu měření. Oscilometricky měřený krevní tlak je závislý na správné volbě manžety a většinou nadhodnocuje, především při nižších hodnotách [8]. V novějších publikacích je korelace s invazivně měřeným tlakem lepší [33]. U novorozenců s AOS je nezbytné invazivní měření krevního tlaku.

Systémová hypotenze je asociována s intrakraniálním krvácením [34] a se zhoršeným psychomotorickým vývojem [28]. Byla také popsána asociace mezi délkou hypotenze a frekvencí intrakraniálního krvácení [53]. V jiných studiích byla popsána asociace mezi terapií hypotenze a poruchou psychomotorického vývoje [2, 10]. Jedná se ovšem o asociaci, kauzalitu mezi samotnou hypotenzí (nebo terapií hypotenze) a krátkodobými nebo dlouhodobými komplikacemi je obtížné prokázat [1].

V diagnostice AOS u novorozenců máme k dispozici i řadu technických možností. Echokardiografie je nezbytným nástrojem k vyloučení kritické srdeční vady, v diagnostice hypovolemie (snížená náplň dolní duté žíly a srdečních oddílů), kontraktility komor, zvýšeného afterloadu (diagnostika PPHN) a srdečního výdeje nebo parciálního srdečního návratu (průtok horní dutou žílou vypovídá lépe o systémové perfuzi než levostranný nebo pravostranný srdeční výdej při přítomnosti tepenné dučeje a foramen ovale). Near-infrared spectroscopy (NIRS) měří oxygenovaný hemoglobin (v arteriální, žilní

i kapilární krvi) a orientačně odpovídá tkáňové perfuzi. Nejčastěji se měří perfuze mozkové tkáně, méně často ledvin nebo svalů. NIRS se standardně používá během kardiologických operací, kde je prokázán jeho benefit na snížení incidence pooperační kognitivní dysfunkce a deliria [35]. Použití NIRS u nezralých novorozenců po narození vede ke snížení hypoxických epizod [20]. Tento rok budou publikovány výsledky randomizované studie zkoumající vliv NIRS monitorace v prvních 72 hodinách u nezralých novorozenců na mortalitu a závažnou morbiditu [16]. Použití dalších metod monitorace oběhového systému (sidestream dark field (SDF) imaging, aEEG, impedanční kardiografie, ale i NIRS) je stále v rámci klinických studií.

Při terapii oběhového selhání je v první řadě nutné postupovat kauzálně – tzn., je-li to možné, vyřešit příčinu AOS před nasazením farmakoterapie nebo souběžně s ní, např. punkce u tenzního pneumothoraxu nebo tamponády, změny ventilačního režimu při adverzi nebo zastavit podávání objemů při selhání v rámci masivní volumexpanze.

Terapie AOS i dávky farmak ve většině případů vycházejí ze studií na dospělých nebo dětských pacientech, publikace o novorozencích jsou většinou založeny na malém počtu pacientů, obtížně porovnatelné a bez prokázaného pozitivního vlivu na dlouhodobý psychomotorický vývoj.

Volumexpanze

Tradičně první volbou v terapii hypotenze bez ohledu na příčinu je podání volumexpanze [48]. Zvýšení preloadu vede ke zvýšení kontraktility a následně srdečního výdeje. Volba volumoterapie dává smysl a je nezbytná při prokázané hypovolemii – po masivním krvácení, abrupci placenty nebo sepsi. Naopak excesivní přívod tekutin zhoršuje mortalitu a morbiditu [4]. Cochrane analýza neprokázala benefit podání volumexpanze u oběhově kompromitovaných novorozenců [36]. Protože je často obtížné vyloučit hypovolemii i při použití echokardiografie, dává smysl podání volumexpanze před nasazením katecholaminů v dávce 10–20 ml/kg na 10–30 min. Další podávání objemů by mělo být přísně indikované. Podání transfuze erytrocytů je první volbou u prokázané anemie, v ostatních situacích je to podání balancovaných krystaloidů, které v porovnání s fyziologickým roztokem nezpůsobují metabolickou acidózu. U sepse, především komplikované koagulopatií, je možné podání čerstvé mražené plazmy.

Dopamin

Dopamin je nejčastěji používaný lék v terapii oběhového selhání. Dopamin je endogenní katecholamin s účinkem na α - a β - a dopaminergní receptory, 25 % podaného dopaminu je konvertováno na noradrenalin, který přispívá k vazokonstrikčnímu efektu. Ze zvířecích modelů a zdravých dospělých pacientů se traduje na dávce závislý efekt terapie, který ale nebyl jednoznačně prokázán u novorozenců. Nízké dávky do 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

způsobují vazodilataci v renálních, splachnických a koronárních cévách stimulací dopaminergních receptorů [43]. Vyšší dávky vedou ke stimulaci α -receptorů, vazokonstrikci a zvýšení systémové vaskulární rezistence [54]. Farmakodynamika dopaminu u nezralých novorozenců je méně jasná. Dávka 6–8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ u některých novorozenců zvyšuje levostranný srdeční výdej (LVO) a mírně střední systémový tlak, stejná dávka u jiných novorozenců výrazně zvyšuje systémový tlak a periferní vazokonstrikci, snižuje srdeční výdej a návrat horní dutou žílou. Výsledkem působení dopaminu může být snížení orgánové perfuze [13, 37]. Obecně ale platí, že se stoupající dávkou převažuje vazopresorický účinek oproti inotropnímu [6]. Důležitý je vliv dopaminu na plicní vaskulární rezistenci, kterou u některých novorozenců zvyšuje více než systémovou. U novorozenců s plicní hypertenzí a systémovou hypotenzí může zvýšit pravo-levý zkrat a prohloubit hypoxemii [30]. Dopamin má také endokrinní účinky. Způsobuje přechodné snížení hladiny thyreoid stimulujícího hormonu, T4, prolaktinu a růstového hormonu [12].

Dobutamin

Dobutamin je syntetický katecholamin vytvořený v 70. letech s účinkem především na β_1 - a β_2 -receptory a s menším vlivem na α_1 -receptory. Zvyšuje srdeční výdej vzhledem ke zvýšení systolického objemu a mírnému chronotropnímu efektu, zároveň zvyšuje návrat horní dutou žílou [37]. Nemá výrazný vliv na systémový krevní tlak a systémovou rezistenci – vazodilatace způsobená β_2 -receptory je vyvážená vazokonstrikcí stimulací α_1 -receptorů. Je první volbou u myokardiální dysfunkce s hypokontraktilitou, u plicní hypertenze s dysfunkcí pravé nebo levé komory nebo jako konkurent milrinonu v terapii postligačního syndromu.

Adrenalin

Endogenní katecholamin produkovaný dřením nadledvin s účinkem na α - a β -receptory. V rámci resuscitace při bradykardii nebo asystolii je jediným doporučovaným katecholaminem. Je typicky používán u novorozenců se systémovou hypotenzí rezistentní na dopamin a dobutamin [48]. Účinky jsou závislé na dávce. V nižších dávkách způsobuje stimulací β -receptorů vazodilataci v systémovém i plicním řečišti, zároveň zvyšuje srdeční frekvenci a srdeční objem. Výsledkem je zvýšení srdečního výdeje. Ve vyšších dávkách převládá vazokonstrikční efekt stimulací α -receptorů. Adrenalin také zvyšuje mozkovou perfuzi zvýšením systémového krevního tlaku [41]. Nežádoucím účinkem adrenalinu je hyperglykemie vzhledem ke zvýšení glykogenolýzy, glukoneogeneze a metabolická acidóza způsobená elevací laktátu. Obojí je výsledkem stimulace β_2 -receptorů [5].

Noradrenalin

Noradrenalin je endogenní katecholamin syntetizovaný na koncích sympatických postgangliových

nervových vláknech a zároveň je důležitý neurotransmiter. Způsobuje silnou stimulaci α - a β_1 -receptorů, slabou stimulaci β_2 -receptorů. Oproti adrenalinu má větší vliv na α -receptory a tedy i výraznější vazokonstrikční účinky [6]. Zároveň snižuje plicní vaskulární rezistenci. Dosud je málo publikací o použití u novorozenců, avšak častější použití v dospělé a pediatrické intenzivní péči a méně nežádoucích účinků oproti adrenalinu vede k jeho častějšímu používání u kriticky nemocných novorozenců. Je vhodnou první volbou spolu s dobutaminem u pacientů s plicní hypertenzí a systémovou hypotenzí nebo u septického šoku.

Vasopresin

Endogenní neuropeptid vylučovaný z neurohypofýzy. V Čechách se používá syntetický analog s prodlouženým účinkem – terlipressin. Kvůli dlouhému poločasů je možné terlipressin podávat intermitentně, kontinuální podávání je však také možné. Stimulace V1-receptorů vede k vazokonstrikci v kůži, svalech, játrech, pankreatu a v povodí art. mesenterica superior. Stimulace V2-receptorů má antidiuretické účinky, dále vazodilatační účinky na plicní, koronární a mozkové cévy (endogenní produkcí oxidu dusnatého). Stimulace centrálních V3-receptorů snižuje srdeční akci, dále zvyšuje hladinu kortizolu a působí synergicky v terapii s katecholaminy [13]. V systémové cirkulaci převládá vliv V1-receptorů a výrazný vazokonstrikční efekt. Místo vasopresinu je v terapii farmakorezistentní systémové hypotenze a plicní hypertenze, teoreticky i u systémové hypotenze s myokardiální dysfunkcí na podkladě hypertrofické kardiomyopatie a obstrukcí výtokových traktů. Popularita analogů vasopresinu u dospělé a dětské populace stoupá, u dospělých pacientů se septickým šokem zlepšuje renální funkce a snižuje mortalitu v porovnání s ostatními katecholaminy, zvyšuje riziko ischemie akrálních částí končetin [19, 23]. Jiná metaanalýza jeho benefity oproti ostatním katecholaminům nepotvrdila [21]. U novorozenců zatím nemáme dostatek kvalitních dat, vasopresin a terlipressin pravděpodobně zvyšují riziko ischemie [31]. Dávkovací schémata se liší. Stathopoulos uvádí nasycovací dávku 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a dále kontinuálně 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hod}$ [47], Oulego-Eroz bolus 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a následně 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hod}$ [38]. Intermitentně se podávají dávky 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ á 6 hod po dobu min. 24 hodin [11].

Milrinon

Jedná se o selektivní inhibitor fosfodiesterázy 3 (PDE3), který zvyšuje kontraktilitu (pozitivní inotropie) a relaxaci myokardu (pozitivní lusitropní efekt). Inhibice PDE3 zvyšuje intracelulární koncentraci cyklického adenosinmonofosfátu a oxidu dusnatého v buňkách hladkého svalstva cév. Výsledkem je vazodilatace především v plicním řečišti, ale mírně i v systémovém řečišti, zvyšuje srdeční výdej a kontraktilitu [22]. Milrinon by neměl

být aplikován při systémové hypotenzii. Biologický poločas milrinonu je u novorozenců 4 hodiny a může být výrazně prodloužen u orgánové dysfunkce, především selhání ledvin, nezralosti a u asfyktických novorozenců [32]. Milrinon je ideálním lékem u myokardiální dysfunkce s hypokontraktilitou a plicní hypertenzí, jeho pozitivní efekt byl prokázán po kardiologických operacích, u novorozenců s brániční hernií a plicní hypertenzí [13]. Preventivní podání u nezralých novorozenců nezabrání případnému nízkému srdečnímu výdeji nebo návratu horní dutou žílou, nevede ani k redukci incidence závažného intrakraniálního krvácení [39]. Milrinon má poměrně úzké dávkovací rozmezí, avšak s nutností podání nasycovací dávky. Poločas, jak již bylo uvedeno, se může lišit u kriticky nemocných novorozenců. Nízká nasycovací dávka proto může způsobit nízkou účinnost léčby, oproti tomu vysoká nasycovací dávka nežádoucí efekt – hypotenzii. I přes tento fakt se dávkovací schémata dle různých autorů výrazně liší. Původní práce australských autorů doporučuje u nezralých novorozenců nasycovací dávku 0,75 µg/kg/min po dobu 3 hodin a dále 0,2 µg/kg/min [39]. Hallik doporučuje v terapii postligačního syndromu nasycovací dávku 0,5 µg/kg/min po dobu 3 hodin a dále udržovací 0,15 µg/kg/min u novorozenců pod 27. gestační týden, 0,2 µg/kg/min u novorozenců nad 27. týden [15]. Taketomo [49] uvádí možnou nasycovací dávku 50 µg/kg na 10 min (5 µg/kg/min po dobu 10 min) a udržovací 0,25–0,75 µg/kg/min, v pooperačním období u novorozenců s kritickou srdeční vadou (jako prevence nízkého srdečního výdeje) udává nasycovací dávku 75 µg/kg na 60 minut (1,25 µg/kg/min po dobu 60 minut) a udržovací 0,75 µg/kg/min.

Sildenafil

Sildenafil je selektivní inhibitor fosfodiesterázy 5, která odbourává cGMP. Výsledkem je snížení plicní vaskulární rezistence. Sildenafil lze použít i jako neuroprotektivum [55]. Dosud byl omezený přístup k intravenózní formě, což komplikovalo podávání kriticky nemocným novorozencům. V dnešní době je i.v. forma lépe dostupná. Největší zkušenosti jsou s použitím sildenafilu u dětí s plicní hypertenzí, především u novorozenců s kongenitální diafragmatickou hernií [29]. Cochrane analýza z roku 2017 uvádí tendenci ke snížení mortality a zlepšení oxygenace u novorozenců s plicní hypertenzí a omezenému přístupu k oxidu dusnatému. V analýze je však jen 166 dětí [25]. Velký potenciál tkví v léčbě chronické plicní hypertenze, především u dětí s bronchopulmonální dysplazií [17].

Levosimendan

Levosimendan je kalciový senzitivizátor. Vazbou na troponin C zvyšuje senzitivitu myofilament k intracelulárnímu kalciumu a tím zlepšuje kontraktilitu. Aktivuje sarkolemální K-senzitivní ATP-kanály hladké svaloviny cév, což má vazodilatační efekt. Po kardiologických operacích u kojenců

je použití levosimendanu srovnatelné s milrinonem [50], nebo dokonce účinnější než milrinon v prevenci nízkého srdečního výdeje [24]. Review u pediatrické populace (většinou po kardiologických operacích, myokardiální selhání, sepse) popisuje zlepšení ventrikulární funkce, oxygenace, pokles laktátu, centrálního žilního tlaku a srdečního indexu, s rizikem systémové hypotenze. Dávka se pohybuje od 0,05 do 0,6 µg/kg/min, v některých publikacích podávali bolus 2,2–24 µg/kg na 10–60 minut [46, 52], výrobce udává nasycovací dávku 6–12 µg/kg v infuzi na více než 10 minut.

Kortikosteroidy

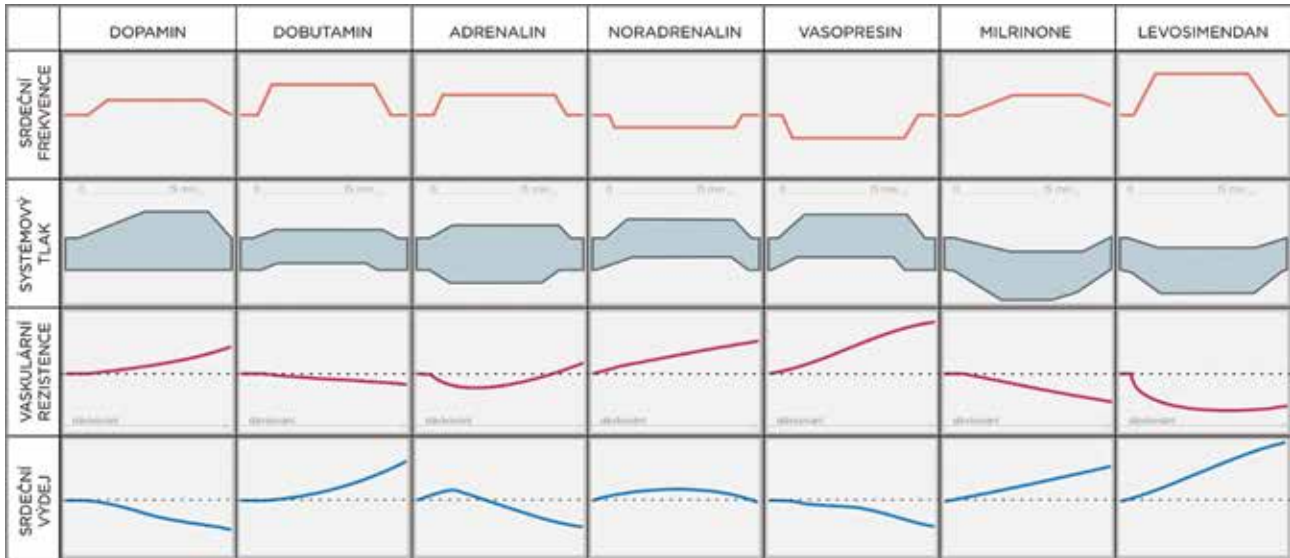
Mechanismus účinku kortikoidů na oběhový systém je komplexní, multifaktoriální, a podílí se na něm jak složka mineralokortikoidní, tak glukokortikoidní. Zvyšuje intracelulární dostupnost kalcia v buňkách hladkého svalstva cév a snižuje produkci vazodilatačně působící inducibilní NO-syntázy a prostacyklinu. Při dlouhodobé terapii katecholaminy dochází ke snížení počtu a denzity adrenergických receptorů. Kortikoidy zvyšují expresi adrenergických a angiotenzinových receptorů a efektivitu katecholaminů [44]. Glukokortikoidy také indukují produkci endogenních katecholaminů, snižují permeabilitu kapilár u septického stavu a tím udržují intravaskulární objem. U zvířecích modelů s PPHN je popsána inhibice fosfodiesterázy 5 a zlepšení oxygenace vysokými dávkami kortikoidů [42]. Nejlépe prostudovaný a nejpoužívanější je hydrokortizon. Je indikován u farmakorezistentní systémové hypotenze a PPHN nereagující na oxid dusnatý. Dávkování při farmakorezistentní hypotenzii, těžkém selhání a PPHN je 4 mg/kg/den ve 4 dávkách [45]. Suspektní relativní adrenální insuficienci se věnuje článek Relativní adrenální insuficience a vazopresor-rezistentní hypotenze u kriticky nemocných novorozenců.

Další farmakoterapie

V terapii méně častých příčin AOS se mohou uplatnit i jiné léky – např. antiarytmika, prostaglandiny v případě kritické srdeční vady nebo PPHN, plicní vazodilatátory u PPHN, β-blokátory u hypertrofie myokardu a další. Tato terapie je však mimo rozsah publikace nebo je uvedena v článcích Perzistující plicní hypertenze u novorozenců a Hypertrofie myokardu u novorozence.

ZÁVĚR

AOS je častá komplikace u rizikových novorozenců s negativním vlivem na psychomotorický vývoj. Diagnostika je z řady důvodů (specifických pro novorozenecký věk) komplikovaná, je třeba monitorovat více klinických parametrů a používat laboratorní i zobrazovací metody. Každý lék má specifické účinky na krevní oběh, proto je důležitá optimální volba terapie a hodnocení efektu léčby.



Graf 1. Systémové účinky léků používaných při oběhovém selhání

Na všech úrovních grafu se jedná o relativní hodnoty, proto nejsou uvedeny jednotky. Účinky na srdeční frekvenci a systémový tlak jsou v závislosti na čase, pro dopamin, dobutamin a adrenalin jsou to účinky při podávání 10 µg/min u dospělých mužů. Vaskulární rezistence a srdeční výdej jsou v závislosti na stoupající dávce [18].

Tab 1. Přehled farmakoterapie oběhového selhání – cílové receptory, dávkování a praktické poznámky [6, 49, 39, 15, 47, 38, 11, 45]

Název	Receptory	Dávkování	Způsob podání
Dopamin	α_1 , β_1 , β_2 , dopaminergní	1–20 µg/kg/min max. 50 µg/kg/min	možné podat do velké periferní žíly, lépe do CŽK chránit před světlem
Dobutamin	α_1 , β_1 , slabě β_2	2–20 µg/kg/min max. 40 µg/kg/min	kont. do CŽK, možné podat do periferní žíly
Adrenalin	α_1 , α_2 , β_1 , β_2	0,05–1 µg/kg/min max. 2,6 µg/kg/min	kont. do CŽK chránit před světlem
Noradrenalin	α_1 , α_2 , β_1	0,05–1 µg/kg/min max. 3,3 µg/kg/min	kont. do CŽK chránit před světlem dop. ředit do 5%G
Milrinon	inhibitor PDE3	50–75 µg/kg na 10–60 min 90–135 µg/kg na 3 hod (ev. 120 µg/kg na 2 hod) dále 0,15–0,75 µg/kg/min	kont. do CŽK
Sildenafil	inhibitor PDE5	p.o. 0,3–3 mg/kg/dávku á 6–12 hod i.v. 0,4 mg i.v. na 3 hod dále 1,6 mg/kg/den	p.o. i.v. kont. do CŽK nebo periferní žíly
Terlipressin	V1 – syst. vazokonstrikce V2 – vazodilatace (splanchnikum, ledviny, plíce)	bolus 20 µg/kg, dále 5 µg/kg/hod bolus 5 µg/kg, dále 10 µg/kg/hod 20 µg/kg á 6 hod	kont. nebo intermitentně do CŽK nebo do periferní žíly chránit před světlem
Levosimendan	kalciový senzitivátor	0,05–0,6 µg/kg/min výrobce udává bolus 6–12 µg/kg na > 10 min	kont. do CŽK nebo do periferní žíly
Hydrokortizon	snížená exprese NO-syntázy a prostacyklinu zvýšená exprese adrenergních a angiotenzinových receptorů	substituční dávky: 1 mg/kg/den ve 2–3 dávkách vazopresorické dávky: 2–4 mg/kg/den ve 3–4 dávkách	intermitentně do CŽK nebo periferní žíly

CŽK – centrální žilní katetr, 5%G – roztok 5% glukózy, PDE3 – fosfodiesteráza 3, PDE5 – fosfodiesteráza 5

LITERATURA

- Barrington K, El-Khuffash A, Dempsey E.** Intervention and outcome for neonatal hypotension. *Clin Perinatol* 2020; 47(3): 563–574. doi: 10.1016/j.clp.2020.05.011. Epub 2020 May 20. PMID: 32713451.
- Batton B, Li L, Newman NS, Das A, Watterberg KL, Yoder BA, Faix RG, Laughon MM, Stoll BJ, Higgins RD, Walsh MC; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health & Human Development Neonatal Research Network.** Early blood pressure, antihypotensive therapy and outcomes at 18–22 months' corrected age in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101(3): F201–206. doi: 10.1136/archdischild-2015-308899. Epub 2015 Nov 13. PMID: 26567120; PMCID: PMC4849123.
- Batton B, Li L, Newman N, et al.** Evolving blood pressure dynamics for extremely preterm infants. *J Perinatol* 2014; 34: 301–305.
- Bell EF, Acarregui MJ.** Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014(12): CD000503. doi: 10.1002/14651858.CD000503.pub3. Epub 2014 Dec 4. PMID: 25473815; PMCID: PMC7038715.
- Corrall RJ, Frier BM, Davidson NM, French EB.** Hormonal and substrate responses during recovery from hypoglycaemia in man during beta 1-selective and non-selective beta-adrenergic blockade. *Eur J Clin Invest* 1981; 11(4): 279–83. doi: 10.1111/j.1365-2362.1981.tb02117.x. PMID: 6795044.
- Dempsey E, Rabe H.** The use of cardiotonic drugs in neonates. *Clin Perinatol* 2019; 46(2): 273–290. doi: 10.1016/j.clp.2019.02.010. Epub 2019 Mar 30. PMID: 31010560.
- Report of a Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine and the Research Unit of the Royal College of Physicians.** Development of audit measures and guidelines for good practice in the management of neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1992; 67(10 Spec No): 1221–1227. doi: 10.1136/adc.67.10_spec_no.1221. PMID: 1444567; PMCID: PMC1590463.
- Diprose GK, Evans DH, Archer LN, Levene MI.** Dinamap fails to detect hypotension in very low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1986; 61(8): 771–773.
- Farrugia R, Rojas H, Rabe H.** Diagnosis and management of hypotension in neonates. *Future Cardiol* 2013; 9(5): 669–79. doi: 10.2217/fca.13.59. PMID: 24020669.
- Faust K, Härtel C, Preuß M, Rabe H, Roll C, Emeis M, Wieg C, Szabo M, Herting E, Göpel W; Neocirculation project and the German Neonatal Network (GNN).** Short-term outcome of very-low-birthweight infants with arterial hypotension in the first 24 h of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100(5): F388–392. doi: 10.1136/archdischild-2014-306483. Epub 2015 Jul 21. PMID: 26199082.
- Filippi L, Gozzini E, Daniotti M, Pagliai F, Catarzi S, Fiorini P.** Rescue treatment with terlipressin in different scenarios of refractory hypotension in newborns and infants. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12(6): e237–241. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181fe304c. PMID: 21057354.
- Filippi L, Pezzati M, Poggi C, Rossi S, Cecchi A, Santoro C.** Dopamine versus dobutamine in very low birthweight infants: Endocrine effects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92(5): F367–371. doi: 10.1136/adc.2006.098566. Epub 2007 Feb 28. PMID: 17329276; PMCID: PMC2675359.
- Giesinger RE, McNamara PJ.** Hemodynamic instability in the critically ill neonate: An approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. *Semin Perinatol* 2016; 40(3): 174–188. doi: 10.1053/j.semperi.2015.12.005. Epub 2016 Jan 14. PMID: 26778235.
- Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR.** Relationship between blood pressure and blood flow in newborn preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93(1): F29–F32.
- Hallik M, Ilmoja ML, Tasa T, Standing JF, Takkis K, Veigue R, Kipper K, Jalas T, Raidmäe M, Uibo K, Starkopf J, Metsvaht T.** Population pharmacokinetics and dosing of milrinone after patent ductus arteriosus ligation in preterm infants. *Pediatr Crit Care Med* 2019; 20(7): 621–629. doi: 10.1097/PCC.0000000000001879. PMID: 30664589.
- Hansen ML, Pellicer A, Gluud C, Dempsey E, Mintzer J, Hyttel-Sørensen S, Heuchan AM, Hagmann C, Ergenekon E, Dimitriou G, Pichler G, Naulaers G, Cheng G, Guimaraes H, Tkaczyk J, Kreuzer KB, Fumagalli M, Claris O, Lemmers P, Fredly S, Szczapa T, Austin T, Jakobsen JC, Greisen G.** Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring versus treatment as usual for extremely preterm infants: A protocol for the SafeBoosC randomised clinical phase III trial. *Trials* 2019; 20(1): 811. doi: 10.1186/s13063-019-3955-6. PMID: 31888764; PMCID: PMC6937938.
- Hansmann G, Sallmon H, Roehr CC, Kourebanas S, Austin ED, Koestenberger M; European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN).** Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2021; 89(3): 446–455. doi: 10.1038/s41390-020-0993-4. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32521539; PMCID: PMC7979539.
- <https://derangedphysiology.com/cicm-primary-exam/required-reading/cardiovascular-system>
- Huang L, Zhang S, Chang W, Xia F, Liu S, Yang Y, Qiu H.** Terlipressin for the treatment of septic shock in adults: A systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol* 2020; 20(1): 58. doi: 10.1186/s12871-020-00965-4. PMID: 32138657; PMCID: PMC7057452.
- Hyttel-Sorensen S, Pellicer A, Alderliesten T, Austin T, van Bel F, Benders M, Claris O, Dempsey E, Franz AR, Fumagalli M, Gluud C, Grevstad B, Hagmann C, Lemmers P, van Oeveren W, Pichler G, Plomgaard AM, Riera J, Sanchez L, Winkel P, Wolf M, Greisen G.** Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: Phase II randomised clinical trial. *BMJ* 2015; 350: g7635. doi: 10.1136/bmj.g7635. PMID: 25569128; PMCID: PMC4283997.
- Cheng L, Yan J, Han S, Chen Q, Chen M, Jiang H, Lu J.** Comparative efficacy of vasoactive medications in patients with septic shock: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2019; 23(1): 168. doi: 10.1186/s13054-019-2427-4. PMID: 31088524; PMCID: PMC6518735.
- James AT, Corcoran JD, McNamara PJ, Franklin O, El-Khuffash AF.** The effect of milrinone on right and left ventricular function when used as a rescue therapy for term infants with pulmonary hypertension. *Cardiol Young* 2016; 26(1): 90–99. doi: 10.1017/S1047951114002698. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25599873.
- Jiang L, Sheng Y, Feng X, Wu J.** The effects and safety of vasopressin receptor agonists in patients with septic shock: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Crit Care* 2019; 23(1): 91. doi: 10.1186/s13054-019-2362-4. PMID: 30871607; PMCID: PMC6419432.
- Jothinath K, Balakrishnan S, Raju V, Menon S, Osborn J.** Clinical efficacy of levosimendan vs milrinone in preventing low cardiac output syndrome following pediatric cardiac surgery. *Ann Card Anaesth* 2021; 24(2): 217–223. doi: 10.4103/aca.ACA_160_19. PMID: 33884979; PMCID: PMC8253017.
- Kelly LE, Ohlsson A, Shah PS.** Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8(8): CD005494. doi: 10.1002/14651858.CD005494.pub4. PMID: 28777888; PMCID: PMC6483280.
- Kent A, Kecskes A, Shadbolt B, Falk M.** Normative blood pressure data in the early neonatal period. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1335–1341.
- Kent A, Meskill S, Falk M, Shadbolt B.** Normative blood pressure data in non-ventilated premature neonates from 28–36 weeks gestation. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 141–146.
- Kuint J, Barak M, Morag I, Maayan-Metzger A.** Early treated hypotension and outcome in very low birth weight infants. *Neonatology* 2009; 95(4): 311–6. doi: 10.1159/000180113. Epub 2008 Dec 4. PMID: 19052477.
- Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL.** Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. *Semin Perinatol* 2016; 40(3): 160–73. doi: 10.1053/j.semperi.2015.12.004. Epub 2016 Jan 14. PMID: 26778236; PMCID: PMC4808469.
- Liet JM, Boscher C, Gras-Leguen C, Gournay V, Debillon T, Rozé JC.** Dopamine effects on pulmonary artery pressure in hypotensive preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 2002; 140(3): 373–375. doi: 10.1067/mpd.2002.123100. PMID: 11953739.
- Masarwa R, Paret G, Perlman A, Reif S, Raccah BH, Matok I.** Role of vasopressin and terlipressin in refractory shock compared

- to conventional therapy in the neonatal and pediatric population: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Crit Care* 2017; 21(1): 1. doi: 10.1186/s13054-016-1589-6. PMID: 28057037; PMCID: PMC5217634.
32. **McNamara PJ, Shivananda SP, Sahni M, Freeman D, Taddio A.** Pharmacology of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to inhaled nitric oxide. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14(1): 74–84. doi: 10.1097/PCC.0b013e31824ea2cd. PMID: 23132395.
 33. **Meyer S, Sander J, Gräber S, Gottschling S, Gortner L.** Agreement of invasive versus non-invasive blood pressure in preterm neonates is not dependent on birth weight or gestational age. *J Paediatr Child Health* 2010; 46(5): 249–254.
 34. **Miall-Allen VM, de Vries LS, Whitelaw AG.** Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. *Arch Dis Child* 1987; 62(10): 1068–1069. doi: 10.1136/adc.62.10.1068. PMID: 3314723; PMCID: PMC1778679.
 35. **Ortega-Loubon C, Herrera-Gómez F, Bernuy-Guevara C, Jorge-Monjas P, Ochoa-Sangrador C, Bustamante-Munguira J, Tamayo E, Álvarez FJ.** Near-infrared spectroscopy monitoring in cardiac and non-cardiac surgery: Pairwise and network meta-analyses. *J Clin Med* 2019; 8(12): 2208. doi: 10.3390/jcm8122208. PMID: 31847312; PMCID: PMC6947303.
 36. **Osborn DA, Evans N.** Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2004(2): CD002055. doi: 10.1002/14651858.CD002055.pub2. PMID: 15106166; PMCID: PMC7025803.
 37. **Osborn D, Evans N, Kluckow M.** Randomized trial of dobutamine versus dopamine in preterm infants with low systemic blood flow. *J Pediatr* 2002; 140(2): 183–191. doi: 10.1067/mpd.2002.120834. PMID: 11865269.
 38. **Oulego-Eroz I, Terroba-Seara S, Castanon-Lopez L, Rodriguez-Nunez A.** Rescue treatment with terlipressin for persistent pulmonary hypertension and refractory shock in a preterm infant. *Indian Pediatr* 2020; 57(9): 864–865. doi: 10.1007/s13312-020-1972-x. PMID: 32999121; PMCID: PMC7498553.
 39. **Paradisis M, Evans N, Kluckow M, Osborn D.** Randomized trial of milrinone versus placebo for prevention of low systemic blood flow in very preterm infants. *J Pediatr* 2009; 154(2): 189–95. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.07.059. Epub 2008 Sep 25. PMID: 18822428.
 40. **Paradisis M, Jiang X, McLachlan AJ, Evans N, Kluckow M, Osborn D.** Population pharmacokinetics and dosing regimen design of milrinone in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92(3): F204–209. doi: 10.1136/adc.2005.092817. Epub 2006 May 11. PMID: 16690639; PMCID: PMC2675339.
 41. **Pellicer A, Valverde E, Elorza MD, Madero R, Gayá F, Quero J, Cabañas F.** Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial. *Pediatrics* 2005; 115(6): 1501–1512. doi: 10.1542/peds.2004-1396. PMID: 15930210.
 42. **Perez M, Lakshminrusimha S, Wedgwood S, Czech L, Gugino SF, Russell JA, Farrow KN, Steinhorn RH.** Hydrocortisone normalizes oxygenation and cGMP regulation in lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 302(6): L595–603. doi: 10.1152/ajplung.00145.2011. Epub 2011 Dec 23. PMID: 22198909; PMCID: PMC3311533.
 43. **Seri I, Rudas G, Bors Z, Kanyicska B, Tulassay T.** Effects of low-dose dopamine infusion on cardiovascular and renal functions, cerebral blood flow, and plasma catecholamine levels in sick preterm neonates. *Pediatr Res* 1993; 34(6): 742–749. doi: 10.1203/00006450-199312000-00009. PMID: 8108186.
 44. **Seri I, Tan R, Evans J.** Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. *Pediatrics* 2001; 107(5): 1070–1074. doi: 10.1542/peds.107.5.1070. PMID: 11331688.
 45. **Siefkes HM, Lakshminrusimha S.** Management of systemic hypotension in term infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: an illustrated review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021; 106(4): 446–455. doi: 10.1136/archdischild-2020-319705. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33478959; PMCID: PMC8217132.
 46. **Silvetti S, Silvani P, Azzolini ML, Dossi R, Landoni G, Zangrillo A.** A systematic review on levosimendan in paediatric patients. *Curr Vasc Pharmacol* 2015; 13(1): 128–133. doi: 10.2174/1570161112666141127163536. PMID: 25440597.
 47. **Stathopoulos L, Nicaise C, Michel F, Thomachot L, Merrot T, Lagier P, Martin C.** Terlipressin as rescue therapy for refractory pulmonary hypertension in a neonate with a congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2011; 46(2): e19–21. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2010.10.006. PMID: 21292065.
 48. **Stranak Z, Semberova J, Barrington K, O'Donnell C, Marlow N, Naulaers G, Dempsey E; HIP consortium.** International survey on diagnosis and management of hypotension in extremely preterm babies. *Eur J Pediatr* 2014; 173(6): 793–798. doi: 10.1007/s00431-013-2251-9. Epub 2014 Jan 4. PMID: 24390060; PMCID: PMC4032643.
 49. **Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM.** Pediatric and neonatal handbook: A universal resource for clinicians treating pediatric and neonatal patients, 23rd Ed. Lexi-Comp Inc 2016.
 50. **Thorlacius EM, Wähländer H, Ojala T, Ylänen K, Keski-Nisula J, Synnergren M, Romlin BS, Ricksten SE, Castellheim A.** Levosimendan vs. milrinone for inotropic support in pediatric cardiac surgery: Results from a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2020; 34(8): 2072–2080. doi: 10.1053/j.jvca.2020.02.027. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32201198.
 51. **Vesoulis Z, El Ters N, Wallendorf M, Mathur A.** Empirical estimation of the normative blood pressure in infants < 28 weeks gestation using a massive data approach. *J Perinatol* 2016; 36: 291–295.
 52. **Wang A, Cui C, Fan Y, Zi J, Zhang J, Wang G, Wang F, Wang J, Tan Q.** Prophylactic use of levosimendan in pediatric patients undergoing cardiac surgery: A prospective randomized controlled trial. *Crit Care* 2019; 23(1): 428. doi: 10.1186/s13054-019-2704-2. PMID: 31888711; PMCID: PMC6937718.
 53. **Watkins AM, West CR, Cooke RW.** Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants. *Early Hum Dev* 1989; 19(2): 103–110. doi: 10.1016/0378-3782(89)90120-5. PMID: 2737101.
 54. **Zhang J, Penny DJ, Kim NS, Yu VY, Smolich JJ.** Mechanisms of blood pressure increase induced by dopamine in hypotensive preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81(2): F99–F104. doi: 10.1136/fn.81.2.f99. PMID: 10448176; PMCID: PMC1720986.
 55. **Zinni M, Pansiot J, Léger PL, El Kamouh M, Baud O.** Sildenafil-mediated neuroprotection from adult to neonatal brain injury: Evidence, mechanisms, and future translation. *Cells* 2021; 10(10): 2766. doi: 10.3390/cells10102766. PMID: 34685745; PMCID: PMC8534574.

Konflikt zájmu: žádný.

Došlo do redakce: 5. 3. 2022

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jan Šírc, PhD

Ústav pro péči o matku a dítě

Podolské nábřeží 157

147 00 Praha 4

e-mail: jan.sirc@upmd.eu

Nestlé
PreBEBA®



Pro zajištění zdravého růstu předčasně narozených dětí a dětí s nízkou porodní hmotností

BEBA FM 85

Určena k fortifikaci mateřského mléka na pokrytí nutričních potřeb předčasně narozených dětí.

PreBEBA 1 DISCHARGE

Určena na podporu rychlého růstu dětí s velmi nízkou porodní hmotností a předčasně narozených dětí s hmotností do 1800 g.

PreBEBA 2 DISCHARGE

PreBEBA DISCHARGE

Určena na udržení váhových přírůstků u dětí s nízkou porodní hmotností a předčasně narozených dětí s hmotností od 1800 do 4000 g.

Materiál je určený pouze pro odbornou veřejnost.

Důležité upozornění: Kojení je nejlepší způsob výživy kojenců, proto mu dáváme přednost před výrobky náhradní kojenecké výživy. Způsob použití a další informace najdete na etiketách přípravku a www.nestlebabyandme.cz.

Relativní adrenální insuficience a vazopresor-rezistentní hypotenze u kriticky nemocných novorozenců

Berka I.^{1,2}, Kučera J.¹

¹Ústav pro péči o matku dítě, Praha

²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

SOUHRN

Kriticky nemocní, oběhově nestabilní novorozenci na jednotkách intenzivní péče až ve třetině případů nereagují adekvátně na volumexpanzi nebo oběhovou podporu katecholaminy. Výskyt této refrakterní hypotenze nebo vazopresor-rezistentní hypotenze (VRH) stoupá s mírou nezralosti a může mít zásadní dopad na mortalitu a morbiditu nejen těžce nezralých pacientů. Za její hlavní příčinu je v současnosti považována adrenální insuficience, především ve smyslu relativní adrenální insuficience (RAI), kdy je množství produkce kortizolu v nadledvinách nedostatečné vzhledem k tíži onemocnění.

Tento přehledový článek shrnuje jak základy fyziologie hypothalamo-pituitárně-adrenální osy v embryonálním a fetálním období a elementární aspekty patofyziologie RAI a VRH u kriticky nemocných a těžce nezralých novorozenců, tak diagnostické a terapeutické možnosti, včetně nežádoucích účinků, s ohledem na dlouhodobou prognózu exponovaných.

KLÍČOVÁ SLOVA

relativní adrenální insuficience, vazopresor-rezistentní hypotenze, kriticky nemocný novorozenec, kortizol

SUMMARY

Relative adrenal insufficiency and vasopressor-resistant hypotension in critically ill newborns

A significant proportion of critically ill neonates with hypotension in intensive care units do not respond to volume administration or vasopressors/inotropic circulatory support. The incidence of this refractory hypotension, or vasopressor-resistant hypotension (VRH), is inversely proportional to gestational age. VRH can have a major impact on the mortality and morbidity of these patients. Adrenal insufficiency is currently considered to be its main cause. Particularly relative adrenal insufficiency (RAI) occurs when the amount of cortisol production in the adrenal glands is insufficient for to the severity of illness.

This review article summarizes the basics of hypothalamic-pituitary-adrenal axis physiology in the embryonic and fetal period and the fundamental aspects of RAI and VRH pathophysiology in critically ill and very preterm neonates. Diagnostic and therapeutic options, including side effects with regard to the long-term prognosis of exposed patients, are also discussed.

KEYWORDS

relative adrenal insufficiency, vasopressor-resistant hypotension, critically ill neonate, cortisol

Čes. Slov. Neonat. 2022; 28 (1) 36–41

ÚVOD

Aktivace hypothalamo-pituitárně-adrenální (HPA) osy a produkce kortizolu v zona fasciculata kůry nadledvin jsou základem adaptační fáze odpovědi organismu na stres. Kortizol má širokou paletu účinků, především ve smyslu udržování glykemické a minerální homeostázy v séru, zachování integrity kapilárního řečiště a jeho přiměřené vaskulární permeability [1]. Působí imunomodulačně a snižuje intenzitu systémové zánětové odpovědi [2]. Nedostatečná produkce je označována jako adrenální insuficience. V případě produkce nedostatečné, vzhledem k tíži onemocnění nebo stresu, hovoříme o relativní, případně funkční adrenální insuficienci

(RAI) [1]. Vazba mezi limitovanou adrenální odpovědí na stres u kriticky nemocných pacientů a jejich zvýšenou mortalitou je popisována od 80. let minulého století [3]. RAI tak představuje potenciálně život ohrožující komplikaci. U novorozenců jsou k dispozici přesvědčivá data o adrenální insuficienci v kontextu těžké nezralosti, sepse nebo obecně celkové nestability základních životních funkcí [4, 5, 6].

Hlavním uváděným příznakem RAI je oběhová nestabilita s hypotenzí a rozvojem šokového stavu bez adekvátní odpovědi na volumexpanzi nebo oběhovou podporu vazopresory, způsobená periferní vazodilatací [7]. Vazopresor-rezistentní hypotenze (VRH), či refrakterní hypotenze, může být ovšem zapříčiněna i těžkou myokardiální dysfunkcí. RAI je tak v sou-

časnosti chápána spíše jako možný zdroj VRH a obě komplikace se překrývají pouze částečně, bez nutné asociace [8].

Incidence hypotenze u novorozenců hospitalizovaných na jednotce intenzivní péče (JIP) je 20–50 % [9]. Přibližně 15–30 % nereaguje na podání oběhové podpory vazopresory/inotropy s inverzní korelací ke gestačnímu stáří [10, 11]. VRH tak postihuje 3–15 % novorozenců na JIP. Incidence RAI je nejasná vzhledem k absenci konsenzuálních diagnostických kritérií. Uváděno je široké rozmezí 3–56 % kriticky nemocných novorozenců [1].

Cílem tohoto přehledového článku je shrnutí patofyziologie, současných diagnostických možností, klinických příznaků a případné terapie RAI u kriticky nemocných novorozenců s ohledem na jejich dlouhodobou prognózu.

SOUHRN FYZIOLOGIE HPA OSY V EMBRYONÁLNÍM A FETÁLNÍM OBDOBÍ

HPA osa je aktivována produkcí kortikotropin uvolňujícího faktoru (CRF) v nucleus paraventricularis hypothalamu a jeho uvolněním do kapilár hypothalamo-hypofyzárního portálního systému. V pars distalis předního laloku hypofýzy stimuluje CRF tvorbu adrenokortikotropního hormonu (ACTH). Tato stimulace je u plodu detekovatelná ve 14.–20. týdnu těhotenství, ACTH je ve fetálním séru přítomen od 16. týdne. Do 20. týdne gestace je tak završeno funkční etablování HPA osy [1, 12]. Mezodermální buňky budoucí kůry nadledvin migrují do oblasti horního pólu mesonephros ve 4.–5. týdnu, od 7. týdne jsou v séru přítomny některé adrenální steroidogenní enzymy (např. 21-hydroxyláza, aldosteron-syntáza). Kůra fetálních nadledvin se skládá z robustní primitivní, přechodné a úzké definitivní zóny. Zona glomerulosa a zona fasciculata kůry nadledvin jsou plně diferencovány ve věku 3 let po narození, zona reticularis mezi 4. a 15. rokem. Kortizol je v průběhu fetálního vývoje produkován v primitivní a přechodné zóně, tvorba v definitivní zóně začíná na konci třetího trimestru [12]. Do konce 23. týdne fetální kůra nadledvin nedisponuje 3-beta-hydroxysteroidní dehydrogenázou (3-beta-HSD), která katalyzuje přeměnu pregnenolonu na progesteron. Z tohoto důvodu plod k tvorbě kortizolu používá progesteron produkován placentou až do konce 30. týdne těhotenství. V průběhu těhotenství je navíc funkce HPA osy inhibována mateřským kortizolem volně procházejícím placentou. Tato suprese je od 32. týdne postupně snižována dvěma mechanismy. Prvním je zvyšující se aktivita 11-beta-HSD2 v placentě, která vede k inaktivaci maternálního kortizolu přeměnou na kortizon, druhým je zvyšující se produkce CRF placentou na konci třetího trimestru [1, 12].

ZÁKLADNÍ ASPEKTY PATOFYZIOLOGIE RAI A VRH U KRITICKY NEMOCNÝCH NOVOROZENCŮ

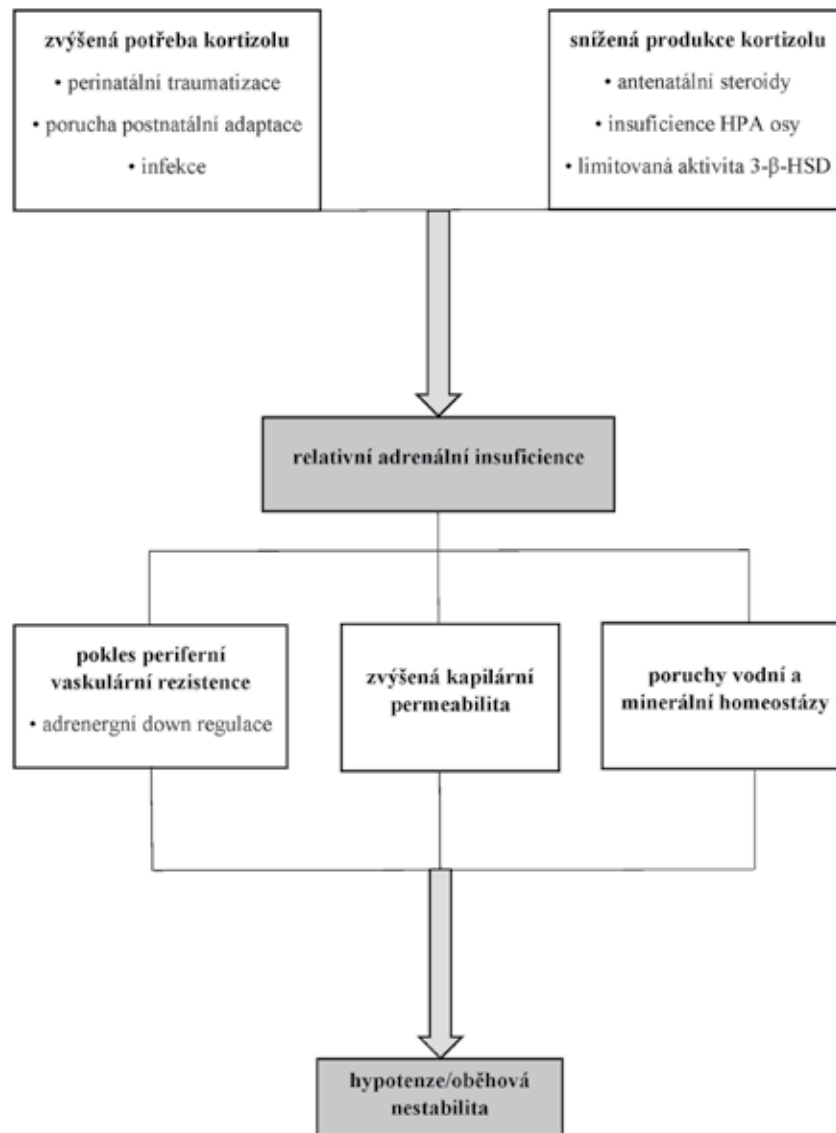
Při absenci stresu je více než 90 % kortizolu v séru vázáno na plazmatické bílkoviny a jeho produkce je inhibována negativní zpětnou vazbou snižující hladiny CRF a ACTH. V případě kritického onemocnění (např. infekce, trauma, chirurgický výkon) dochází u dospělých, vzhledem ke stimulaci produkce CRF především prozánětlivými cytokiny a snížení zpětnovazebné inhibice, až k šestinasobnému nárůstu produkce kortizolu. Zároveň dochází k poklesu sérové hladiny albuminu a globulinů vázajících kortizol a ke zvýšení jeho volné frakce [13]. Pokud je odpověď HPA osy insuficientní, dochází k down regulaci kardiovaskulárních adrenergních receptorů a systému renin-angiotenzin. K výsledné vazodilataci přispívá i up regulace inducibilní NO-syntázy, aktivace ATP-senzitivních draslíkových kanálů a některé prozánětlivé cytokiny (interleukin IL-1, IL-2, IL-6, interferon γ). Patofyziologie RAI u dospělých pacientů byla takto popsána extenzivně [13]. Několik studií popisuje RAI téměř identicky u kriticky nemocných novorozenců, často v prvních dvou týdnech po narození [14, 15]. Obecné mechanismy rozvoje zahrnují adrenální hypoperfuzi při hypotenzii, snížení vazby ACTH na adrenální receptory vlivem cytokinů (např. TNF α) nebo absenci adrenálních rezerv při zvýšení metabolických nároků [8, 16].

Donošení nebo mírně nezralí (\geq 34. týden gestace) kriticky nemocní novorozenci s VRH mají, na rozdíl od novorozenců s adekvátní odpovědí na volumexpanzi a oběhovou podporu, zvýšené sérové hladiny pregnenolonu, 17-hydroxy-pregnenolonu a dehydroepiandrosteronu (DHEA). V sérových hladinách kortizolu a kortizonu se významně neliší. DHEA inhibuje expresi 11-beta-HSD1, který řídí přeměnu kortizonu zpět na kortizol. Akumulace substrátů pro 3-beta-HSD naznačuje, že právě limitovaná aktivita tohoto enzymu u novorozenců může významně přispívat k rozvoji RAI a následně VRH [17]. Dalším navrženým mechanismem rozvoje RAI u této skupiny pacientů v období prvních pěti dnů po narození je insuficience HPA osy. Tuto hypotézu podporuje detekce nízkých sérových hladin kortizolu a ACTH u kriticky nemocných a zároveň adekvátní reakce na podání nízké dávky exogenního ACTH [18]. Mechanismus rozvoje RAI je tudíž komplexní ve smyslu působení různých faktorů (obr. 1).

U středně a především těžce nezralých (\leq 28. týden) novorozenců je nejen předpoklad suprese HPA osy mateřským kortizolem a absencí stimulace CRF z placenty, ale i zásadně snížené aktivity 3-beta-HSD [8].

DIAGNOSTIKA A KLINICKÝ OBRAZ RAI

Diagnostika adrenální insuficience, případně RAI, je u dospělých a pediatrických pacientů založena na



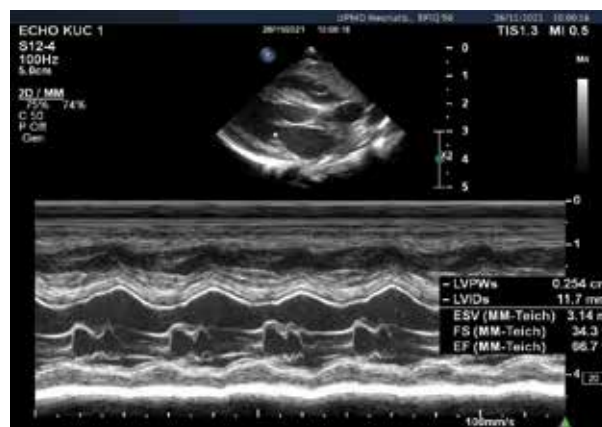
Obr. 1. Mechanismus rozvoje relativní adrenální insuficience a vazopresor-rezistentní hypotenze

stanovení sérové hladiny kortizolu při klinickém podezření/kritickém onemocnění, nebo na stimulačních testech HPA osy pomocí analogů CRF a ACTH. Mezní hodnota sérové hladiny kortizolu je 500 nmol/l, mezní hodnota stimulované hladiny kortizolu po podání především ACTH v dávce 1 µg/kg je 250 nmol/l. Stimulační test může být indikován při rozmezí hladin 500 až 1000 nmol/l [8, 19]. Podobné diagnostické hodnoty byly navrženy pro kriticky nemocné zralé a mírně nezralé novorozence [18]. U těžce nezralých novorozenců (< 30. týden gestace) byla dokumentována nízká bazální hladina kortizolu 4. den po narození (277 nmol/l, SD 144) a neadekvátní odpověď na stimulaci ACTH (215 nmol/l 30 minut po podání) při nutnosti umělé plicní ventilace [20]. Nízké hladiny kortizolu jsou u nezralých novorozenců v prvních 2 týdnech po narození

asociovány s hypotenzí, vysokými dávkami vazopresorů/inotropů, perzistencí ductus arteriosus a rozvojem bronchopulmonální dysplazie [20, 21, 22]. Uváděná mezní hodnota sérové hladiny kortizolu u nezralých novorozenců je 138 nmol/l [19]. Hlavním diagnostickým problémem, použití hodnot sérového a stimulovaného kortizolu, jsou nálezy velmi nízkých hladin u klinicky naprosto stabilních novorozenců a nálezy „normálních“ hodnot u kriticky nemocných. Konkrétní měřená hodnota může být ovlivněna zralostí novorozence, dobou odběru, mírou stresové zátěže nebo podáním antenatálních steroidů [19, 23]. Variabilita sérového a stimulovaného kortizolu u nezralých dětí v prvních 2 týdnech po narození je velmi vysoká, tudíž, na základě dostupných dat, v současnosti neexistuje konsenzuální referenční rozmezí normy [23,



Obr. 2. Sonografické zobrazení levé ledviny a nadledviny (šipka) u nezralého novorozence (26. týden), nález je bez patologie



Obr. 3. Normální funkce myokardu vyjádřená frakčním zkrácením levé komory (FS > 25 %)

24]. Důsledkem nemožnosti interpretace výsledků laboratorní diagnostiky je velmi různorodá klinická praxe. Na některých pracovištích je léčba indikována podle sérových, případně stimulovaných hladin kortizolu, zatímco na jiných se laboratorní diagnostika nepoužívá [23]. Opakovaně uváděnou diagnostickou možností by mohlo být, na základě dat ze zvířecího modelu RAI (pavián), měření volného kortizolu v moči [19, 25]. Sonografické zobrazení nadledvin je obvykle bez patologického nálezu (obr. 2) a v diagnostice RAI se nepoužívá.

Klinická symptomatologie RAI zahrnuje především oběhovou nestabilitu s rozvojem hypotenze, jejíž příčinou je nízká periferní vaskulární rezistence. Nemusí být vždy vazopresor-rezistentní. Iniciální odpověď na zahájení oběhové podpory může být u některých pacientů adekvátní, avšak k normotenzii jsou nutné vysoké dávky katecholaminů. Například u dopaminu je to dávka $\geq 15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{minutu}$ [26]. Myokardiální funkce vyjádřená např. frakčním zkrácením je obvykle normální (obr. 3), v případě progresu šokového stavu může však být i snižena [19]. Mezi další symptomy patří hyponatremie, hypoglykemie, hyperkalemie, metabolická acidóza a intolerance stravy [19, 23]. Metabolické abnormality a poruchy vnitřního prostředí při RAI mohou být u kriticky nemocných v podmínkách intenzivní péče méně vyjádřeny [19].

TERAPIE

Data o terapii RAI vycházejí buď z léčby oběhového selhání u kriticky nemocných novorozenců, nebo z profylaxe u těžce nezralých. Podání dexametazonu i hydrokortizonu prokazatelně zvyšuje krevní tlak při VRH přibližně 2 hodiny po podání [26, 27]. Expozice dexametazonu v prvním týdnu po narození je ovšem silně asociována s narušením dlouhodobého

neurologického vývoje [28]. Příčinou je pravděpodobně glukokortikoidní efekt a absence působení mineralokortikoidního, což vede k apoptóze nervových buněk [29]. Hydrokortizon je tak v současnosti lékem volby, nicméně dávkovací rozmezí použité ve studiích zaměřených na VRH je velmi široké. Stanovení optimálního dávkovacího režimu navíc komplikuje identická struktura hydrokortizonu a kortizolu společně s velmi limitovanými informacemi o farmakokinetice hydrokortizonu u novorozenců různého gestačního stáří [8, 19]. Biologický poločas nevázaného hydrokortizonu u nezralých novorozenců (62 pacientů, medián 28. týden) byl stanoven na 2,9 hodin a po dosažení 35. týdne postmenstruačního stáří klesá [30]. Současná doporučení tak navrhuji minimální možnou efektivní iniciační dávku $1 \text{ mg}/\text{kg}$ s udržovací dávkou $0,5 \text{ mg}/\text{kg}$ podávanou v rozmezí 8–12 hodin u nezralých a 6 až 8 hodin u donošených novorozenců [8, 31]. Pokračování v terapii je indikováno pouze v případě klinické odpovědi ve smyslu zvýšení krevního tlaku v časovém horizontu 2–4 hodiny a možnosti snižovat dávku oběhové podpory vazopresory/inotropy za 6–12 hodin [8, 26, 27, 31].

I délka terapie hydrokortizonem je zdrojem kontroverze a shoda panuje pouze na doporučení, aby byla nejkratší možná. Není jasné, zda zahájit vysazování v situaci, kdy je možné snižovat dávky oběhové podpory, nebo až po úplné oběhové stabilizaci. Vysazování by mělo být, je-li to možné, postupné (vzhledem k exogenní supresi HPA osy). U donošených novorozenců by doba podávání obvykle neměla přesáhnout 7 dnů, u nedonošených 14 [19, 31].

V protokolech čtyř randomizovaných, placebem kontrolovaných studií profylaxe RAI hydrokortizonem u těžce nezralých novorozenců trvalo podání 10 až 15 dnů. Ve třech z nich byla dávka $1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{den}$ po dobu 7–12 dnů následovaná dávkou $0,5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{den}$ 3 dny před vysazením [32, 33, 34, 35].

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY TERAPIE RAI A PROGNÓZA LÉČENÝCH PACIENTŮ

Mezi relativně časté krátkodobé nežádoucí účinky terapie hydrokortizonem, které mohou vést i k nutnosti vysazení, se řadí hyperglykemie a hypertenze. Obě komplikace jsou u těžce nezralých novorozenců problematické s ohledem na vysoké riziko peri-/intraventriculární hemoragie [8]. Pozdní sepse a krvácení do gastrointestinálního traktu také postihují především léčené těžce nezralé [36]. Asociace mezi současným podáním kortikosteroidu a inhibitoru cyklooxygenázy v prvním týdnu po narození s rozvojem spontánní intestinální perforace (SIP) je velmi silná [32, 37]. Vzácně může dojít k rozvoji hypertrofie myokardu [8].

Dlouhodobé následky u zralých a nezralých novorozenců léčených hydrokortizonem pro VRH jsou v současnosti neznámé [8]. U těžce nezralých pacientů léčených profylaktickým podáním hydrokortizonu v nízké dávce nebyla zjištěna vyšší incidence dětské mozkové obrny, jejich neurokognitivní vývoj v 18. až 22. měsíci byl srovnatelný, nebo v některých aspektech i lepší než v kontrolní skupině [38, 39]. Léčení pacienti měli vyšší míru přežití bez bronchopulmonální dysplazie a přežití do propuštění, méně často u nich byl indikován farmakologický uzávěr perzistující tepenné dučeje. I přes zvýšené riziko pozdní sepse a SIP je časná profylaxe RAI v nízké dávce hodnocena u těžce nezralých jako přínosná [40]. Oproti tomu dávky přesahující 2 mg/kg/den jsou asociovány se zvýšenou mortalitou u novorozenců porozených ve 30. a nižším týdnu gestace [41].

ZÁVĚR

V současné době je již k dispozici dostatek dat o RAI a VRH u kriticky nemocných a těžce nezralých novorozenců na jednotkách intenzivní péče. Přestože neexistují jednotná klinická nebo laboratorní kritéria k zahájení podání hydrokortizonu, jeho použití v praxi narůstá, hlavně kvůli zjevnému klinickému efektu na oběhovou stabilizaci [36, 42]. Obecně lze o zařazení hydrokortizonu do terapeutického protokolu hypotenze a oběhové nestability uvažovat se zvyšujícím se stupněm nezralosti a zhoršujícím se klinickým stavem. Vzhledem k řadě krátkodobých i dlouhodobých nežádoucích účinků je racionální použití minimální účinné dávky, volba délky terapie podle stupně nezralosti a klinické odpovědi i důsledný monitoring léčených pacientů.

LITERATURA

1. **Fernandez EF, Watterberg KL.** Relative adrenal insufficiency in the preterm and term infant. *J Perinatol* 2009; 29(Suppl 2): S44–S49. doi:10.1038/jp.2009.24

2. **Chrousos GP.** The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332: 1351–1362.
3. **de Jong FH, Mallios C, Jansen C, Scheck PA, Lamberts SW.** Etomidate suppresses adrenocortical function by inhibition of 11 beta-hydroxylation. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59(6): 1143–1147. doi:10.1210/jcem-59-6-1143
4. **Scott SM, Watterberg KL.** Effect of gestational age, postnatal age, and illness on plasma cortisol concentrations in premature infants. *Pediatr Res* 1995; 37(1): 112–116. doi:10.1203/00006450-199501000-00021
5. **Soliman AT, Taman KH, Rizk MM, Nasr IS, Alrimawy H, Hamido MS.** Circulating adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol concentrations in normal, appropriate-for-gestational-age newborns versus those with sepsis and respiratory distress: Cortisol response to low-dose and standard-dose ACTH tests. *Metabolism* 2004; 53(2): 209–214. doi:10.1016/j.metabol.2003.09.005
6. **Fernandez E, Schrader R, Watterberg K.** Prevalence of low cortisol values in term and near-term infants with vasopressor-resistant hypotension. *J Perinatol* 2005; 25(2): 114–118. doi:10.1038/sj.jp.7211211
7. **Langer M, Modi BP, Agus M.** Adrenal insufficiency in the critically ill neonate and child. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18(4): 448–453. doi:10.1097/01.mop.0000236397.79580.85
8. **Kumbhat N, Noori S.** Corticosteroids for Neonatal Hypotension. *Clin Perinatol* 2020; 47(3): 549–562. doi:10.1016/j.clp.2020.05.015
9. **On behalf of the HIP consortium, Stranak Z, Semberova J, et al.** International survey on diagnosis and management of hypotension in extremely preterm babies. *Eur J Pediatr* 2014; 173(6): 793–798. doi:10.1007/s00431-013-2251-9
10. **Fernandez E, Watterberg K, Faix R, et al.** Incidence, management, and outcomes of cardiovascular insufficiency in critically ill term and late preterm newborn infants. *Am J Perinatol* 2014; 31(11): 947–956. doi:10.1055/s-0034-1368089
11. **Verma RP, Dasnadi S, Zhao Y, Chen HH.** A comparative analysis of ante- and postnatal clinical characteristics of extremely premature neonates suffering from refractory and non-refractory hypotension: Is early clinical differentiation possible? *Early Hum Dev* 2017; 113: 49–54. doi:10.1016/j.earlhumdev.2017.07.010
12. **Quintos JB, Boney CM.** Transient adrenal insufficiency in the premature newborn. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17(1): 8–12. doi:10.1097/MED.0b013e32833363cc
13. **Cooper MS, Stewart PM.** Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003; 348(8): 727–734. doi:10.1056/NEJMra020529
14. **Kamath BD, Fashaw L, Kinsella JP.** Adrenal insufficiency in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr* 2010; 156(3): 495–497.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2009.10.044
15. **Soliman AT, Taman KH, Rizk MM, Nasr IS, Alrimawy H, Hamido MSM.** Circulating adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol concentrations in normal, appropriate-for-gestational-age newborns versus those with sepsis and respiratory distress: Cortisol response to lowdose and standard-dose ACTH tests. *Metabolism* 2004; 53(2): 209–214. doi:10.1016/j.metabol.2003.09.005
16. **Watterberg KL.** Adrenocortical function and dysfunction in the fetus and neonate. *Semin Neonatol* 2004; 9(1): 13–21. doi:10.1016/j.siny.2003.08.003
17. **Khashana A, Saarela T, Ramet M, Hallman M.** Cortisol intermediates and hydrocortisone responsiveness in critical neonatal disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30(14): 1721–1725. doi:10.1080/14767058.2016.1223032
18. **Fernandez EF, Montman R, Watterberg KL.** ACTH and cortisol response to critical illness in term and late preterm newborns. *J Perinatol* 2008; 28(12): 797–802. doi:10.1038/jp.2008.190
19. **Fernandez EF, Cole CH.** The neonate with relative adrenal insufficiency and vasopressor resistance. In: *Seri I, Kluckow M, Polin RA (eds). Hemodynamics and cardiology, neonatology questions and controversies.* Elsevier 2018.
20. **Huysman MWA, Hokken-Koelega ACS, De Ridder MAJ, Sauer PJ.** Adrenal function in sick very preterm infants. *Pediatr Res* 2000; 48(5): 629–633.
21. **Ng PC, Lee CH, Lam CWK, et al.** Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89(2): 119–126.

22. **Watterberg KL, Scott SM, Backstrom C, Gifford KL, Cook KL.** Links between early adrenal function and respiratory outcome in preterm infants: airway inflammation and patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 2000; 105(2): 320–324.
23. **Weiss, M.E., Caldarelli, L., Hageman, J.R., Littlejohn, E.** Relative Adrenal Insufficiency in Premature Infants: State of the Art. *NeoReviews* 2015; 16(8): 474–480.
24. **Ng PC.** Is there a “normal” range of serum cortisol concentration for preterm infants? *Pediatrics* 2008; 122(4): 873–875.
25. **Yoder B, Martin H, McCurnin DC, Coalson JJ.** Impaired urinary cortisol excretion and early cardiopulmonary dysfunction in immature baboons. *Pediatr Res* 2002; 51(4): 426–432. doi:10.1203/00006450-200204000-00006
26. **Noori S, Friedlich P, Wong P, Ebrahimi M, Siassi B, Seri I.** Hemodynamic changes after low-dose hydrocortisone administration in vasopressor-treated preterm and term neonates. *Pediatrics* 2006; 118(4): 1456–1466. doi:10.1542/peds.2006-0661
27. **Noori S, Siassi B, Durand M, Acherman R, Sardesai S, Ramanathan R.** Cardiovascular effects of low-dose dexamethasone in very low birth weight neonates with refractory hypotension. *Neonatology* 2006; 89(2): 82–87. doi:10.1159/000088289
28. **Yeh TF, Lin YJ, Huang CC, et al.** Early dexamethasone therapy in preterm infants: A follow-up study. *Pediatrics* 1998; 101(5): e7. doi:10.1542/peds.101.5.e7
29. **Crochemore C, Lu J, Wu Y, et al.** Direct targeting of hippocampal neurons for apoptosis by glucocorticoids is reversible by mineralocorticoid receptor activation. *Mol Psychiatry* 2005; 10(8): 790–798. doi:10.1038/sj.mp.4001679
30. **Vezina HE, Ng CM, Vazquez DM, Barks JD, Bhatt-Mehta V.** Population pharmacokinetics of unbound hydrocortisone in critically ill neonates and infants with vasopressor-resistant hypotension. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15(6): 546–553.
31. **Watterberg KL.** Hydrocortisone dosing for hypotension in newborn infants: Less is more. *J Pediatr* 2016; 174: 23–26. doi:10.1016/j.jpeds.2016.04.005
32. **Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC, et al.** Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: A multicenter trial. *Pediatrics* 2004; 114: 1649–1657.
33. **Peltoniemi O, Kari MA, Heinonen K, Saarela T, Nikolajev K, Andersson S, et al.** Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk infants. *J Pediatr* 2005; 146: 632–637.
34. **Bonsante F, Latorre G, Iacobelli S, Forziati V, Laforgia N, Esposito L, et al.** Early low-dose hydrocortisone in very preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *Neonatology* 2007; 91: 217–221.
35. **Baud O, Maury L, Lebaill F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, et al.** Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): A double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet* 2016; 387: 1827–1836.
36. **Masumoto K, Kusuda S.** Hemodynamic support of the micro-preemie: Should hydrocortisone ever be left out? *Semin Fetal Neonatal Med* 2021; 26(3): 101222. doi:10.1016/j.siny.2021.101222
37. **Nguyen J, Thompson I, Wertheimer F, Ebrahimi M, Huang E, Siassi B, Noori S.** Acetaminophen treatment is associated with closure of patent ductus arteriosus but may increase risk of intestinal perforation. *E-PAS* 2016: 3855.506.
38. **Watterberg KL, Shaffer ML, Mishefske MJ, et al.** Growth and neurodevelopmental outcomes after early low-dose hydrocortisone treatment in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2007; 120(1): 40–48. doi:10.1542/peds.2006-3158
39. **Baud O, Trousson C, Biran V, et al.** Association between early low-dose hydrocortisone therapy in extremely preterm neonates and neurodevelopmental outcomes at 2 Years of age. *JAMA* 2017; 317(13): 1329. doi:10.1001/jama.2017.2692
40. **Shaffer ML, Baud O, Lacaze-Masmonteil T, Peltoniemi OM, Bonsante F, Watterberg KL.** Effect of Prophylaxis for Early Adrenal Insufficiency Using Low-Dose Hydrocortisone in Very Preterm Infants: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Pediatr* 2019; 207: 136–142.e5. doi:10.1016/j.jpeds.2018.10.004
41. **Tolia VN, Bahr TM, Bennett MM, et al.** The Association of Hydrocortisone Dosage on Mortality in Infants Born Extremely Premature. *J Pediatr* 2019; 207: 143–147.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2018.11.023
42. **Rios DR, Moffett BS, Kaiser JR.** Trends in pharmacotherapy for neonatal hypotension. *J Pediatr* 2014; 165: 697–701.

Konflikt zájmu: žádný.

Doručeno do redakce: 24. 1. 2022

adresa pro korespondenci:
 MUDr. Ivan Berka
 Ústav pro péči o matku a dítě
 Podolské nábřeží 157
 147 00 Praha 4
 e-mail: ivan.berka@upmd.eu

Near-infrared spektroskopie v posuzování hemodynamických změn u novorozenců

Korček P.^{1,2}, Straňák Z.^{1,2}

¹Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

SOUHRN

V současné době je kladen důraz na neinvazivní monitorování orgánových dysfunkcí u kriticky nemocných novorozenců. Bed-side monitoring pomocí spektroskopie (near-infrared spectroscopy, NIRS) nám může poskytnout cenné informace o hemodynamických poruchách, které jsou významně spojeny s neurologickými morbiditami a zvýšenou mortalitou u těchto pacientů. NIRS hodnotí cerebrální perfuzi a oxygenaci a ve spojení s jinými zobrazovacími metodami (funkční echokardiografie), klinickým vyšetřením (srdeční akce, krevní tlak, diuréza, kapilární návrat) a biochemickými parametry (acidobazická rovnováha, hodnota laktátu) může poskytnout celistvější představu o tkáňové perfuzi. Na základě těchto vyšetření můžeme optimalizovat terapii a snížit mortalitu a závažné neurologické morbidity, které zásadním způsobem determinují následný život dítěte.

KLÍČOVÁ SLOVA

near-infrared spektroskopie, cerebrální hemodynamika, autoregulace, tkáňová oxygenace, neonatální morbidita a mortalita

SUMMARY

Near-infrared spectroscopy in the assessment of hemodynamic changes in newborns

Non-invasive monitoring of sick infants in the neonatal intensive care unit has become an important part of modern care. Bed-side monitoring using near-infrared spectroscopy (NIRS) could provide valuable pieces of information about hemodynamic disturbances that are significantly associated with neurologic morbidities and increased mortality in vulnerable newborns. NIRS evaluates cerebral perfusion and oxygenation, and in conjunction with other imaging methods (functional echocardiography), clinical assessment (heart rate, blood pressure, urine output, capillary refill time) and biochemical parameters (acid-base homeostasis, lactate level) may give us a more complete picture about tissue perfusion. These tools could help us optimize therapy and reduce mortality and incidence of severe neurologic morbidities that significantly impair long-term outcome.

KEYWORDS

near-infrared spectroscopy, cerebral hemodynamics, autoregulation, tissue oxygenation, neonatal morbidity and mortality

Čes. Slov. Neonat. 2022; 28 (1) 42–48

ÚVOD

Metoda blízké infračervené spektroskopie (near-infrared spectroscopy, NIRS) pracuje s blízkou infračervenou oblastí z elektromagnetického spektra (750–2500 nm) a její použití v neonatologii se datuje od osmdesátých let 20. století [1]. Pro moderní neonatologii má metoda NIRS řadu výhod – kontinuální měření, je neinvazivní, nebolestivá a portabilní [2]. Z biofyzikálního hlediska penetruje blízké infračervené spektrum většinu biologických tkání. Když předpokládáme neměnnost tkání, jako jsou svaly, kosti a kůže, pak jediným měnícím se parametrem je regionální krevní průtok a oxygenace [3]. V souvislosti s tím je důležité zmínit, že v krvi existují dva významné chromofory, které jsou schopné absorbovat elektromagnetické spektrum – oxygenovaný (oxyHb) a deoxygenovaný (dHb) hemoglobin. Obě molekuly

disponují rozdílnou absorpcí blízkého infračerveného spektra v závislosti na použité vlnové délce (obr. 1).

Lambertův-Beerův zákon (matematické vyjádření závislosti absorpce elektromagnetického záření na vlastnostech materiálu, skrze který záření prochází) a moderní algoritmy nám umožňují kalkulaci oxyHb a dHb ve zkoumané oblasti s následnou možností procentuálně vyjádřit tkáňovou oxygenaci (tissue/regional oxygenation, rSO₂).

$(oxyHb / [oxyHb + dHb]; \text{rozmezí } 0\text{--}100 \%)$

Jelikož NIRS měří veškerou krev ve zkoumané oblasti a 70–80 % krve je venózní, spektroskopie vyjadřuje především venózní oxygenaci [4]. NIRS lze použít v různých oblastech (renální, splachnická, končetiny), nicméně dominantním klinickým použitím v neonatologii

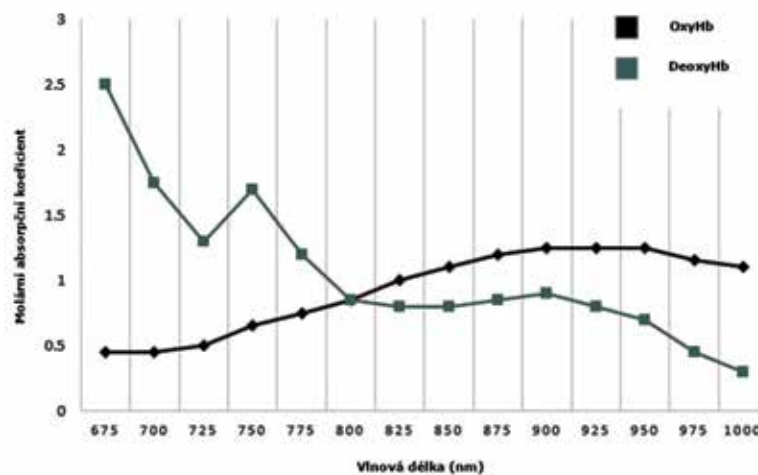
je evaluace cerebrální tkáňové oxygenace a zhodnocení regionální rovnováhy mezi dodávkou a spotřebou kyslíku [2].

CEREBRÁLNÍ PERFUZE A OXYGENACE

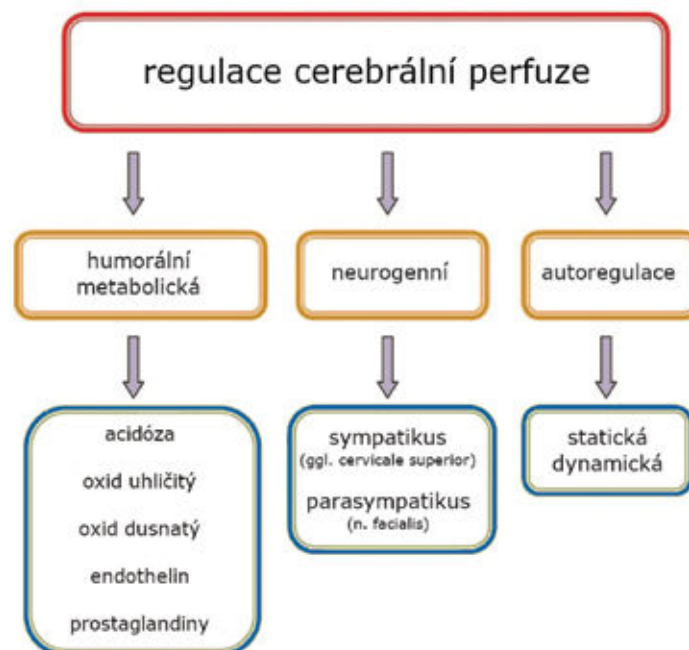
Dodávka kyslíku do mozkové tkáně závisí na cerebrální perfuzi (cerebral blood flow, CBF), saturaci krve kyslíkem (SpO_2) a koncentraci hemoglobinu (Hb) [5]. CBF je determinovaná srdečním výdejem (cardiac output = heart rate x stroke volume) a cerebrální vaskulární rezistencí.

Vzhledem k důležitosti a dynamičnosti centrálního nervového systému (CNS) je cerebrální vazoregulace řízená systémovými a lokálními faktory, které zajišťují adekvátní průtok krve [6]. Primární regulace CBF je lokální (autoregulace) a zahrnuje metabolické, humorální a myogenní faktory (obr. 2).

Zásadní roli má metabolická kontrola perfuze – hyperkapnie, acidóza a hypoxie indukuje cerebrální vazodilataci, naopak hyperoxie a hypokapnie způsobí cerebrální vazokonstrikci (některé studie dokumentují vliv signifikantní a protražované hypokapnie na rozvoj periventrikulární leukomalácie z důvodu hypoperfuze) [7].



Obr. 1. Absorpční spektrum hemoglobinu v závislosti na vlnové délce elektromagnetického záření OxyHb – oxygenovaný hemoglobin, dHb – deoxygenovaný hemoglobin



Obr. 2. Regulační mechanismy průtoku krve mozkiem

Humorální faktory zahrnují vazoaktivní látky produkované endotelem, například prostaglandiny a oxid dusnatý (vazodilatace) nebo endotelin (vazokonstrikce) [8]. Za předpokladu, že neexistují signifikantní rozdíly mezi metabolickým obratem (spotřeba kyslíku), SpO_2 a koncentrací hemoglobinu, rSO_2 reflektuje deviaci v průtoku krve mozkem [9].

Pro udržení stabilní rovnováhy mezi dodávkou a spotřebou kyslíku (metabolic rate of oxygen) je častější reakcí zvýšení CBF než zvýšená extrakce kyslíku mozkovou tkání. Přesto je důležité zmínit možnost výpočtu frakční tkáňové extrakce kyslíku mozkem (fractional cerebral tissue oxygen extraction, FcTOE) při znalosti SpO_2 :

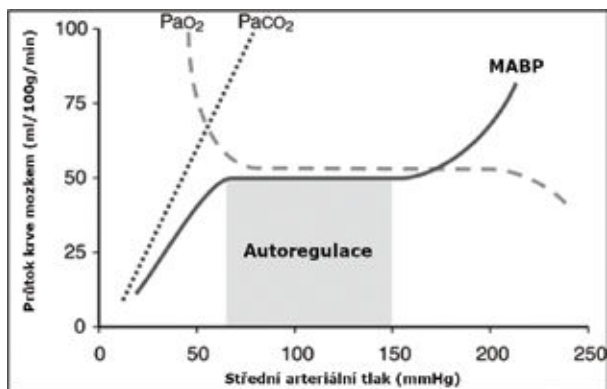
$$FcTOE = ([SpO_2 - rSO_2] / SpO_2; \text{rozmezí } 0-1).$$

FcTOE (relativní množství kyslíku spotřebovávaného mozkovou tkání) je inverzní k CBF (pokles cerebrální perfuze způsobí zvýšenou extrakci kyslíku mozkovou tkání) a poukazuje na rovnováhu mezi dodávkou a spotřebou kyslíku [10]. V prvních dnech života je vysoká hodnota FcTOE významně asociovaná se závažným neurologickým postižením u nezralých novorozenců [11]. FcTOE nám může pomoci rozlišit hypoxii hypoxickou (nedostatek kyslíku při normální perfuzi) a ischemickou (nedostatek kyslíku způsobený hypoperfuzí) [12].

TYPY CEREBRÁLNÍ HYPOXIE

Hypoxická hypoxie je způsobena snížením pO_2 (parciální tlak kyslíku) a je to nejčastější typ cerebrální hypoxie. CNS reaguje na snížený obsah kyslíku v krvi navýšením CBF a FcTOE k udržení optimální cerebrální oxygenace. U nezralých novorozenců jsou tyto mechanismy nedostatečné a přispívají k vyšší incidenci neurologického postižení v této populaci [13].

Anemická hypoxie je způsobena sníženou koncentrací hemoglobinu nebo omezenou schopností hemo-



Obr. 3. Autoregulace cerebrální perfuze
MABP – mean arterial blood pressure (střední arteriální tlak krve)

globinu vázat O_2 . Mechanismus adaptace na zhoršené podmínky je podobný jako u hypoxické hypoxie, CNS reaguje navýšením CBF a FcTOE, nicméně tento typ hypoxie je relativně vzácný [14].

Ischemická hypoxie představuje signifikantní pokles CBF, který nedokáže udržet adekvátní mozkovou perfuzi a oxygenaci. U novorozenců na jednotce intenzivní péče se všechny 3 typy hypoxického inzultu mohou kombinovat a dramaticky navýšit riziko poškození CNS s odpovídajícím nepříznivým dlouhodobým vývojem [15].

CEREBRÁLNÍ AUTOREGULACE

Autoregulace mozkové perfuze je schopnost udržet konstantní a adekvátní průtok krve mozkem při změnách systémového krevního tlaku (obr. 3). Autoregulace je funkcí CBF (regulace viz výše) a mozkového perfuzního tlaku (cerebral perfusion pressure, CPP), který je výsledkem rozdílu středního arteriálního (mean arterial blood pressure, MABP) a intrakraniálního tlaku (intracranial pressure, ICP) [16, 17].

$$AUTOREGULACE = CBF \leftrightarrow CPP (MABP - ICP)$$

Extrémně nezralí novorozenci jsou schopni i při kolísavém nebo hraničním MABP udržet stabilní vnitřní prostředí (normální hodnota laktátu) a mít uspokojivý klinický nálezní (prokrvení, diuréza, srdeční akce, kapilární návrat < 3 sekundy) [18]. Tato „permissivní hypotenze“ (MABP < gestační týden novorozence a nevyžadující terapii) navíc nemá negativní vliv na cerebrální perfuzi a nebyl prokázán negativní dopad na dlouhodobý psychomotorický vývoj [19].

Z výše uvedeného vyplývá, že běžně měřené hodnoty, jako je krevní tlak, srdeční akce a/nebo SpO_2 , nám neposkytují úplnou představu o tkáňové hemodynamice [20]. NIRS může poskytnout cenné údaje o skutečné mozkové tkáňové perfuzi, zvláště v kombinaci s pulzní oxymetrií (výpočet FcTOE) a jinými bed-side zobrazovacími metodami, jako je například funkční echokardiografie (měření srdečního výdeje, kontraktility myokardu, průtoku v horní duté žíle) [21].

NORMATIVNÍ HODNOTY

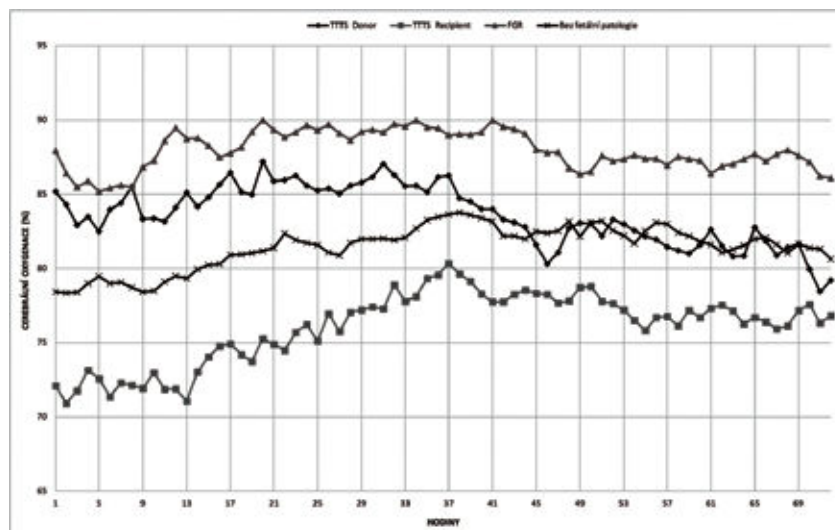
V prvních 72 hodinách života se hodnota rSO_2 pohybuje většinou v rozmezí 55–85 %, a to i u novorozenců pod 32. gestační týden [22]. Z observačních studií dále vyplývá, že hodnota rSO_2 po porodu graduálně narůstá a dosahuje vrcholové hodnoty kolem 36. hodiny života, po které následuje fáze „plateau“ se stabilními hodnotami rSO_2 [22]. Podobné hodnoty vývoje cerebrální oxygenace v prvních 72 hodinách dokládá studie zaměřená na monochoriální a bichoriální dvojčata (obr. 4) [23].

Z animálních studií na selatech vyplývá, že hodnota rSO_2 55 % ještě nemusí vést k disrupci metabolismu a zvýšené produkci laktátu. Nicméně již několik desítek minut pod touto kritickou hranicí může způsobit subcelulární poškození a apoptózu neuronů [24]. Podobné výsledky v tomto ohledu přinesla metaanalýza vývoje rSO_2 v prvních 15 minutách po porodu u zralých a nezralých novorozenců, kde u dětí se sníženou iniciální cerebrální oxygenací (kritická hodnota rSO_2 kolem 55 %) bylo v pozdějším období diagnostikováno peri-/intraventrikulární krvácení (PIVH) (obr. 5) [2]. Vzhledem k uvedeným faktům proto není překvapující, že právě tato hodnota (rSO_2 55 %) byla stanovena v rámci studie

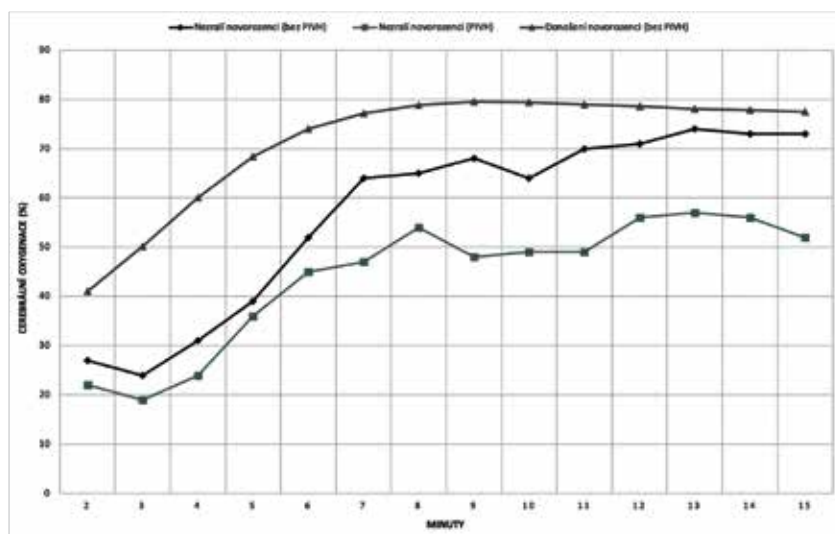
SafeBoosC-III (viz níže) jako směrodatná pro eventuelní intervence.

VLIV CEREBRÁLNÍ MALPERFUZE NA VZNIK LÉZÍ CNS

Centrální nervový systém u novorozenců (zvláště nezralých) vykazuje zvýšenou vulnerabilitu k perinatálnímu hypoxicko-ischemickému poškození, a to z několika důvodů – nezralá vaskulatura v germinální matrix a periventrikulární bílé hmotě, relativně nízký bazální CBF (20 ml/100 g/min) a zvýšená FcTOE [25]. U nezralých



Obr. 4. Postnatální vývoj cerebrální oxygenace u dětí s/bez fetální patologie
TTTS – twin to twin transfúzní syndrom (feto-fetální syndrom), FGR – fetal growth restriction (fetální růstová restrikce)



Obr. 5. Vývoj cerebrální oxygenace v prvních 15 minutách života u dětí s/bez peri-/intraventrikulárního krvácení
PIVH – peri-/intraventricular hemorrhage

novorozenců musíme navíc kalkulovat s ventilační a kardiovaskulární nestabilitou (myokardiální a autonomní dysfunkce, hypotenze vyžadující volumoterapie nebo inotropní podporu, syndrom dechové tísně, relativní adrenální insuficience), které mají negativní dopad na udržení cerebrální autoregulace [16]. Výsledkem je inverzní vztah mezi incidencí PIVH a periventrikulární leukomalácie (PVL) a gestačním týdnem novorozence [26].

Dysfunkční autoregulace u kriticky nemocných novorozenců je asociována se zvýšenou mortalitou a rizikem neurologického poškození vlivem různých patofyziologických mechanismů – hypoperfuze, hypoxicko-ischemický inzult, hyperperfuze (edém mozku, hyperoxie, peroxidace) a reperfuzní poškození [17, 27]. Především oxidační stres (volné kyslíkové radikály, suboptimální antioxidační mechanismy u nezralých novorozenců) významně poškozuje nezralou, periventrikulární bílou hmotu [28]. Hyperoxie pozastaví maturaci preoligodendrocytů a způsobí poruchu myelinizace axonů s redukcí neuronální konektivity a objemu mozkové tkáně (white matter injury, WMI) [29].

Reperfuzní poškození je pravděpodobně nejčastějším mechanismem vzniku neurologického postižení [26]. Novorozenci, u kterých se později vyvine PIVH/PVL, mají iniciálně nižší srdeční výdej a průtok krve mozkiem – při postupné kardiovaskulární normalizaci může nastat relativní cerebrální hyperperfuze s oxidačním stresem [26]. Uvedená patofyziologie zřejmě vysvětluje negativní vliv intervencí (volumoterapie, inotropní/ventilační podpora) na incidenci těchto závažných neurologických morbidit [19].

NIRS A CÍRKULACE

Cerebrální oxygenace poměrně dobře koreluje s průtokem v horní duté žíle (superior vena cava, SVC) a levostranným srdečním výdejem (left ventricular output, LVO) u nezralých novorozenců v prvních dnech života [28]. SVC průtok < 40 ml/kg/min a $rSO_2 \leq 40$ % jsou nezávislé rizikové faktory pro zvýšenou mortalitu u novorozenců < 30 . gestačním týdnem [11].

Role hemodynamicky významné perzistující Botallovovy dučeje (persistent/patent ductus arteriosus, PDA) na rSO_2 je kontroverzní. Některé studie prokázaly inverzní vztah mezi průměrem PDA nebo koncentrací markeru myokardiální dysfunkce NT-proBNP (N-terminal-pro brain natriuretic peptide) na cerebrální oxygenaci (čím větší průměr ductu nebo vyšší koncentrace NT-proBNP, tím nižší rSO_2) [30]. Naopak jiné studie tuto korelaci nepotvrdily [31].

Patofyziologický mechanismus vlivu cirkulační nestability na cerebrální oxygenaci přinesla observační studie u nezralých monochoriálních a bichoriálních dvojčat [23], zejména porovnání výsledků měření rSO_2 u donora a recipienta v případě rozvoje fetoto-fetální

transfuze komplikující monochoriální dvojčetnou graviditu. U recipientů (hypovolemický plod/novorozenec) byla pozorována signifikantně nižší rSO_2 , pravděpodobně na podkladě hypertrofie myokardu a snížené myokardiální compliance s výslednou obstrukcí výtokových traktů (viz obr. 4) [32]. Přispívajícími negativními faktory mohou být cerebrální vazokonstrikce (endothelin ET_A -receptory) a polycytemie (hyperviskozita) [33].

U donorů (hypovolemický plod/novorozenec) je rSO_2 významně vyšší, a to na podkladě absolutní hypovolemie, která způsobí renální hypoperfuzi a aktivaci osy renin-angiotenzin-aldosteron (zvýšená periferní vasculární rezistence, hypertrofie hladkého svalstva) [34]. Častým nálezem u této populace dětí je i anemie, která může způsobit hyperdynamickou cirkulaci a zvýšení CBF se zvýšenou rSO_2 [35].

V případě primární placentární insuficience (bez patologických placentárních anastomóz) a chronické fetální hypoxie se vyvine adaptivní hemodynamická redistribuce k zajištění dostatečné perfuze vitálních orgánů, např. mozku – „brain sparing“ effect [36]. Animální modely demonstrují anatomicky mohutnější kapiláry v CNS jako reakci na hypoxické prostředí a efekt zvýšeného CBF a rSO_2 perzistuje i v postnatálním období [37].

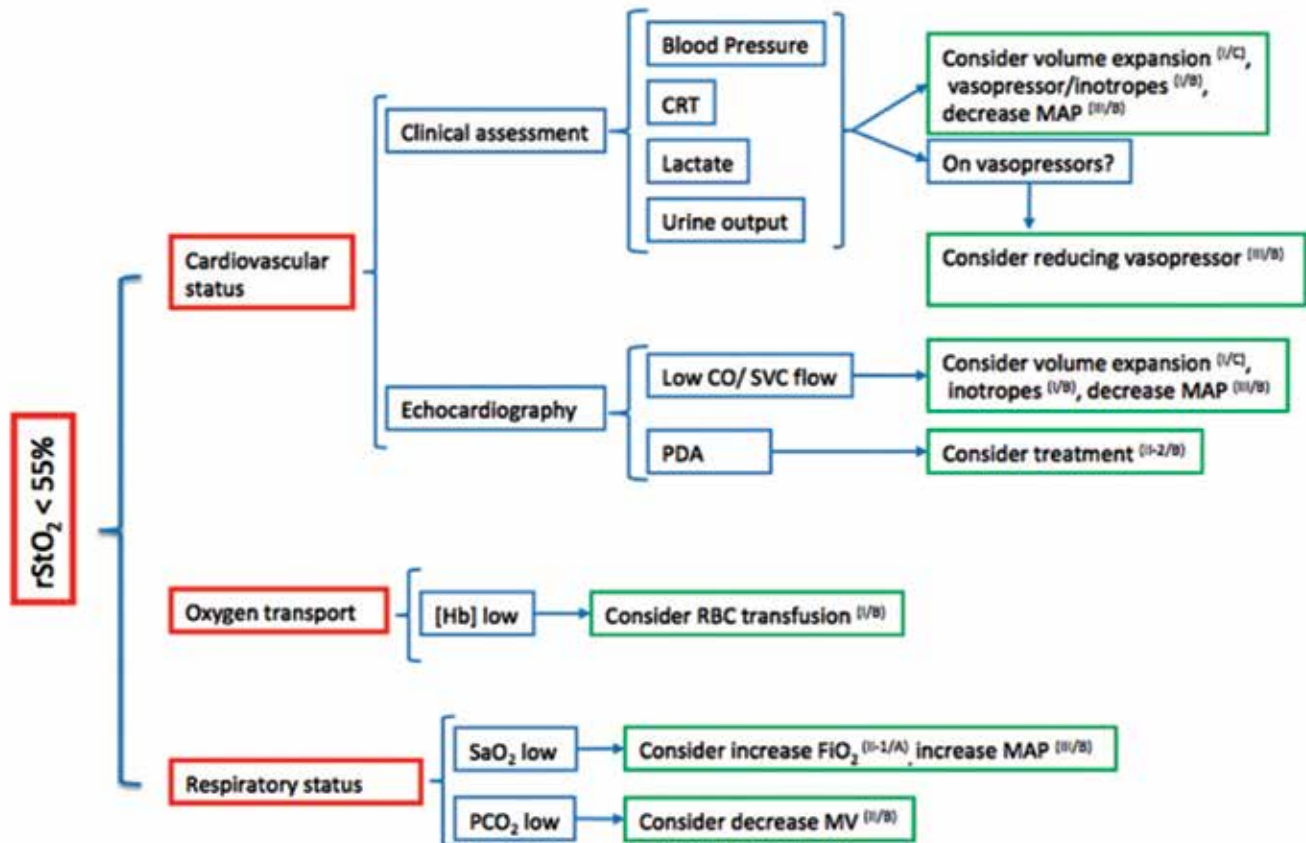
SAFEBOOSC STUDIE

Snaha o klinickou implementaci metody NIRS u vulnerabilních novorozenců se transformovala do série studií SafeBoosC (Safeguarding the Brain of our smallest Children).

Analýza SafeBoosC-II prokázala snížení hypoxické a hyperoxické zátěže (burden of hypoxia/hyperoxia) u nezralých novorozenců při použití spektroskopie v prvních 72 hodinách života [38]. Následná SafeBoosC-III studie se zaměřila na vliv terapie na podkladě evaluace cerebrální oxygenace u extrémně nezralých novorozenců (< 28 . gestační týden) v prvních 72 hodinách života a následný rozvoj neurologického postižení (PIVH, PVL, atrofie mozku) ve 36. gestačním týdnu a/nebo opožděného psychomotorického vývoje. Diagnosticko-terapeutický protokol studie je na obrázku 6 [39]. První výsledky studie SafeBoosC-III budou k dispozici ve druhé polovině roku 2022.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY NIRS

Často zmiňovaným nedostatkem metody NIRS je lokální hypertermický účinek záření a možná tvorba hematomů způsobených stálým tlakem na kůži [2]. Oba nežádoucí účinky lze minimalizovat pravidelnou změnou polohy NIRS čidel a optimální ošetrovatelskou péčí [1]. Nicméně tyto nálezy jsou vzácné a nepůsobí



Obr. 6. SafeBoosC-III – diagnosticko-terapeutické možnosti v případě snížené cerebrální oxygenace

CRT – capillary refill time/kapilární návrat, MAP – mean airway pressure/střední tlak v dýchacích cestách, CO – cardiac output/srdeční výdej, SVC – superior vena cava/horní dutá žíla, PDA – patent ductus arteriosus/perzistující Botallova dučej, Hb – hemoglobin, RBC – red blood cell/červené krvinky, MV – minute ventilation/minutová ventilace, $rStO_2$ – cerebral oxygenation/cerebrální oxygenace

větší problémy v implementaci metody do širší praxe. Relativní nevýhodou NIRS může být obtížná interpretace výsledků, zvláště v případě izolované analýzy rSO_2 , protože rozmezí bývá poměrně široké (NIRS ukazuje především venózní oxygenaci) a závisí na použitém algoritmu a přístroji.

ZÁVĚR

Metoda NIRS je momentálně preferovanou metodou měření tkáňové oxygenace u kriticky nemocných novorozenců s vysokým rizikem vzniku závažných komplikací centrální nervové soustavy. V kombinaci s klinicko-biochemickým vyšetřením a neinvazivními bed-side metodami (pulzní oxymetrie, funkční echokardiografie) může NIRS poskytnout klinicky relevantní údaje o cerebrální perfuzi u novorozenců velmi nízké porodní hmotnosti v prvních 72 hodinách života (předběžné sdělení ze studie SafeBoosC-III, definitivní výsledky budou publikovány ve druhé polovině roku 2022). Standardně se metoda NIRS používá perioperačně v dětské kardiologii. U novorozenců s hypoxicko-ischemickou

encefalopatií dochází k postupnému zavádění metody do klinické praxe.

LITERATURA

1. Kenosi M, Naulaers G, Ryan CA, Dempsey EM. Current research suggests that the future looks brighter for cerebral oxygenation monitoring in preterm infants. *Acta Paediatr* 2015; 104: 225–231.
2. Korček P, Straňák Z, Širc J, Naulaers G. The role of near-infrared spectroscopy monitoring in preterm infants. *J Perinatol* 2017; 37: 1070–1077.
3. da Costa CS, Greisen G, Austin T. Is near-infrared spectroscopy clinically useful in the preterm infant? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100: 558–561.
4. Sood BG, McLaughlin K, Cortez J. Near-infrared spectroscopy: Applications in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20: 164–172.
5. Liem KD, Greisen G. Monitoring of cerebral haemodynamics in newborn infants. *Early Hum Dev* 2010; 86: 155–158.
6. Greisen G. Cerebral blood flow in preterm infants during the first week of life. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 43–51.
7. Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Itomi K, Maruyama K, Ishihara N, et al. Hypocarbica in preterm infants with periventricular leukomalacia: The relation between hypocarbica and mechanical ventilation. *Pediatrics* 2001; 107: 469–475.
8. Weindling AM, Kissack CM. Blood pressure and tissue oxygenation in the newborn baby at risk of brain damage. *Biol Neonate* 2001; 79: 241–245.

9. **Binder-Heschl C, Urlesberger B, Koestenberger M, Schwaberg B, Schmölzer GM, Pichler G.** Cerebral tissue oxygen saturation is associated with N-terminal pro-brain natriuretic peptide in preterm infants on their first day of life. *Acta Paediatr* 2015; 104: 32–37.
10. **Verhagen EA, Hummel LA, Bos AF, Kooi EM.** Near-infrared spectroscopy to detect absence of cerebrovascular autoregulation in preterm infants. *Clin Neurophysiol* 2014; 125: 147–152.
11. **Cerbo RM, Scudeller L, Maragliano R, Cabano R, Pozzi M, Tinelli C, et al.** Cerebral oxygenation, superior vena cava flow, severe intraventricular hemorrhage and mortality in 60 very low birth weight infants. *Neonatology* 2015; 108: 246–252.
12. **Balegar KK, Stark MJ, Briggs N, Andersen CC.** Early cerebral oxygen extraction and the risk of death or sonographic brain injury in very preterm infants. *J Pediatr* 2014; 164: 475–480.
13. **Gleason CA, Hamm C, Jones MD Jr.** Effect of acute hypoxemia on brain blood flow and oxygen metabolism in immature fetal sheep. *Am J Physiol* 1990; 258: H1064–H1069.
14. **Wardle SP, Yoxall CW, Weindling AM.** Determinants of cerebral fractional oxygen extraction using near infrared spectroscopy in preterm neonates. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 272–279.
15. **Victor S, Appleton RE, Beirne M, Marson AG, Weindling AM.** Effect of carbon dioxide on background cerebral electrical activity and fractional oxygen extraction in very low birth weight infants just after birth. *Pediatr Res* 2005; 58: 579–585.
16. **Vutskits L.** Cerebral blood flow in the neonate. *Paediatr Anaesth* 2014; 24: 22–29.
17. **Verhagen EA, Van Braeckel KN, van der Veere CN, Groen H, Dijk PH, Hulzebos CV, et al.** Cerebral oxygenation is associated with neurodevelopmental outcome of preterm children at age 2 to 3 years. *Dev Med Child Neurol* 2015; 57: 449–455.
18. **Tyszczyk L, Meek J, Elwell C, Wyatt JS.** Cerebral blood flow is independent of mean arterial blood pressure in preterm infants undergoing intensive care. *Pediatrics* 1998; 102: 337–341.
19. **Dempsey EM, Barrington KJ, Marlow N, O'Donnell CP, Miletin J, Naulaers G, et al.** Management of hypotension in preterm infants (The HIP Trial): A randomised controlled trial of hypotension management in extremely low gestational age newborns. *Neonatology* 2014; 105: 275–281.
20. **Alderliesten T, Lemmers PM, van Haastert IC, de Vries LS, Bonestroo HJ, Baerts W, et al.** Hypotension in preterm neonates: Low blood pressure alone does not affect neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2014; 164: 986–991.
21. **Miletin J, Dempsey EM.** Low superior vena cava flow on day 1 and adverse outcome in the very low birthweight infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F368–F371.
22. **Alderliesten T, Dix L, Baerts W, Caicedo A, van Huffel S, Naulaers G, et al.** Reference values of regional cerebral oxygen saturation during the first 3 days of life in preterm neonates. *Pediatr Res* 2016; 79: 55–64.
23. **Korček P, Širc J, Straňák Z.** Cerebral oxygenation reflects fetal development in preterm monochorionic and dichorionic twins. *Early Hum Dev* 2020; 144: 105025.
24. **Greisen G, Andresen B, Plomgaard AM, Hyttel-Sørensen S.** Cerebral oximetry in preterm infants: an agenda for research with a clear clinical goal. *Neurophotonics* 2016; 3: 031407.
25. **Baik N, Urlesberger B, Schwaberg B, Schmölzer GM, Avian A, Pichler G.** Cerebral haemorrhage in preterm neonates: Does cerebral regional oxygen saturation during the immediate transition matter? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100: 422–427.
26. **Noori S, Seri I.** Hemodynamic antecedents of peri/intraventricular hemorrhage in very preterm neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20: 232–237.
27. **da Costa CS, Czosnyka M, Smielewski P, Mitra S, Stevenson GN, Austin T.** Monitoring of cerebrovascular reactivity for determination of optimal blood pressure in preterm infants. *J Pediatr* 2015; 167: 86–91.
28. **Noori S, McCoy M, Anderson MP, Ramji F, Seri I.** Changes in cardiac function and cerebral blood flow in relation to peri/intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *J Pediatr* 2014; 164: 264–270.
29. **Polglase GR, Miller SL, Barton SK, Baburamani AA, Wong FY, Aridas JD, et al.** Initiation of resuscitation with high tidal volumes causes cerebral hemodynamic disturbance, brain inflammation and injury in preterm lambs. *PLoS One* 2012; 7: e39535.
30. **Dix L, Molenschot M, Breur J, de Vries W, Vijlbrief D, Groenendaal F, et al.** Cerebral oxygenation and echocardiographic parameters in preterm neonates with a patent ductus arteriosus: An observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101: F520–F526.
31. **van der Laan ME, Roofthoof MT, Fries MW, Berger RM, Schat TE, van Zoonen AG, et al.** A hemodynamically significant patent ductus arteriosus does not affect cerebral or renal tissue oxygenation in preterm infants. *Neonatology* 2016; 110: 141–147.
32. **Mahieu-Caputo D, Meulemans A, Martinovic J, Gubler MC, Delezoide AL, Muller F, et al.** Paradoxical activation of the renin-angiotensin system in twin-twin transfusion syndrome: An explanation for cardiovascular disturbances in the recipient. *Pediatr Res* 2005; 58: 685–688.
33. **Stirnemann JJ, Mougeot M, Proulx F, Nasr B, Essaoui M, Fouron JC, et al.** Profiling fetal cardiac function in twin to twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 19–27.
34. **Mercanti I, Boivin A, Wo B, Vlieghe V, Le Ray C, Audibert F, et al.** Blood pressures in newborns with twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 2011; 31: 417–424.
35. **Bolch C, Fahey M, Reddihough D, Williams K, Reid S, Guzys A, et al.** Twin-to-twin transfusion syndrome neurodevelopmental follow-up study (neurodevelopmental outcomes for children whose twin-to-twin transfusion syndrome was treated with placental laser photocoagulation). *BMC Pediatr* 2018; 18: 256.
36. **Miller SL, Huppi PS, Mallard C.** The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol* 2016; 594: 807–823.
37. **Hernandez-Andrade E, Serralde JA, Cruz-Martinez R.** Can anomalies of fetal brain circulation be useful in the management of growth restricted fetuses? *Prenat Diagn* 2012; 32: 103–112.
38. **Plomgaard AM, van Oeveren W, Petersen TH, Alderliesten T, Austin T, van Bel F, et al.** The SafeBoosC II randomized trial: Treatment guided by near-infrared spectroscopy reduces cerebral hypoxia without changing early biomarkers of brain injury. *Pediatr Res* 2016; 79: 528–535.
39. **Hansen ML, Pellicer A, Gluud C, et al.** Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring versus treatment as usual for extremely preterm infants: A protocol for the SafeBoosC randomised clinical phase III trial. *Trials* 2019; 20: 811.

Konflikt zájmu: žádný.

Došlo do redakce: 26. 2. 2022

Adresa pro korespondenci:
 MUDr. Peter Korček, Ph.D.
 Ústav pro péči o matku a dítě
 Podolské nábřeží 157/36
 147 00 Praha 4
 e-mail: peter.korcek@upmd.eu



EasyFlow nCPAP - systém pro neinvazivní ventilaci



Význam placentární transfuze ve vztahu ke kardiopulmonální stabilizaci novorozence a závažné neonatální morbiditě

Korček P.^{1,2}, Straňák Z.^{1,2}

¹Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

SOUHRN

Opožděný (pozdní, oddálený) podvaz pupečnicku je nejpřirozenější způsob aplikace placentární transfuze. Za předpokladu uspokojivé aerace plic (a děložních kontrakcí) facilituje navýšení cirkulujícího objemu krve postnatální kardiopulmonální adaptaci a zlepšuje systémovou oxygenaci. Výsledkem je snížení mortality a rizika závažné neonatální morbiditě (intraventrikulární krvácení, hypotenze vyžadující inotropní podporu, anemie z prematurity) s následným pozitivním dopadem na psychomotorický vývoj u nezralých novorozenců. Autoři prezentují referátový výběr pojednávající obecně o fyziologii a patofyziologii placentární transfuze, jejích metodách a vlivu na neonatální morbiditu a psychomotorický vývoj. Součástí článku jsou také nejnovější mezinárodní doporučené postupy ohledně managementu placentární transfuze.

KLÍČOVÁ SLOVA

placentární transfuze, opožděný podvaz pupečnicku, milking pupečnicku, hemodynamika, neonatální morbidita a mortalita

SUMMARY

Importance of placental transfusion on postnatal cardiopulmonary adaptation and neonatal outcome

Delayed (deferred) cord clamping represents the most physiologic method of placental transfusion. In case of adequate lung inflation (and uterine contractions) the increase in circulating blood volume facilitates postnatal cardiopulmonary adaptation and improves systemic oxygenation. The changes lead to reduced mortality and risk of serious neonatal morbidities (intraventricular hemorrhage, hypotension requiring inotropic support, anemia of prematurity) with improved neurodevelopmental outcome in preterm infants. The authors present an overview of physiology and pathophysiology of placental transfusion, its methods and impact on neonatal morbidity and long-term outcome. Up-to-date international recommendations regarding the management of placental transfusion are also included.

KEYWORDS

placental transfusion, delayed cord clamping, umbilical cord milking, hemodynamics, neonatal morbidity and mortality

Čes. Slov. Neonat. 2022; 28 (1) 50–54

ÚVOD

Základním předpokladem optimální poporodní adaptace novorozence je aerace plic, která následně spouští komplexní hemodynamické změny [1]. Spontánní dechová aktivita způsobí zvýšení parciálního tlaku kyslíku (během 5 minut stoupne PaO₂ ze 3,3 kPa (25 mmHg) na 10,5 kPa (80 mmHg) v pulmonálních cévách a výrazně sníží plicní vaskulární rezistenci [2]. V kombinaci se změnou pravo-levého zkratu přes ductus arteriosus (Botallova dučej) na levo-pravý se významně zvýší plicní perfuze, preload levé komory a srdeční výdej (obr. 1) [3].

V termínové graviditě zůstává třetina cirkulující krve v placentárním řečišti a zbylé dvě třetiny jsou

ve fetálním oběhu. Placentární transfuze (placental transfusion, PT) v podobě opožděného podvazu pupečnicku 60 sekund (delayed cord clamping, DCC) sníží objem reziduální placentární krve na 20 % a během dalších 3–5 minut až na 13 % [4]. Navýšení objemu cirkulující krve (o 10–30 ml/kg dle typu a provedení PT) následně facilituje kardiopulmonální adaptaci (zlepšení kontraktility myokardu) a zvýší dodávku kyslíku tkáním (koncentrace hemoglobinu, obsah kyslíku v krvi) [4].

Okamžité přerušování pupečnicku (immediate cord clamping, ICC) způsobí odlišné průtokové změny v levém a pravém srdci [1, 3]. Eliminace nízkoodporového placentárního oběhu působí postnatálně na levé srdce výrazným navýšením systémové vaskulární rezistence

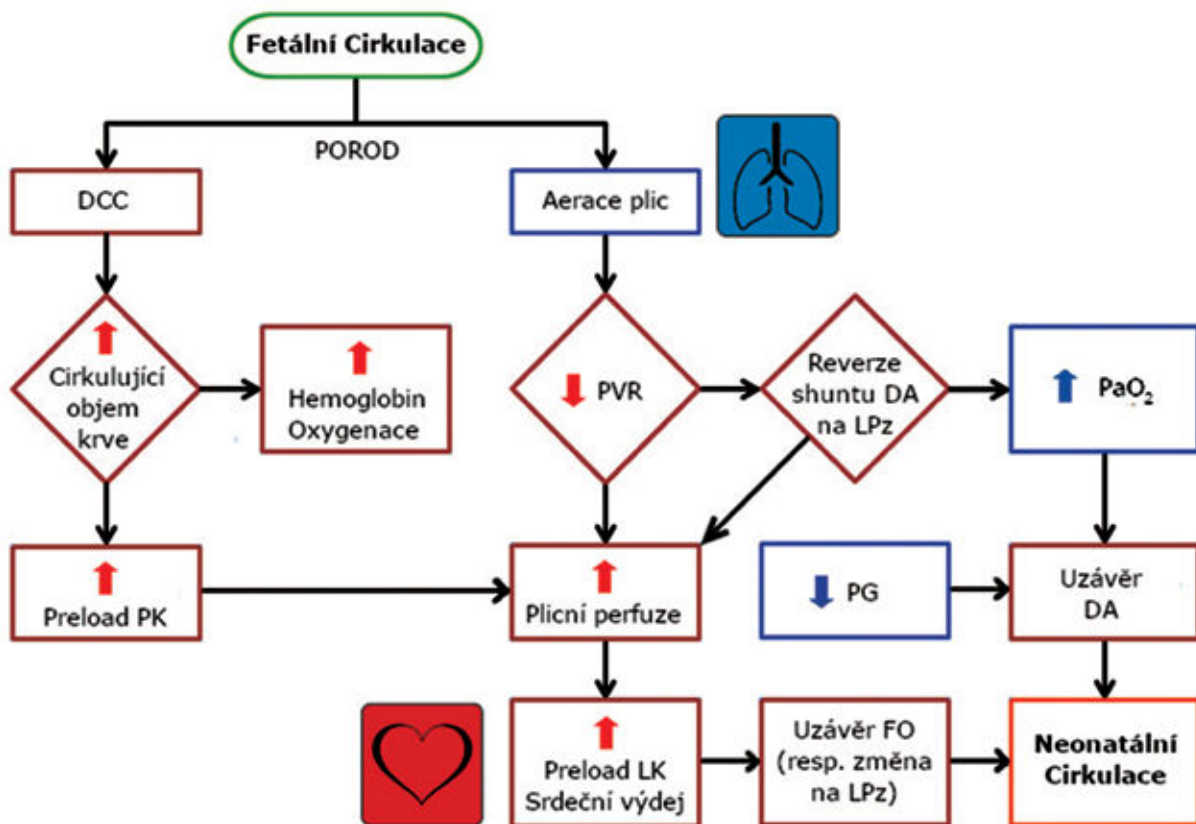
a afterloadu levé komory [5]. V pravé komoře způsobí ICC významnou redukcí preloadu – důsledek tohoto jevu dokládají studie na jehňatech, které prokázaly negativní účinek ICC na plicní průtok (redukce 50 %) a srdeční akci (redukce 40 %) [6].

METODY PLACENTÁRNÍ TRANSFUZE

Preferovanou metodou PT u zralých i nezralých novorozenců je DCC, kdy se většina objemu (50–70 %) transfunduje během prvních 60 sekund [4]. Protože vliv polohy na objem PT nebyl prokázán, je možné provádět DCC u zdravých donošených a mírně nezralých novorozenců v poloze na břicho matky [7]. Recentní studie sice demonstrovaly pozitivní vliv snížené polohy (20 cm pod introitem pochvy) na vyšší hodnotu hemoglobinu (120 ± 9 g/l vs. 123 ± 11 g/l; $p = 0,02$, 95% CI: 0,03–0,58) a hematokritu ($36,1 \pm 2,7$ % vs. $37 \pm 3,2$ %; $p = 0,01$, 95% CI: 0,1–1,75) ve 3–4 měsících života, klinický dopad však nebyl signifikantní (incidence anemie, sérový feritin) [8]. Minimální vliv gravitace na DCC je pravděpodobně daný kombinovaným působením inflace plic („nasávací tlak“) a děložních kontrakcí [7, 8].

Alternativou DCC může být tzv. milking (umbilical cord milking, UCM) – aktivním přesunem pupečnickové krve k novorozenci za pomoci 3–5 stlačení (stripping) o rychlosti 20 cm/2 sekundy se dosáhne podobného objemu jako u DCC trvajících 30–60 sekund [9]. Výhodou může být nižší riziko hypotermie a stabilnější hemodynamika v prvním dnu života (koncentrace hemoglobinu, krevní tlak, diuréza), zejména u dětí porozených císařským řezem, kdy zůstává velká část krve v placentě vlivem anestetik [10].

Recentní studie však neprokázaly benefit UCM u dětí < 28. gestační týden z hlediska incidence anemie z nezralosti nebo peri-/intraventrikulárního krvácení (peri-/intraventricular hemorrhage, PIVH) [11]. Oproti tomu jedna relativně rozsáhlá studie (474 novorozenců < 32. gestační týden) porovnávací UCM a DCC poukázala na statisticky signifikantní navýšení rizika závažného PIVH při provedení UCM – především u dětí < 28. gestační týden [12]. A protože řada studií neprokázala vyšší riziko hypotermie u DCC (použití termoregulačních pomůcek, příprava porodního boxu nebo operačního sálu), a to ani v případě extrémně nezralých nebo periviabilních novorozenců, jeví se tato metoda jako výhodnější [13].



Obr. 1. Schematické zobrazení kardiopulmonálních změn v průběhu postnatální adaptace novorozence
DCC – delayed cord clamping/pozdní podvaz pupečnicku, PK – pravá komora, LK – levá komora, PVR – plicní vaskulární rezistence, DA – ductus arteriosus/Botallova dučej, LPz – levopravý zkrat, PG – prostaglandiny, FO – foramen ovale

BENEFITY PLACENTÁRNÍ TRANSFUZE VE VZTAHU K NEONATÁLNÍ MORBIDITĚ

DCC \geq 60 sekund může významně snížit mortalitu a incidenci závažné morbidity: pozdní sepse (late onset sepsis, LOS), nekrotizující enterokolitida (necrotizing enterocolitis, NEC) a PIVH [14, 15]. Efekt DCC nebyl potvrzen v jiných relativně robustních studiích, byl však pozorován trend redukce mortality v porovnání s ICC (6,4 % vs. 9 %) [16].

Snížené riziko PIVH je pravděpodobně způsobeno stabilnější hemodynamikou. Zvýšení objemu cirkulující krve a preloadu vede k optimalizaci kontraktility myokardu [5]. Výsledkem je signifikantně vyšší MABP v prvních 24 hodinách života v porovnání s novorozenci, u kterých byl proveden ICC [17]. Oběhová stabilizace redukuje potřebu použití inotropní podpory nebo volumoterapie, které mohou způsobit fluktuaci cerebrální perfuze a/nebo reperfuze poškození [18].

Jiná studie poukázala na pozitivní vliv DCC na průtok krve horní dutou žilou (superior vena cava, SVC) v prvních 4–5 dnech po narození [19]. Průtok SVC reflektuje systémový průtok nezávisle na měřeném krevním tlaku (mean arterial blood pressure, MABP) a cirkulačních zkratech (foramen ovale apertum – FOA, perzistující ductus arteriosus – PDA). Snížení průtoku SVC je asociováno se zvýšenou mortalitou, poruchou cerebrální autoregulace a rizikem vzniku PIVH [19]. V neposlední řadě některé studie pozorovaly zlepšení cerebrální oxygenace v prvních 24 hodinách života po provedení DCC (60–90 sekund) [20].

Oběhová stabilizace (nižší frekvence užívání inotropní medikace) pomocí DCC platí i v případě extrémně nezralých nebo periviabilních novorozenců (22. až 27. gestační týden) [13]. DCC je benefitem i pro nezralé novorozence s růstovou restrikcí (porodní hmotnost $<$ 10. percentil pro daný gestační týden a pohlaví), kde některé studie demonstrovaly snížení rizika úmrtí nebo závažné morbidity [21].

Univerzálně popisovanou výhodou PT je zvýšení zásob železa (prvních 3–6 měsíců života), koncentrace



Obr. 2. Pletorický vzhled novorozence (vlevo) při polycytemii – komplikace protražované placentární transfuze

hemoglobinu a počtu hematopoetických kmenových buněk, což má za následek redukcii počtu transfuzí krve během hospitalizace pro anemii z nezralosti (anemia of prematurity, AOP) [17]. Pluripotentní kmenové buňky spolu s neuroprotektivním účinkem železa (esenciální stopový prvek pro maturaci preoligodendrocytů) a nižší incidence závažných neonatálních morbidit se můžou spolupodílet na pozitivním vlivu DCC na psychomotorický vývoj dětí v 18.–22. měsíci života [22].

VENTILACE A PLACENTÁRNÍ TRANSFUZE

Výše uvedené benefity PT jsou dependentní na adekvátní aeraci plic a ustanovení funkční reziduální kapacity po porodu (functional residual capacity, FRC) [1, 3]. Optimální inflace k dosažení FRC je ovlivněna gestačním stářím – čím více nezralý novorozenec, tím vyšší iniciální inspirační tlaky a delší trvání inspira, které jsou nutné k dosažení FRC. Ventilací strategie hraje významnou roli zejména u extrémně nezralých novorozenců pro mnohé anatomicko-funkční limitace v této subpopulaci – slabost dýchacích svalů, vysoká rezistence v plicích, nedostatek surfaktantu, tendence k laryngospazmu a apnoe [5, 17].

Pomocnou metodou může být taktilní stimulace, která stimuluje spontánní dechovou aktivitu a statisticky významně redukuje (18 % vs. 7 %) potřebu intubace na porodním sále u novorozenců $<$ 32. gestační týden [23].

Speciálně upravená mobilní resuscitační lůžka představují ideální model pro úspěšnou stabilizaci novorozence po porodu, včetně možnosti neinvazivní ventilační podpory a provádění PT u dětí $<$ 33. gestační týden [24]. Z tohoto hlediska se uvažuje o změně algoritmu stabilizace novorozence na porodním sále (**A**irways – průchodné dýchací cesty, **B**reathing – podpora spontánní dechové aktivity, **C**ord – placentární transfuze), což může mít pozitivní vliv na tendenci DCC provádět [25].

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY A KONTRAINDIKACE PLACENTÁRNÍ TRANSFUZE

Kromě zvýšeného rizika závažné morbidity (UCM u dětí $<$ 32. gestační týden) a rizika hypotermie (nedodržení termostabilizačních zásad při DCC) jsou novorozenci vystaveni PT navíc ohrožení hypervolemií, polycytemií (obr. 2) a hyperbilirubinemií [14]. Řada studií však neprokázala signifikantní riziko symptomatické polycytemie a výraznějšího nebo protražovaného ikteru [4, 17]. V případě neodhadnutí klinického stavu novorozence (nutnost zahájení resuscitace) hrozí při provedení PT odklad život zachraňujících procedur a oběhová kompromitace [5].

Kontraindikace PT můžeme kategorizovat na: 1. neonatální (těžká porucha adaptace, perinatální asfyxie, twin to twin transfuzní syndrom u monochoriálních dvojčat, hydrops fetalis, těžká Rh inkompatibilita),

2. umbilikální/placentární (prolaps nebo avulze pupečníku, abrupce placenty, vasa praevia) a 3. maternální (ruptura dělohy, maternální hemoragie) [4, 26]. U matek však nebyl pozorován signifikantní vliv PT na incidenci postpartální hemoragie, potřebu manuální lýzy placenty, nutnost podání uterotonik nebo krevní transfuze [26].

MEZINÁRODNÍ DOPORUČENÉ POSTUPY – VÝBĚR

Rozsáhlá systematická analýza (Cochrane systematic review 2019) verifikovala výhody DCC pro nezralé novorozence ve smyslu snížení rizika úmrtí (average risk ratio (aRR) 0,73, 95% CI 0,54–0,98, 20 studií, 2680 dětí, moderate certainty), incidence PIVH (aRR 0,83, 95% CI 0,70–0,99, 15 studií, 2333 dětí, high certainty) a psychomotorického postižení v prvních letech života (aRR 0,61, 95% CI 0,39–0,96, jedna studie, 218 dětí, low certainty). Analýza konstatovala insuficientní data pro význam a benefit UCM u nedonošených dětí v porovnání s DCC/ICC [27].

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG 2020) podporuje DCC (30–60 sekund) u vitálních donošených dětí (zvýšená koncentrace hemoglobinu postnatálně, zvýšené zásoby železa v prvních měsících života, zlepšení psychomotorického vývoje) i za cenu mírně zvýšené incidence hyperbilirubinemie vyžadující fototerapii. Doporučení dále popisuje u nezralých novorozenců zlepšení hemodynamiky a navýšení objemu cirkulující krve spolu se snížením některých neonatálních komplikací (PIVH, NEC, AOP) [28].

International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR 2020) a European Resuscitation Council (ERC 2021) doporučují DCC \geq 60 sekund u všech novorozenců, kteří po porodu nevyžadují resuscitaci, a jeví tak uspokojivou aeraci plic. DCC lze provést i v případě zajištění termostabilního prostředí a iniciálních resuscitačních manévřů. Alternativa v podobě UCM by se neměla používat u dětí < 28. gestační týden (zvýšené riziko vzniku PIVH), přestože data pro použití UCM u gestačně starších dětí jsou insuficientní nebo nepřesvědčivá (žádné nebo jen tranzientní výhody v komparaci s ICC/DCC) [29, 30].

ZÁVĚR

Opožděný podvaz pupečníku je nejpřirozenější způsob placentární transfuze. Hemodynamická stabilizace a navýšení cirkulujícího objemu krve prostřednictvím placentární transfuze má mnohé benefity pro novorozence, zvláště nezralé – snížení mortality a incidence signifikantní neonatální morbidit a v neposlední řadě zlepšení psychomotorického vývoje. Z těchto důvodů je doporučeno provádět DCC \geq 60 sekund u všech novo-

rozenců, kteří po porodu nevyžadují resuscitaci a mají optimální aeraci plic (ustanovení funkční reziduální kapacity). Alternativa v podobě UCM by se neměla používat u dětí < 28. gestační týden (riziko PIVH) a data pro použití UCM u gestačně starších novorozenců jsou insuficientní nebo nepřesvědčivá. Současný výzkum se zaměřuje na simultánní provádění placentární transfuze (oběhová stabilizace) s neinvazivní podporou dechové aktivity (ventilační stabilizace) u novorozenců s bezprostřední poruchou poporodní adaptace.

LITERATURA

1. **Hooper SB, Binder-Heschl C, Polglase GR, et al.** The timing of umbilical cord clamping at birth: physiological considerations. *Matern Health Neonatol Perinatol* 2016; 2: 4.
2. **Torres-Cuevas I, Cernada M, Nuñez A, et al.** Oxygen supplementation to stabilize preterm infants in the fetal to neonatal transition: No satisfactory answer. *Front Pediatr* 2016; 4: 29.
3. **Hooper SB, Kitchen MJ, Polglase GR, Roehr CC, Te Pas AB.** The physiology of neonatal resuscitation. *Curr Opin Pediatr* 2018; 30: 187–191.
4. **Katheria AC, Brown MK, Rich W, Arnell K.** Providing a placental transfusion in newborns who need resuscitation. *Front Pediatr* 2017; 5: 1.
5. **Su BH, Lin HY, Huang FK, Tsai ML, Huang YT.** Circulatory management focusing on preventing intraventricular hemorrhage and pulmonary hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Neonatol* 2016; 57: 453–462.
6. **Bhatt S, Alison BJ, Wallace EM, et al.** Delaying cord clamping until ventilation onset improves cardiovascular function at birth in preterm lambs. *J Physiol* 2013; 591: 2113–2126.
7. **Vain NE, Satragno DS, Gorenstein AN, et al.** Effect of gravity on volume of placental transfusion: A multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2014; 384: 235–240.
8. **Jain R, Jain A, Devgan V, Sekhar J.** Effect of alternative positions of neonates prior to delayed cord clamping on placental transfusion: A randomized control trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020; 33: 1511–1516.
9. **Straňák Z, Feyerislová S, Korček P, Dempsey E.** Placental transfusion and cardiovascular instability in the preterm infant. *Front Pediatr* 2018; 6: 39.
10. **Katheria AC, Truong G, Cousins L, Oshiro B, Finer NN.** Umbilical cord milking versus delayed cord clamping in preterm infants. *Pediatrics* 2015; 136: 61–69.
11. **Josephsen JB, Potter S, Armbrrecht ES, Al-Hosni M.** Umbilical cord milking in extremely preterm infants: A randomized controlled trial comparing cord milking with immediate cord clamping. *Am J Perinatol* 2022; 39: 436–443.
12. **Katheria A, Reister F, Essers J, et al.** Association of umbilical cord milking vs delayed umbilical cord clamping with death or severe intraventricular hemorrhage among preterm infants. *JAMA* 2019; 322: 1877–1886.
13. **Backes CH, Huang H, Iams JD, Bauer JA, Giannone PJ.** Timing of umbilical cord clamping among infants born at 22 through 27 weeks' gestation. *J Perinatol* 2016; 36: 35–40.
14. **Fogarty M, Osborn DA, Askie L, et al.** Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 1–18.
15. **Ghavam S, Batra D, Mercer J, et al.** Effects of placental transfusion in extremely low birthweight infants: Meta-analysis of long- and short-term outcomes. *Transfusion* 2014; 54: 1192–1198.
16. **Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, et al.** Delayed versus immediate cord clamping in preterm infants. *N Engl J Med* 2017; 377: 2445–2455.
17. **Backes CH, Rivera BK, Haque U, et al.** Placental transfusion strategies in very preterm neonates: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 47–56.
18. **Dempsey EM, Barrington KJ, Marlow N, O'Donnell CP, Miletin J, Naulaers G, et al.** Management of hypotension in preterm

- infants (The HIP Trial): A randomised controlled trial of hypotension management in extremely low gestational age newborns. *Neonatology* 2014; 105: 275–281.
19. **Sommers R, Stonestreet BS, Oh W, et al.** Hemodynamic effects of delayed cord clamping in premature infants. *Pediatrics* 2012; 129: e667–e672.
 20. **Baenziger O, Stolkin F, Keel M, et al.** The influence of the timing of cord clamping on postnatal cerebral oxygenation in preterm neonates: A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2007; 119: 455–459.
 21. **Brown BE, Shah PS, Affi JK, et al.** Delayed cord clamping in small for gestational age preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226: 247.e1–247.e10.
 22. **Mercer JS, Erickson-Owens DA, Vohr BR, et al.** Effects of placental transfusion on neonatal and 18 month outcomes in preterm infants: A randomized controlled trial. *J Pediatr* 2016; 168: 50–55.e1.
 23. **Dekker J, Martherus T, Cramer SJE, van Zanten HA, Hooper SB, Te Pas AB.** Tactile stimulation to stimulate spontaneous breathing during stabilization of preterm infants at birth: A retrospective analysis. *Front Pediatr* 2017; 5: 61.
 24. **Hoyle ES, Hirani S, Ogden S, Deeming J, Yoxall CW.** Quality improvement programme to increase the rate of deferred cord clamping at preterm birth using the lifestart trolley. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020; 105: 652–655.
 25. **Sæther E, Gülpen FR, Jensen C, Myklebust TÅ, Eriksen BH.** Neonatal transitional support with intact umbilical cord in assisted vaginal deliveries: A quality-improvement cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020; 20: 496.
 26. **McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T, Morris PS.** Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013: CD004074.
 27. **Rabe H, Gyte GM, Díaz-Rossello JL, Duley L.** Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9: CD003248.
 28. **American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice.** Delayed umbilical cord clamping after birth: ACOG committee opinion, number 814. *Obstet Gynecol* 2020; 136: e100–e106.
 29. **Saugstad OD, Robertson NJ, Vento M.** A critical review of the 2020 international liaison committee on resuscitation treatment recommendations for resuscitating the newly born infant. *Acta Paediatr* 2021; 110: 1107–1112.
 30. **Madar J, Roehr CC, Ainsworth S, et al.** European resuscitation council guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. *Resuscitation* 2021; 161: 291–326.

Konflikt zájmu: žádný.

Došlo do redakce: 5. 3. 2022

Adresa pro korespondenci:
 MUDr. Peter Korček, Ph.D.
 Ústav pro péči o matku a dítě
 Podolské nábřeží 157
 147 00 Praha 4
 e-mail: peter.korcek@upmd.eu

Hypertrofie myokardu u novorozence

Kučera J.

Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

SOUHRN

V novorozeneckém věku se s přechodnou hypertrofií myokardu nejčastěji setkáváme u dětí diabetických matek (infant of diabetic mother, IDM), po transfuzním syndromu dvojčat (twin to twin transfusion syndrome, TTTS), u nezralých novorozenců léčených steroidy, u novorozenců po intrauterinním uzávěru tepenné dučeje (ductus arteriosus, DA) a např. u novorozenců po těžkém fetálním distresu, kteří prodělali městnavé srdeční selhání. U řady případů je možné předpokládat i kombinaci příčin – například hyperinzulinismus s léčbou steroidy nebo inotropy. Přes různou etiologii bývají echokardiografické nálezy podobné a principy léčby nejzávažnějších případů shodné.

KLÍČOVÁ SLOVA

novorozenec, hypertrofie myokardu

SUMMARY

Neonatal myocardial hypertrophy

Transient myocardial hypertrophy in the neonate is most frequently seen in infants of diabetic mothers, in monozygotic twins after transfusion syndrome, in premature infants given steroids, in neonates after intrauterine closure of arterial duct or severe fetal distress with congestive heart failure. In many cases we assume combined etiology e.g. hyperinsulinism and steroids or inotropes administration. Echocardiographic findings and management of most severe cases are very similar regardless different etiologies.

KEYWORDS

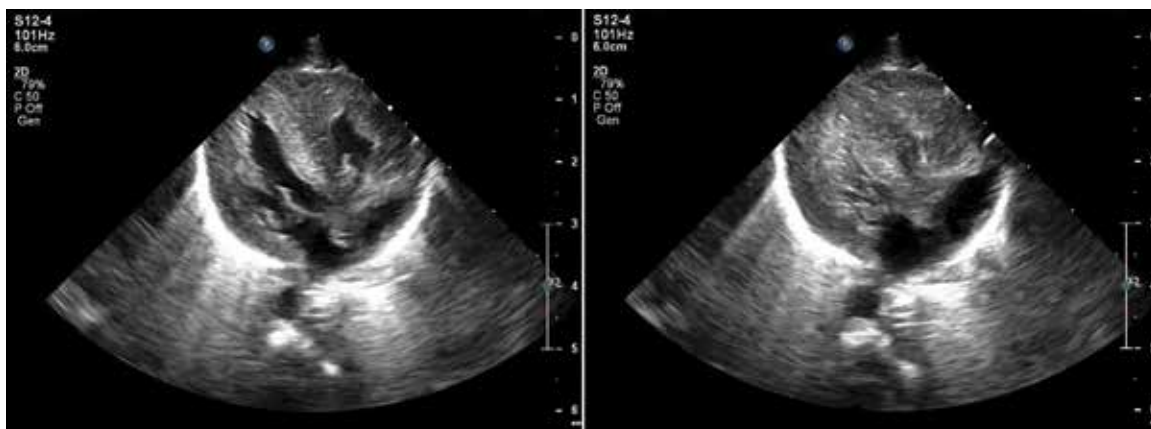
neonate, myocardial hypertrophy

Čes. Slov. Neonat. 2022; 28 (1) 55–61

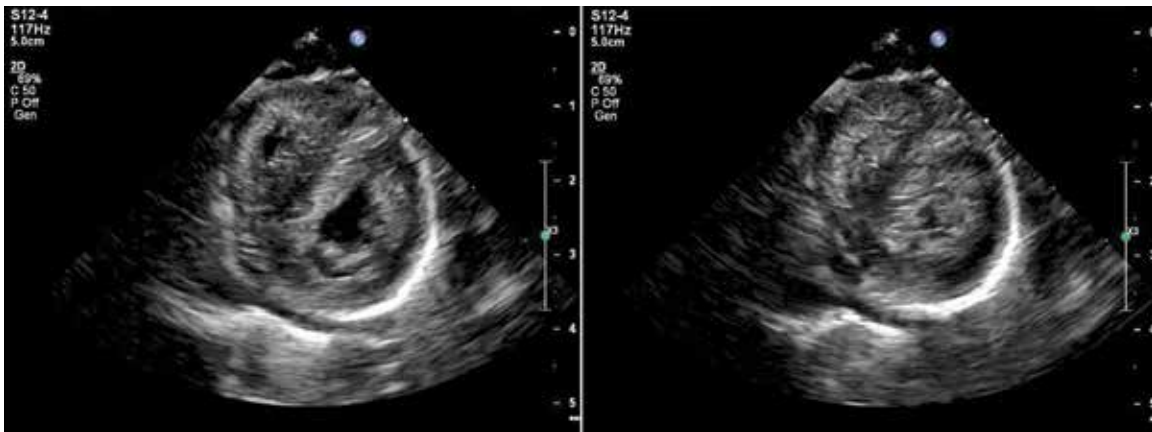
ÚVOD

Hypertrofie myokardu (myocardial hypertrophy, MH) u novorozenců je heterogenní onemocnění charakterizované odlišnostmi ve struktuře a funkci myokardu

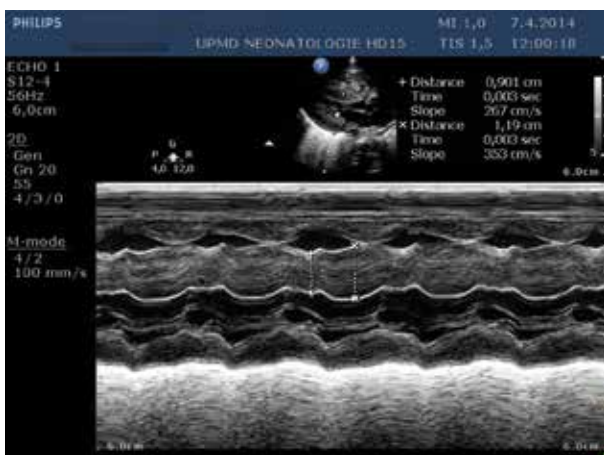
při absenci strukturální vady srdce. V pozdějším věku má většina případů hypertrofie myokardu genetickou příčinu – asi v 80 %. Nejčastěji se jedná o mutace v genech kódujících kontraktilní proteiny sarkoméru, dále o vrozené poruchy metabolismu (např. střáda-



Obř. 1. Echokardiografie, B obraz, modifikovaná čtyřduřinová projekce v diastole a systole. Výřasná hypertrofie myokardu se zmenšeným objemem komor. Pacient byl akceptorem při transfuzním syndromu dvojčat.



Obr. 2. Echokardiografie, B obraz, projekce v krátké ose v diastole a systole (tentýž pacient jako na obr. 1)



Obr. 3. Echokardiografie, M-mode levé komory, hypertrofie myokardu, měření šíře komorového septa v systole a diastole (pacient po čtyřdenním podávání hydrokortizonu)



Obr. 4. Echokardiografie, B obraz, hypertrofie myokardu, měření šíře komorového septa v systole a diastole. Pacient akceptorem při transfuzním syndromu dvojčat, komplikovaném akutní fetofetální transfuzí po úmrtí dvojčete. Těžká anemie korigována transfúzí *in utero*

vé choroby) a mitochondriální vady, RASopatie (např. syndrom Noonanové) nebo jiné vzácnější syndromy a neuromuskulární onemocnění jako je Friedrichova ataxie [5]. Geneticky podmíněným hypertrofiím by měl být rezervován název „hypertrofická kardiomyopatie“ (hypertrophic cardiomyopathy, HCM). HCM mívají velmi vzácně projevy již v novorozeneckém věku a (na rozdíl od MH s jinou etiologií) zpravidla neustupují a mají špatnou prognózu. Echokardiograficky jsou všechny typy MH prakticky nerozlišitelné [12]. K určení etiologie pak vede cesta přes anamnézu, hodnocení vývoje nálezu v čase a podrobné genetické vyšetření nebo i biopsii myokardu.

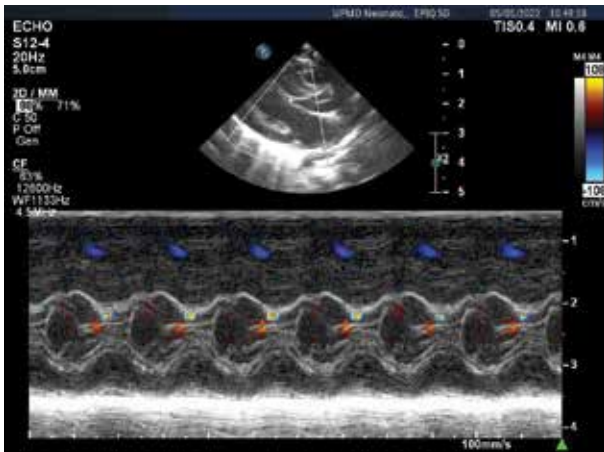
Diagnóza je echokardiografická, vodítkem však může být i kardiomegalie na RTG nebo známky hypertrofie na EKG. Často jde o překvapivé vedlejší nálezy. Pozorujeme zvýšenou tloušťku komorového septa a/nebo stěn komor (obr. 1 a 2). Arbitrážní hranicí bývá odchylka tloušťky komorového +2SD od normy. Měření lze provádět jak z M-mode, tak z B obrazu (obr. 3 a 4). Objem

postížených komor je snížený. Zhoršená bývá zejména diastolická funkce. Při obstrukci výtokového traktu komory je narušena i její systolická funkce.

Klinicky je naštěstí většina případů i pokročilé MH bez příznaků. Onemocnění má po pominutí příčiny přirozeně příznivý průběh. Přesto mohou být jednotlivé případy vážné až fatální, zvláště při nepříznivých dalších okolnostech (komorbidita, tachykardie, nevhodná farmakologická léčba, dehydratace). Prvním klinickým projevem může být systolický šelest při obstrukci výtokového traktu levé nebo pravé komory.

HYPERTROFIE MYOKARDU NOVOROZENCE DIABETICKÉ MATKY

Pregestační diabetes má 0,5–2 % těhotných. Gestační diabetes vznikne u dalších 2–4 %. Hypertrofie myokardu se u dětí diabetických matek (IDM) v nějaké míře



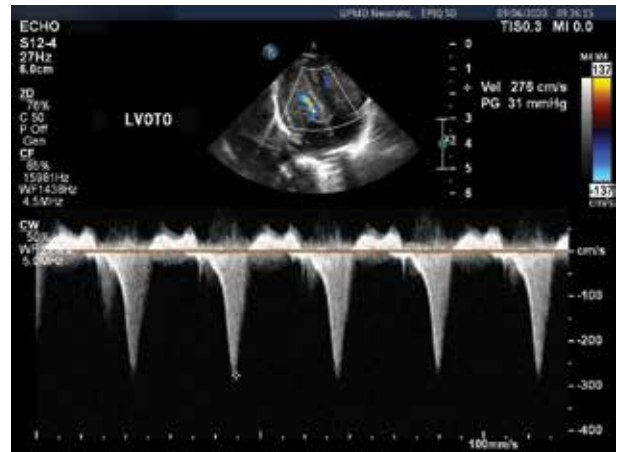
Obr. 5. Echokardiografie, barevný M-mode levé komory, střední hypertrofie komorového septa s akcelerací toku mezi předním cípem mitrální chlopně a komorovým septem (modrozlutý turbulentní signál)

projev u 30 % z nich. Symptomatických je mezi 3–30 %. Incidence je vyšší u matek s diabetem I. typu. MH u IDM vymizí zpravidla do 2 týdnů až 4 měsíců. Hypertrofie myokardu u IDM je anabolickým následkem mateřské hyperglykemie a fetálního hyperinzulinismu. Inzulin působí zvýšení syntézy a ukládání tuku a glykogenu v buňkách fetálního myokardu [5]. Vysoká hladina glukózy negativně ovlivňuje zrání myokardu a vyvolává intenzivní proliferaci kardiomyocytů [11]. Přes všeobecně příznivou prognózu se ale může vyskytnout případ s dramatickým průběhem.

Hypertrofie postihuje ve většině případů pouze komorové septum. Mírné případy mají zhoršenou diastolickou funkci levé komory při její normální systolické funkci. U těžších případů postihuje hypertrofie i stěny komor a může dojít v extrémním případě až k obstrukci výtokového traktu levé komory (left ventricular out-flow tract obstruction, LVOTO). Obstrukce vzniká mezi předním cípem mitrální chlopně a komorovým septem, kde pozorujeme turbulentní zrychlený tok (obr. 5 a 6). Následkem je snížený srdeční výdej.

Při léčbě je důležité podávat dostatečné množství tekutin, kterým zajistíme optimální plnění komor (preload). Naopak jsou kontraindikována diuretika. Udržování přiměřeně vysokého afterloadu snižuje nežádoucí gradient přes LVOTO. Prevence tachykardie je další důležitou součástí léčby [8].

Farmakologická léčba využívá většinou betablokátorů. Je popsáno také použití intravenózního esmololu, jehož výhodou je krátký biologický poločas a tím dobrá titrovatelnost efektu. Po zlepšení echokardiografického nálezu je možný přechod na perorálně podávaný propranolol [5]. V případech těžkého stavu s hypotenzí se nově ukazuje jako vhodný lék vasopresin (ADH). Absorpce vody a současně systémová vazokonstrikce mají potenciál příznivě ovlivnit preload i afterload bez tachykardie. Vedlejším účinkem je však hyponatremie,



Obr. 6. Echokardiografie, CW Doppler, obstrukce výtokového traktu levé komory s akcelerací toku (tentýž pacient jako na obr. 4)

kteou lze zvládnout upraveným přívodem natria. Podávání vasopresinu v publikovaných kazuistikách překvapivě nevedlo k oligurii, protože se současně zvýšila diuréza zlepšením krevního tlaku. Přechodnou hyponatremii přičítají autoři spíše zvýšené exkreci natria. Při léčbě vasopresinem pozorovali zřetelné snížení tlakového gradientu na LVOTO [3]. Publikovaná data jsou slibná, ale chybí robustní kontrolované randomizované studie. Inotropy, jinak obvyklá volba u oběhově nestabilních novorozenců, jsou kontraindikovány – zhoršují LVOTO a zkracují plnicí čas (filling time), čímž mohou zhoršit srdeční výdej [3].

HYPERTROFIE MYOKARDU U MONOCHORIÁLNÍCH DVOJČAT PO TRANSFUZNÍM SYNDROMU

Zcela odlišnou etiologii hypertrofie myokardu mají příjemci při transfuzním syndromu (TTTS) monochoriálních biamniálních (monochorionic diamniotic, MCDA) dvojčat. Tito pacienti daleko častěji vyžadují intenzivní péči, protože jsou zatíženi více rizikovými faktory, jako je prematurita a intrauterinně prodělané stavy oběhové nestability, které mohou extrémně vést až k hydropsu plodu nebo k intrauterinnímu úmrtí.

TTTS se vyskytuje u 10–15 % MCDA dvojčat. Neléčení nese riziko zvýšené mortality a závažné morbidity. Vznik funkčních změn na srdci je následkem nestejně velkých cirkulujících objemů (hypovolemie a hypervolemie), které vedou k systolické a diastolické dysfunkci, a to zejména u příjemců. Tyto zprvu funkční změny mohou dokonce vést ke vzniku získané strukturální srdeční vady u příjemce, vzácně u dárce. Patofyziologickým podkladem TTTS je existence arteriovenózních, arterioarteriálních a venovenózních spojek ve společné placentě. TTTS se nejčastěji projeví mezi 15. až

25. týdnem těhotenství. Vznik může být plíživý i akutní. Primárně hemodynamicky abnormální situace je doprovázená endokrinními změnami. Léčba TTTS *in utero* laserovou koagulací (fetoscopic laser coagulation, FLC) cévních spojek může přirozeně progresivní povahu onemocnění zvrátit [9].

U příjemce je vysoký preload s absolutním nárůstem cirkulujícího objemu a srdečního výdeje. Hypervolemie vede přes dilataci myokardu k sekreci natriuretických peptidů, síňového natriuretického proteinu (ANP) a mozkového natriuretického proteinu (BNP). Následkem toho je zvýšená diuréza a vzniká polyhydramnion. Stoupá také cévní rezistence (afterload) a tím krevní tlak. Hypertenze u příjemce je přisuzována řadě vazomotorických mediátorů, zejména endotelinu, ale také aktivaci systému renin-angiotenzin (RAS). Endotelin způsobuje hypertrofii myokardu nepřímo přes hypertenzi, ale také přímo, a to stimulací myocytů, které způsobují remodelaci myokardu. Zdrojem endotelinu je částečně placenta a částečně dárce. Endokrinní vlivy se podílejí na MH, která bývá výraznější, než by odpovídalo prostému objemovému přetížení. MH je doprovázená zvětšením srdce, snížením compliance myokardu a regurgitací atrioventrikulárních chlopní.

Dárce je vystaven hypovolemii a hypoperfuzi, která způsobuje oligurii a oligohydramnion. Na hypoperfuzi reaguje organismus dárce aktivací systému renin-angiotenzin. V důsledku toho stoupá vaskulární rezistence. Cirkulace dárce je hypovolemická, zároveň však hyperdynamická. Nastane-li vazokonstrikce i v placentě, může to vést k redistribuci oběhu plodu a k růstové restrikci.

Vývoj TTTS u plodů může být hodnocen skórovacími systémy. Původní hodnocení (pětistupňová klasifikace podle Quintera) zahrnovalo velikost močového měchýře plodu dárce, umbilikální Doppler a Doppler v ductus venosus, přítomnost hydrospu, ev. úmrtí plodu. Novější přístup zahrnuje také hodnocení srdce příjemce pomocí indexu výkonnosti myokardu (myocardial performance index, MPI), který využívá Dopplerem měřených systolických časových intervalů. Hodnota MPI je nepřímo úměrná míře myokardiální dysfunkce (komorové hypokinezi). Dalšími hodnocenými ukazateli je hypertrofie myokardu (pravé nebo obou srdečních komor), rozměr srdce, charakter průtoku na atrioventrikulárních (AV) chlopních a přítomnost obstrukce výtokového traktu pravé komory (RVOTO) a/nebo regurgitaci na chlopni plicnice [9].

Diastolická dysfunkce u příjemce předchází vzniku systolické dysfunkce. Změny se projeví dříve u pravé než u levé komory. Tato sekvence je specifická pro TTTS a pomůže odlišit jiné komplikace u monochoriálních biamniálních dvojčat, včetně selektivní růstové restrikce. Hypertrofický myokard má sníženou poddajnost (compliance) a může způsobovat až monofázický průtok AV chlopněmi. Rovněž u dárce se může projevit zhoršení diastolické funkce pravé komory jako následek zvýšené cévní rezistence placenty.

Vývoj tíže TTTS je velmi obtížně predikovatelný. U TTTS II. stupně dle Quintera má 65 % recipientů již změny na myokardu. Problémem je, že zařazení hodnocení srdce do rozhodování o intervenci (FLC) může vést k nadhodnocení stupně TTTS, a může tak vést častěji ke zbytečnému provedení této rizikové procedury. Výsledky takových předčasných intervencí jsou pak optimističtější než těch indikovaných pouze podle Quinterovy klasifikace. Měření stupně postižení srdce je časově náročné a např. při polyhydramniu i zatěžující pro pacientku. Optimální kombinace Quinterovy klasifikace a údajů o srdci recipienta se mezi centry liší a dále se hledá.

Nejefektivnější léčbou oběhové situace u TTTS je FLC, která ve velké míře oddělí cirkulace obou plodů. Vedle úpravy hemodynamické situace zamezí také nežádoucímu přestupu hormonů mezi plody. Během výkonu se zhorší oběhová situace příjemce, avšak po několika dnech nastává zlepšení funkce myokardu. Podobně u dárce vede FLC zprvu k relativnímu objemovému přetížení (extrémně až k přechodnému hydrospu). Tyto změny lze omezit pořadím okludovaných spojek, kdy je snaha dříve přerušit cévy od dárce k příjemci než cévy s opačným směrem toku. Větší vliv na rychlost zotavení může mít doba trvání TTTS než jeho stupeň při výkonu [9].

Zajímavá je asociace TTTS a vyšší incidence strukturálních srdečních vad, jejichž vznik je pravděpodobně indukovan abnormální hemodynamikou a/nebo hormonálními vlivy. Až u 20 % příjemců jde o anomálie výtokového traktu pravé komory (right ventricular outflow tract, RVOT), dysplazie, stenózy, insuficience či funkční atrezie chlopně plicnice. U dárce se zdá být mírně vyšší incidence koarktace aorty [9].

Mechanismus vzniku strukturálních vad není zcela jasný. Předpokládá se, že u příjemců postupně vzniká hypertrofie myokardu pravé komory (right ventricle, RV), následovaná její systolickou dysfunkcí a hypertenzí, trikuspidální insuficiencí a až neschopností RV vyvinout dostatečný tlak k otevření pulmonální chlopně. Následuje vznik subvalvulární obstrukce RVOT (RVOTO) a valvulární stenózy plicnice. U dárce se předpokládá, že při vysoké placentární rezistenci, hypovolemii a sníženém srdečním návratu je omezen průtok krve v aortě. Následkem je porucha růstu aorty, vedoucí až ke vzniku koarktace. Někdy bývá rovněž zmiňován vyšší výskyt defektů síňového septa, který je pravděpodobně indukovan vyšším průtokem přes foramen ovale v průběhu TTTS. Společným rysem je tedy narušený růst struktur v důsledku abnormálního průtoku [15].

Postnatálně je u všech dvojčat s TTTS doporučeno provést echokardiografické vyšetření. U recipientů je třeba se zaměřit na hypertrofii myokardu, RVOTO, perzistující plicní hypertenzi a průtok plicnicí; u dárce na koarktaci aorty a funkci levé komory [5]. U příjemců pozorujeme hypertrofii myokardu a výraznou trikuspidální regurgitaci. Ejekční frakce levé komory bývá v normě,

přestože podrobnější vyšetření může vykazovat mírné známky zhoršené kontraktility. Zlepšením kontraktility může hypertrofie zprvu ještě progredovat, obvykle však vymizí do 2 týdnů až 2 měsíců a je považována za reverzibilní stav. Histopatologicky bývá obraz myokardiální hypertrofie s endokardiální fibroelastózou. Stenóza či atrezie plicnice jsou mnohem vzácnější než hypertrofie. Mohou dokonce vzniknout až postnatálně. Incidence bývá 5 % u příjemců. V nejtěžších případech je popsána i nutnost balónkové valvuloplastiky. Při výrazné hypertrofii myokardu se vzácněji může objevit kromě obstrukce výtokového traktu pravé komory i jeho obstrukce v levé komoře. LVOTO může být také zhoršena uzávěrem tepenné dučeje, který sníží preload levé komory [15].

U novorozenců narozených s větším časovým odstupem od provedení FLC nemusí být snadná identifikace dárce a příjemce. U dárce i příjemce je indikován monitoring krevního tlaku. Růstová restrikce s dysfunkcí myokardu, chronická hypoperfuze ledvin, změny cévní rezistence a samotná prematurita jsou rizikovými faktory pro vznik hypertenze. Zvýšené riziko trvá i pro pozdější věk [9].

Údaje o specifické léčbě MH u novorozenců po TTTS u MCDA dvojčat jsou v literatuře velmi sporadické a nejsou opřené o kontrolované randomizované studie. Pacienti se většinou rodí nezralí a často mívají komplikovaný respirační průběh s plicní hypertenzí. I velmi výrazné hypertrofie myokardu jsou většinou dobře snášeny nebo jsou zcela asymptomatické. U těžších případů s oběhovou nestabilitou je důležitá iniciálně volumoterapie. Dále je vhodné nepodávat léky, které mohou hypertrofii zhoršit (steroidy, inzulin, inotropy).

HYPERTROFIE MYOKARDU PO INTRAUTERINNÍM UZÁVĚRU TEPENNÉ DUČEJE

U plodu odklání tepenná dučej (ductus arteriosus, DA) 90 % průtoku z plicního do systémového řečiště. Průchodnost DA je podmínkou normální fetální cirkulace. Uzávěru DA brání mj. prostaglandin E2 (PGE2) a nízká oxemie. Uzavře-li se DA intrauterinně, vede to u plodu ke zvýšenému plicnímu průtoku, dilataci pravé komory, plicní hypertenzi s městnavým srdečním selháním, trikuspidální regurgitací a následně k hypertrofii pravé komory až k úmrtí plodu. U novorozence lze očekávat potřebu mechanické ventilace, inhalace oxidu dusnatého a ev. až léčbu ECMO. V literatuře jsou popsány jak případy s mírným, tak s fatálním neonatálním průběhem. Trvá-li uzávěr DA dlouho, lze předpokládat remodelaci plicního řečiště a obtížný průběh. Naopak dojde-li k porodu brzy po uzávěru DA, průběh bývá mírnější. Spolehlivá data o prospěšnosti pokusů znovu otevřít DA pomocí PGE2 nebo milrinonu chybí [2].

Většina případů intrauterinního uzávěru DA nemá jasnou vyvolávající příčinu. Riziko uzávěru DA zvyšuje podávání inhibitorů cyklooxygenázy (indometacin, salicyláty) a glukokortikoidů matce. Na zvířatech byl prokázán tento efekt u metylxantinů (kofein) a nesteroidních antiflogistik (NSAID).

Při časném echokardiografickém vyšetření nenacházíme průchodný DA a pozorujeme malý objem pravé komory s hypertrofií jak její přední stěny, tak komorového septa a dále trikuspidální insuficienci s vysokým gradientem. Levá komora má normální stěnu [1].

HYPERTROFIE MYOKARDU PO EXPOZICI STEROIDŮM

Všichni nedonošení mají mírně širší komorové septum a změny ve struktuře a funkci RV. Mají prokazatelně omezenou schopnost kardiovaskulární adaptace na zátěž. Již steroidy podávané matce ovlivní komplexní proces dozrávání myokardu, včetně změny způsobu růstu kardiomyocytů od proliferativního k hypertrofickému. Přes trend ke sníženému postnatálnímu používání steroidů a jejich dávek při léčbě chronického plicního onemocnění se nadále setkáváme s nezralými novorozenci, u kterých se po jejich podání rozvine hypertrofie myokardu. Byl prokázán vztah mezi různě dlouhým podáváním dexametazonu a vznikem přechodné hypertrofie myokardu [14]. Cochranova databáze potvrzuje, že léčba steroidy je spojena se zvýšeným rizikem vzniku MH a hypertenze [6]. Vztah k dávce a délce podávání je překvapivě nevýrazný.

Patofyziologický mechanismus vzniku hypertrofie není dosud přesně vysvětlen. Jednou z teorií je, že steroidy bývají podávány u dětí s oběhovou nestabilitou, která je spojena s nižší hladinou kyslíku, podobnou fetálnímu prostředí. To samo může vést ke zvýšené proliferaci kardiomyocytů. Dexametazon může ovlivnit hospodaření s kalciumem a aktivuje kalcineurin. U krys vede antenatální podávání dexametazonu ke zvýšené proliferaci kardiomyocytů [11].

Hypertrofie bývá nejvýraznější 1–3 týdny od podání steroidů (kromě dexametazonu i hydrokortizonu) a následně ustupuje, někdy velmi pomalu. Postihuje komorové septum a zadní stěnu levé komory. U některých pacientů se může náleze vyvinout až do obrazu LVOTO. Dlouhodobé následky nejsou jasné [14]. Zjištění signifikantní hypertrofie myokardu s LVOTO je indikací k přerušení podávání steroidů.

HYPERTROFIE MYOKARDU PO PRODĚLÁNÍ AKUTNÍHO FETÁLNÍHO DISTRESU

Podle některých autorů může být vyvolavatelem přechodné MH i prodělaný akutní fetální distress doprovázený ischemií myokardu [13]. Projeví se buď smrtí



Obr. 7. Echokardiografie u pacienta s hydropsem a těžkou fetální anémií: **a** – čtyřdutinová projekce 1. den života, městnavé srdeční selhání; **b** – čtyřdutinová projekce 7. den života, hypertrofie myokardu; **c** – dlouhá osa 39. den života, normální nález

plodu, nebo těžkou oběhovou nestabilitou ihned po porodu s hydropsem, nebo bez něj. Intenzivní postnatální léčba, včetně steroidů a inotropů, se může výrazně podílet na vzniku pozdější přechodné hypertrofie myokardu [7]. Na obr. 7 je echokardiografický nález u pacienta s těžkou fetální anémií a hydropsem, pořízený 1., 7. a 39. den života. Iniciálně měl známky městnavého srdečního selhání, postupně se rozvinula MH, která vymizela do propuštění. Pacient byl v 1. týdnu života léčen transfuzemi, volumoterapií, katecholaminy a krátce i steroidy. Hypertrofie myokardu byla však popsána i po těžké fetální anémii při Rh izoimunizaci, kde jedinou léčbou byla výměnná transfuze [4]. Na mechanismu vzniku MH v těchto situacích se pravděpodobně podílí jak ischemie a dilatace myokardu, tak současně endokrinní vlivy. U plodů s těžkou imunní anémií a hypertrofií myokardu byly prokázány zvýšené hladiny endogenních katecholaminů [10, 13].

Různá doba trvání a rychlost nástupu příčiny a také vliv postnatální léčby ovlivňuje echokardiografický obraz. MH může být pozorovatelná již první dny po porodu nebo se rozvine až v 1. týdnu života. Zprvu bývá postiženo jen komorové septum, později se může objevit hypertrofie zadní stěny levé komory a někdy až LVOTO. Stav bývá doprovázen biochemickými a elektrofyziologickými známkami ischemie myokardu [13].

Řada kazuistik o hypertrofii myokardu po fetálním distresu podceňuje vliv podaných léků před vlastním zachycením hypertrofie a pravděpodobně se jedná o souběh příčin (ischemie myokardu, léky). Etiologicky se jedná o situaci, která má mnoho společných rysů s hypertrofií myokardu u monochoriálních dvojčat po TTTS (fetální srdeční selhání a endokrinní odezva).

ZÁVĚR

Hypertrofie myokardu se u novorozenců objevuje v různých scénářích a kromě těch s genetickým původem mávají příznivý přirozený průběh. Nejzávažnější a nejčastější bývají případy spojené s transfúzním syndromem

monochoriálních dvojčat, jejichž průběh zatěžují i další rizikové faktory – zejména prematurita. Časně provedené základní echokardiografické vyšetření u oběhově nestabilních pacientů pomůže v určení etiologie, vyloučí strukturální vadu, odstraní pochybnosti o době vzniku hypertrofie a při zavřené tepenné duceji ukáže s vysokou pravděpodobností na možnou příčinu. Informace o výrazné hypertrofii, případně o obstrukci výtokových traktů komor, ovlivní taktiku přívodu tekutin a volbu léků při oběhovém selhání. Pokud během hospitalizace hypertrofie zřetelně neustoupí, měl by být konzultován kardiolog a genetik.

LITERATURA

1. **Alp H, Karatas Z, Baysal T.** Transient severe isolated right ventricular hypertrophy in neonates. *J Clin Neonatol* 2014; 3 (3): 161–163. doi: 10.4103/2249-4847.140405
2. **Aslam M, Christou HA.** Intrauterine closure of the ductus arteriosus: Implications for the neonatologist. *Am J Perinatol* 2009; 26: 473–478. doi: 10.1055/s-0029-1214247
3. **Boyd SM, Riley KL, Giesinger RE, McNamara P.** Use of vasopressin in neonatal hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Case series. *J Perinatol* 2020. doi: 10.1038/s41372-020-00824-7
4. **Carter BS, DiGiacomo JE, Balderston SM, Wiggins JV, Merenstein GB.** Disproportionate septal hypertrophy associated with erythroblastosis fetalis. *Arch Pediatr & Adol Med* 1990; 144(11): 1225–1228. doi: 10.1001/archpedi.1990.021503
5. **Codazzi AC, Ippolito R, Novara C, Tondina E, Cerbo RM, Tzialla C.** Hypertrophic cardiomyopathy in infant newborns of diabetic mother: A heterogeneous condition, the importance of anamnesis, physical examination and follow-up. *Ital J Pediatr* 2021; 47: 197. doi: 10.1186/s13052-021-01145-x
6. **Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL and Cochrane neonatal group.** Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10: CD001145. doi: 10.1002/14651858.CD001145.pub4
7. **Kucera J, Kucerova I, Cunat V.** Non-immune hydrops fetalis – case report. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 2006; 28(4): 555. doi: 10.1002/uog.3562
8. **Levy PT, Tissot C, Horsberg Eriksen B, Nestaas E, Rogerson S, McNamara P, El-Khuffash, de Boode WP.** Application of neonatologist performed echocardiography in the assessment and management of neonatal heart failure unrelated to congenital heart disease. *Pediatric Research* 2018; 84: 78–88. doi: 10.1038/s41390-018-0075-z
9. **Manning N, Archer N.** Cardiac manifestations of twin-to-twin transfusion syndrome. *Twin Res Human Gen* 2016; 19(3): 246–254. doi:10.1017/thg.2016.20

10. **Oberhoffer R, Grab D, Keckstein J, Högel J, Terinde R, Lang D.** Cardiac changes in fetuses secondary to immune hemolytic anemia and their relation to hemoglobin and catecholamine concentrations in fetal blood. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 396–400. doi: 10.1046/j.1469-0705.1999.13060396.x
11. **Seok H, Oh JH.** Hypertrophic cardiomyopathy in infants from the perspective of cardiomyocyte maturation. *Korean Circ J* 2021; 51(9): 733–751. doi: 10.4070/kcj.2021.0153
12. **Stegeman R, Pauuw ND, de Graaf R, van Loon RLE, Termote JUM, Breur MPJ.** The etiology of cardiac hypertrophy in infants. *Scientific Reports* 2021; 11(1). doi: 10.1038/s41598-021-90128-3
13. **Vaillant MC, Chantepie A, Casasoprana A, Chamboux C, Suc AL, Gold F, Laugier J.** Transient hypertrophic cardiomyopathy in neonates after acute fetal distress. *Pediatr Cardiol* 1997; 18(1), 52–56. doi: 10.1007/s002469900110
14. **Vrselja A, Pillow JJ, Black MJ.** Effect of preterm birth on cardiac and cardiomyocyte growth and the consequences of antenatal and postnatal glucocorticoid treatment. *J Clin Med* 2021; 10: 3896. doi: 10.3390/jcm10173896
15. **Yoda H.** Fetal and neonatal circulatory disorders in twin to twin transfusion syndrome. *J Nippon Med Sch* 2019; 86: 192–200. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2019_86-301

Konflikt zájmu: žádný.

Došlo do redakce: 28. 2. 2022

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Jáchym Kučera
Ústav pro péči o matku a dítě
Podolské nábřeží 157
147 00 Praha 4
e-mail: jachym.kucera@atlas.cz

Okluze retinální arterie u extrémně nezralého novorozence s *Escherichia coli* meningitidou

Straňák Z.^{1,2}, Korček P.^{1,2*}, Širc J.^{1,2}, Bryhcínová P.³, Zabanová A.³

¹Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

³Soukromé oddělení dětské oftalmologie, Praha

SOUHRN

Okluze větve retinální arterie (branch retinal artery occlusion, BRAO) nebyla dosud u extrémně nezralého novorozence s *E. coli* meningitidou popsána. Autoři prezentují BRAO jako komplikaci pozdní sepse s meningitidou. BRAO byla diagnostikována během standardního screeningového vyšetření retinopatie nedonošených (RetCam Shuttle 3). Vyšetření prokázalo neočekávanou oční patologii – BRAO, která paradoxně dočasně snížila závažnost retinopatie. V dalším průběhu však byla indikována a následně provedena laserová koagulace. Poškození sítnice progredovalo do subtotální atrofie sítnice a nepříznivé prognózy *quoad visum*. Digitální zobrazení sítnice a důkladné oftalmologické vyšetření by mělo být v těchto případech součástí diagnostického protokolu.

KLÍČOVÁ SLOVA

okluze, retinální arterie, meningitida, retinopatie nedonošených, retinální kamera

SUMMARY

Branch retinal artery occlusion in extremely preterm newborn with *Escherichia coli* meningitis

Branch retinal artery occlusion (BRAO) in an extremely preterm newborn with *E. coli* meningitis has never been described before. Authors present the BRAO as a consequence of late onset sepsis complicated by meningitis. Patient underwent standard digital imaging (RetCam Shuttle 3) for the detection of retinopathy of prematurity. The examination revealed unexpected BRAO that temporarily diminished the severity of retinopathy. However, the laser coagulopathy was indicated and subsequently performed. Retinal injury progressed to subtotal retinal atrophy and unfavorable visual prognosis. Retinal digital imaging and thorough ophthalmologic evaluation should be standard examinations in these scenarios despite mandatory protocol for retinopathy screening.

KEYWORDS

occlusion, retinal artery, meningitis, retinopathy of prematurity, retinal camera

Čes. Slov. Neonat. 2022; 28 (1) 62–64

ÚVOD

Okluze větví retinální arterie (BRAO) je v novorozenecké populaci extrémně vzácnou komplikací. Na rozdíl od dospělé populace neexistují u novorozence specifické příznaky onemocnění [9]. Retinální arteriální okluze jsou proto diagnostikovány náhodně při oftalmologickém vyšetření nebo pomocí digitálního zobrazení sítnice. U většiny zaznamenaných případů byly popsány rizikové faktory pro vznik arteriální okluze: dehydratace, hyperkoagulační stav, hyperhomocysteinemie, retinoblastom, retinopatie nedonošených [1, 6]. Sepse je příkladem systémového onemocnění, které může mít výrazný vliv na poškození sítnice [10]. Novorozenecká meningitida způsobená *E. coli* je život ohrožující infekce s mnoha komplikacemi: ventrikulitida, ventrikulomegalie, mozkový absces, vaskulitida, infarkty nebo trombózy [4].

Cílem sdělení je prezentovat závažný průběh novorozenecké sepse/meningitidy komplikované vznikem BRAO. U novorozenců s meningitidou by mělo být vždy provedeno digitální zobrazení sítnice se zaměřením na potencionální patologii retinálních cév, zvláště vzhledem k absenci očních příznaků.

KAZUISTIKA

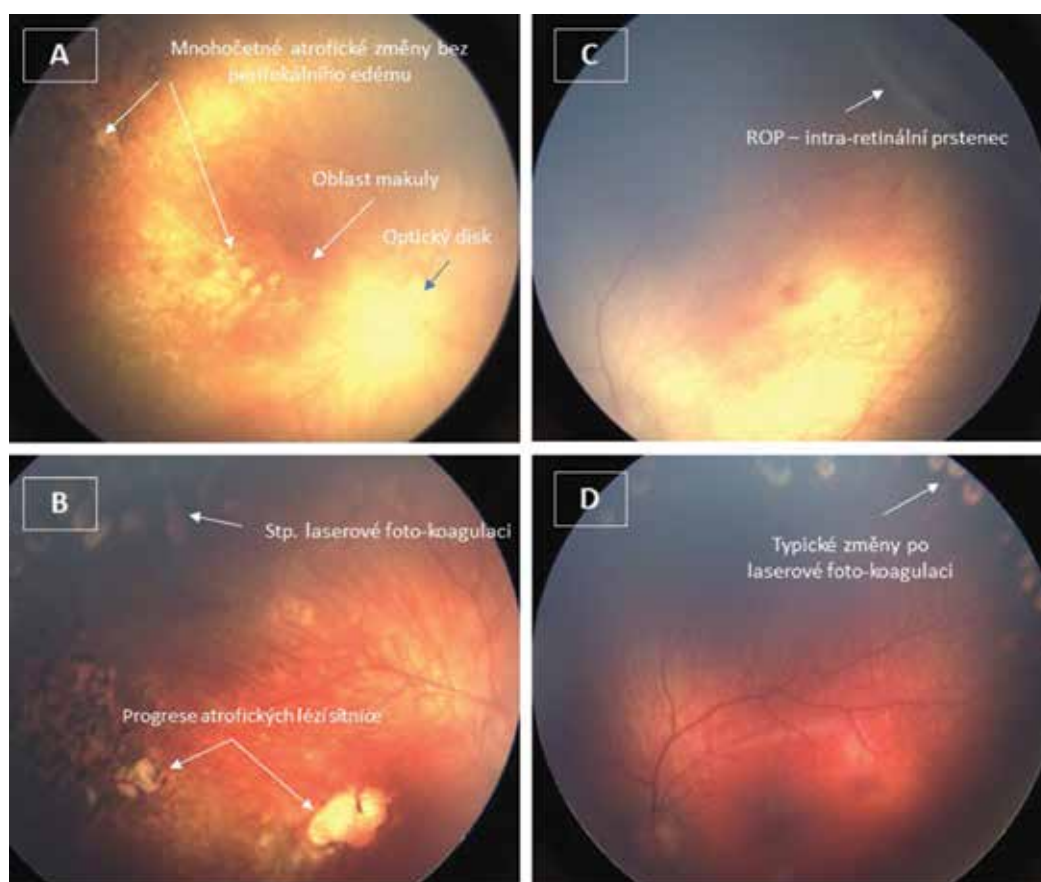
Novorozeneček extrémně nízké porodní hmotnosti (530 gramů), porozený ve 27. týdnu těhotenství akutním císařským řezem pro předčasný odtok plodové vody a fetální růstovou restrikci. Po porodu v klinickém obraze dominoval pouze syndrom dechové tísně. Desátý den života dochází k celkové deterioraci stavu v důsledku pozdní sepse/nekrotizující enterokolitidy. V dalším průběhu stav komplikován purulentní meningitidou (v hemokultuře

a mozkomíšním moku detekována *E. coli*). Zahájena terapie ATB (Cefotaxim, Gentamycin). S ohledem na opakovaně pozitivní nález *E. coli* v mozkomíšním moku provedeno vyšetření MR, které prokázalo ventrikulitidu, mozkové abscesy a finálně obstrukční hydrocefalus, který byl řešen po eradikaci infekce ventrikuloperitoneálním shuntem. První oftalmologické vyšetření bylo provedené standardně ve 32. postmenstruačním týdnu s normálním nálezem. Ve 33. týdnu se na obou očích objevila retinopatie nedonošených (retinopathy of prematurity, ROP) 1. stupně a následně v průběhu 35. týdne (53. den) se na pravém oku objevily mnohočetné kruhové needematózní atrofické léze (zóna II a dolní temporální kvadrant až po makulární oblast). Nález na obrázku 1. Stav hodnocen jako tromboembolická poranění větví centrální sítnicové arterie (BRAO). Nebyly zjištěny žádné známky nitroočního zánětu. Léze byly lokalizovány ve vaskularizované části sítnice, centrálně od linie ROP. Na levém oku byly patrné pouze změny ROP. Retinopatie progredovala během následujících 14 dnů (levé oko bylo postiženo výrazněji) a vyžádala si laserovou fotokoagulaci obou očí (62. den). Atrofické změny vedly ke

ztrátě zrakové ostrosti a periferního vidění na pravém oku. Dítě zůstává nadále ve sledování oftalmologů, prognóza onemocnění je nadále nepříznivá.

DISKUZE

BRAO jsou velmi vzácné a prakticky neexistují žádné klinické příznaky, které by nás mohly nasměrovat ke správné diagnóze [9]. Za těchto okolností se digitální zobrazení sítnice jeví jako zásadní pro stanovení diagnózy. Nejenže je zobrazení RetCam srovnatelné se standardním binokulárním oftalmologickým vyšetřením používaným pro screening ROP, ale může odhalit i jiná onemocnění sítnice než ROP, která by jinak byla přehlédnuta [7]. Jayadev et al. ve své studii 1450 kojenců prokázali, že u téměř 8 % těchto pacientů RetCam odhalila jinou diagnózu než ROP [5]. Zajímavé je, že většina těchto „dodatečných“ diagnóz byla stanovena v zadním očním segmentu ve srovnání s předním (72 % vs. 28 %). Digitální zobrazení bylo úspěšné při odhalování krvácení



Obr. 1. Digitální vyšetření pomocí RetCam.

Pravé oko: Vícečetné kruhové atrofické léze bez perifokálního edému v zóně II, v dolním temporálním kvadrantu až po makulární oblast. Tyto léze připomínají tromboembolická poranění a arteriální okluze v povodí retinální arterie. Nebyly zjištěny žádné známky nitroočního zánětu. Léze byly lokalizovány ve vaskularizované části sítnice, centrálně od linie ROP (A). Progrese onemocnění a atrofické změny byly zjištěny později po laserové operaci (B). Levé oko: Na levém oku byly patrné pouze změny ROP, žádné další léze nebyly nalezeny (C). Na levém oku jsou patrné typické změny po laserové fotokoagulaci (D).

do sítnice v této oblasti, nicméně v této retrospektivní studii nebyly nalezeny žádné infarkty nebo okluze sítnice. Digitální zobrazování sítnice může být navíc užitečné v situacích, kdy nelze zaručit přítomnost oftalmologa [8]. Při podezření na patologii sítnice (obecně oka) mohou být snímky vytvořeny vyškoleným personálem, který může na dálku kontaktovat oftalmologa ohledně dalšího postupu [8].

V našem případě standardní binokulární oftalmologická vyšetření prováděli dva dětské specialisty na ROP, kteří byli rovněž zodpovědní za pořizování digitálních snímků pomocí širokouhlé kamery RetCam 3 (Clarity Medical Systems, USA). Léze imponující jako BRAO nebyly řádně viditelné před použitím kamery RetCam. Akutní fáze měkkých lézí pravděpodobně nastala před prvním očním vyšetřením. Také asymetrická progresse ROP by mohla souviset s poklesem vaskulárního endoteliálního růstového faktoru jako reakce na ztrátu plochy sítnice v důsledku tromboembolických lézí. Lasero- vá fotokoagulace byla jako preventivní opatření proti pozdní neovaskularizaci provedena na obou očích [9]. Kromě této intervence jsou možnosti léčby BRAO u nedonošených novorozenců omezené (systémové podávání pentoxifylinu, oční masáž, trombolýza) a výsledky léčby nejasné [9].

Přestože jsme u našeho pacienta nezjistili žádné jiné tromboembolické komplikace, embolizace se zdá být jednou z nejpravděpodobnějších příčin BRAO [9]. Na vzniku BRAO se mohly podílet další rizikové faktory (prematurita, předčasný odtok plodové vody, nízká porodní hmotnost), které jsou spojeny se zvýšenou permeabilitou hematoencefalické bariéry pro řadu potencionálních patogenů se zvýšenou schopností aktivace endotelu [3]. Konkrétně některé kmeny *E. coli* nesou faktory virulence, které mají silnou adhezenci k cévnímu endotelu, včetně cév sítnice [2]. Ve spojení s oběhovou nestabilitou během bakteriémie všechny tyto faktory exponenciálně zvyšují pravděpodobnost vzniku cerebrální a retinální vaskulitidy, infarktů a embolizace [3, 4].

Digitální vyšetření sítnice (RetCam) se jeví jako zásadní při diagnostice arteriálních okluzí sítnice tam, kde standardní oftalmologické vyšetření může být suboptimální nebo kde není k dispozici oftalmolog u lůžka pa-

cienta, ale je možné provést hodnocení specialistou na dálku. V neposlední řadě lze před zahájením rutinního screeningu ROP stanovit i jiné diagnózy než ROP, což by mohlo změnit náš přístup k diagnostice a léčbě tohoto onemocnění i naši diskuzi s rodiči ohledně oftalmologických problémů jejich dítěte.

LITERATURA

1. **Anaya-Alaminos R, Garcia-Serrano JL, Cantero-Hinojosa J.** Prenatal and postnatal factors increase risk of severe ROP. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2014; 27(6): 635–636.
2. **Bingen E, Bonacorsi S, Brahimi N, et al.** Virulence patterns of *Escherichia coli* K1 strains associated with neonatal meningitis. *J Clin Microbiol* 1997; 35(11): 2981–2982.
3. **Bottoli I, Beharry K, Modanlou HD, et al.** Effect of group B streptococcal meningitis on retinal and choroidal blood flow in newborn pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36(7): 1231–9.
4. **Jaremko JL, Moon AS, Kumbha S.** Patterns of complications of neonatal and infant meningitis on MRI by organism: A 10 year review. *Eur J Radiol* 2011; 80(3): 821–7.
5. **Jayadev C, Vinekar A, Bauer N, Mangalesh S, Mahendradas P, Kemmanu V, et al.** Look what else we found - clinically significant abnormalities detected during routine ROP screening. *Indian J Ophthalmology* 2015; 63(5): 373–377.
6. **Ozer PA, Kabatas EU, Kurtul BE, et al.** A rare cause of retinal artery occlusion in severe hypernatremic dehydration in newborns. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016; 47(5): 482–485.
7. **Roth DB, Morales D, Feuer WJ, Hess D, Johnson RA, Flynn JT.** Screening for retinopathy of prematurity employing the retcam 120: Sensitivity and specificity. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(2): 268–72.
8. **Salcone EM, Johnston S, VanderVeen D.** Review of the use of digital imaging in retinopathy of prematurity screening. *Semin Ophthalmol* 2010; 25(5–6): 214–7.
9. **Varma DD, Cugati S, Lee AW, et al.** A review of central retinal artery occlusion: Clinical presentation and management. *Eye* 2013; 27(6): 688–97.
10. **Weissman HM, Biousse V, Schechter MC, et al.** Bilateral central retinal artery occlusion associated with herpes simplex virus-associated acute retinal necrosis and meningitis: case report and literature review. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015; 45(2): 279–283.

Konflikt zájmu: žádný.

Došlo do redakce: 6. 3. 2022

Adresa ke korespondenci:

MUDr. Peter Korček, Ph.D.
Ústav pro péči o matku a dítě
Podolské nábřeží 157
147 00 Praha
e-mail: peter.korcek@upmd.eu

Komplexní péče o novorozence



Pokyny pro autory časopisu ČESKO-SLOVENSKÁ NEONATOLOGIE

CHARAKTERISTIKA ČASOPISU

Odborný časopis vydávaný ČLS JEP je odborný časopis České neonatologické společnosti a Neonatologickej sekcie Slovenskej pediatickej spoločnosti. Obsahuje původní práce, kazuistiky, souborné články, diskuze, dále informace z výborů obou odborných společností. Rovněž jsou publikována kongresová abstrakta a abstrakta publikací českých a slovenských autorů publikovaných v zahraničí. Články se týkají neonatologické problematiky, ale i příbuzných oborů pediatrie, dětské chirurgie, lékařské genetiky, ORL, oftalmologie, ortopedie.

K publikaci v časopisu může být přijat pouze **rukopis, který nebyl a nebude publikován v jiném časopisu**. Výjimku tvoří pouze abstrakta vědeckých konferencí.

Všechny rukopisy procházejí hodnocením redakce a recenzním řízením. Uveřejněná práce se stává majetkem redakce a přetisknout její část v jiné publikaci lze jen s citací původu a souhlasem redakce. Nepřijatá rukopisy se vracejí jen na vyžádání.

POŽADAVKY NA ZASLANÉ RUKOPISY

Požadavky jsou v souladu s „Jednotnými požadavky na úpravu rukopisů určených k publikaci v lékařských a biologických časopisech“.

Rukopisy jsou přijímány výhradně v elektronické formě (e-mailem). Je třeba zarovnat text vždy zleva. Velikost písma, řádkování a fonty řeší redakce při zpracování. Rukopis má zpravidla tyto části:

První strana

Nadpis – výstižný a stručný do 10 slov, je-li to možné, měl by heslovitě vyjádřit záměr a výsledek práce.

Jména autorů – příjmení, zkratka křestního jména (bez čárky mezi), bez titulů. Je-li více autorů z několika pracovišť, všechny očíslováme podle pracovišť.

Pracoviště – plný název, sídelní místo.

Druhá strana

Souhrn – minimálně 8, maximálně 25 řádků. Souhrn je stručnou informací pro čtenáře a v anglické verzi jedinou informací pro zahraničního zájemce. Uspořádání souhrnu musí být strukturované podle struktury práce, kterou musí stručně a koncizně popsat. Do souhrnu nepatří hypotézy, obecná prohlášení a perspektivy.

Souhrn s uvedením jmen autorů a názvu práce dodejte kromě české verze i v angličtině. Na závěr souhrnu připojte 3–6 klíčových slov.

Doporučuje se použít hesel uváděných v Indexus Medicus.

Vlastní text článku

Úvod: Jen nejnútnejší úvod do problematiky a vymezení problému (obvykle 2–3 odstavce).

Soubor pacientů (vyšetřených/probandů) a metodika: Popis výběru sledovaných osob, použité metody, přístroje (včetně výrobce) a použitý postup do podrobností, které umožní ev. opakování postupu za stejných okolností či srovnání s analogickými studiemi. U známých metod a postupů stačí odkaz na příslušnou literaturu. Všechny použité léky a chemikálie musí být řádně identifikovány, včetně generického názvu, dávky a způsobu aplikace. Ne-

uvádějí se jména osob ani jejich iniciály, čísla chorobopisů apod.

V kazuistikách místo souboru, metodiky a výsledků uvést „Vlastní pozorování“ či „Kazuistika 1“ atd.

Výsledky: V textu neopakovat údaje z tabulek a grafů, slovy vyjádřit jen hlavní poznatek.

Diskuze: Je třeba zaujmout stanovisko k vlastním výsledkům a srovnat je s výsledky jiných autorů, interpretovat příčiny odlišných výsledků atd.

Poděkování, resp. uvedení grantu, se uvádí na závěr článku před literaturou.

Literatura: Nejde-li o přehled nebo postgraduální vzdělávání, je žádoucí uvést pouze 10–15 zásadních (odkazových) citací. Literatura musí odpovídat Vancouverské normě. Citace se řadí abecedně podle jmen prvních autorů, očíslovají a odkazy na literaturu v textu se uvádějí pouze čísla v závorce. Je vhodné citovat literaturu poslední 5 let, omezit autocitace.

Citace časopiseckých prací – příjmení autora a zkratka křestního jména, tečka, plný název práce, tečka. Oficiální zkratka časopisu, rok, středník, ročník (ev. číslo), dvojtečka, první stránka, pomlčka, poslední stránka, tečka.

Citace knihy – autor, název knihy. Místo vydání, dvojtečka, nakladatel a rok, popř. rozmezí stran, na kterých se uváděná problematika nachází. Při citaci knižní kapitoly – jméno autora a název kapitoly, tečka. In: Citovaná kniha. Citace článku ve sborníku začíná uvedením jména autora a názvu práce, následuje In: jméno editora, název sborníku, místo vydání, vydavatel, rok a stránky.

V názvech časopiseckých prací psaných anglicky začíná velkým písmenem jen první slovo názvu, v ostatních slovech se píše na počátku malé písmeno, pokud nejde o vlastní jméno, zeměpisný název, národ.

Příklady správných forem citací:

• tištěná monografická publikace

Bureš M, Žížka J, et al. Neonatologické dovednosti. Praha: Galén 2018.

• příspěvek v monografické publikaci

Hašek V. Nádory v novorozeneckém věku. In: Heřman P, Kopeček L, a kol. Neonatologie. Praha: Grada Publishing 2014; 410–424.

• článek v seriálových publikacích

Dobrman D, Vlk J, Beneš P, a kol. Nekrotizující enterokolitida. Neonatologické listy 2007; 22 (10): 64–67.

Pokud užíváte zkratky časopisů, je nutné dodržovat ČSN 01 01 96 Zkracování názvů časopisů a jiných periodik.

Informace o lokaci elektronických dokumentů, vystavených na internetu, musejí odkazovat na dokument, který byl skutečně viděn, a musejí obsahovat způsob přístupu k dokumentu, stejně jako síťovou adresu pro lokaci.

• bibliografický odkaz na elektronickou monografii

Olson Nancy (ed.) Cataloging Internet Resources: A Manual and Practical Guid [on line]. 2nd ed. Dublin: OCLC, c1997 [cit. 2003-04-09]. Dostupný z: <http://www.oclc.org/oclc/man/9256cat/toc.htm>. ISBN 1-55653-236-9.

• citování online dokumentu (neznámý autor)

Dlouhodobý záměr Univerzity Karlovy v Praze [on line] 1999-09-09 [cit. 2002-11-20]. Dostupný na: <http://certik.ruk.cuni.cz/asuk/dlouhodoby/zamer.html>

• odkaz na neveřejnou zprávu z osobní e-mailové dokumentace

Kment M. RE: Informace o obsahu aktuálního čísla časopisu [elektronická pošta]. Message to: Lucie Hájková. 11. Jan 2003 [cit. 2003-11-05]. Osobní komunikace.

• elektronické seriálové publikace

– odkaz na časopis v elektronické podobě

The Journal of Electronic Publishing [on line]. Ann Arbor (MI): University of Michigan Press. 1995 [cit. 20030402]. 12krát ročně. Dostupný také z: <http://www.press.umich.edu/jep/index.html>. ISSN 1080-2711.

– odkaz na webovou verzi tištěného časopisu

For um: časopis Univerzity Karlovy. Praha: Univerzita Karlova 1995. 1krát za 14 dnů. Dostupný také na: <http://enilil.ff.cuni.cz/>.

Existuje-li verze tištěná a mimo ní je dokument dostupný i na internetu, uvedeme jako první verzi tištěnou a poté i aktuální dostupnost na internetu.

Za literaturou plné jméno a příjmení se všemi tituly, adresa pracoviště autora, e-mailová adresa.

Poslední strana

Prohlášení, že práce nebyla zadána jinému časopisu ani jinde otištěna.

Pro potřeby redakce: **Adresa** prvního autora pro korespondenci, domácí adresa, e-mailová adresa, číslo účtu v bance pro eventuální honorář. U prací výzkumného charakteru uvádějte číslo grantu a konstatování souhlasu etické komise.

ZPRACOVÁNÍ TEXTU

Text článku je nutné zpracovat **v editoru Microsoft Word 6.0/95 a vyšší verze.**

Při zpracování textu v elektronické formě pamatujte na následující podmínky:

- Textový editor není psací stroj, neukončujte řádky klávesou „enter“; ta se používá pouze k ukončení odstavce.
- Důsledně rozlišujte psaní 0 (číslice 0) a O (písmeno O), dále 1 (číslice 1) a l (písmeno malé L).
- Před znaky tečka, čárka, dvojtečka, otazník, vykřičník se nepíše mezer, za nimi ano.
- Tři tečky –...– se píší bez mezer. Jsou-li na konci slova, je mezer, za nimi, jsou-li na začátku slova, je mezer před nimi.
- Používejte kulaté závorky (), nikoli lomítka /.
- Fyzikální jednotky odděluje od hodnot mezerou.
- Nepište „prostrkaný“ text (např.: t e x t) pomocí klávesy mezerníku, vyznačte text jiným způsobem (např. kurzívou).
- V nadpisech pište slova velkými písmeny (např. ÚVOD, SOUBOR NEMOCNÝCH) a nadpis zvýrazněte ještě tučně. Pod nadpisem vynechejte řádek.
- Ve vlastním textu článku užívejte tučné jen zcela výjimečně. Podtržené písmo nepoužívejte.
- Řecká písmena **pište** opisem – tedy nikoli β, ale beta.
- Zásadně nepoužívejte dělení slov a nepoužívejte tvrdé mezery.
- Pozor na časté chyby: správně se píše 5 let, ale 5letá, nebo 5 % (pět procent), ale 5% (pětiprocentní), dva a půl se píše 2,5, ne 2.5!
- V češtině se píše desetinná čárka (3,14), ale v angličtině desetinná tečka (3.14).
- V češtině se jednotky tisíc neoddělují mezerou (9876), ale desítky tisíc ano (19 876). V češtině se neoddělují tisíce tečkou (100 000), ale v angličtině ano (100.000).

DOKUMENTACE

Tabulky zasílejte jako součást článku v souboru word. Každá tabulka musí mít číslo a název, název musí mít i každý sloupec tabulky. Obsah v tabulce vymeďte tabelátorem a ne množstvím mezer.

Vysvětlivky pište pod tabulku, vysvětlíte všechny zkratky, kterých jste užili.

Rozlišujte obrázky, fotografie, grafy a schémata. Každý z nich zašlete samostatně (ne vložený do textu). Obrázky, fotografie, grafy a schémata **nesmějí být dodány v souboru word**. Při převodu do lámacího programu se snižuje kvalita fotografií a obrázků, grafy i schémata se rozpadají.

Každý obrázek, fotografie, graf či schéma musí mít legendu obsahující pořadové číslo, eventuálně nutné vysvětlivky. Umístění dokumentace se v textu článku označí v závorce – např. (obr. 1, graf 1).

Obrázky, fotografie, grafy a schémata musí být dodány ve formátu jpg, tif nebo eps. V popisech v obrázcích, grafech, schématech, popř. vzorcích používejte malá začáteční písmena (nejedná-li se např. o název syndromu či bakterie ap.). Je-li na fotografii osoba, nesmí být identifikovatelná (např. lze překrýt oči), nebo musí autor zajistit její písemný souhlas s publikací.

Použití cizích materiálů

Materiály (obrázky, fotografie, grafy, schémata aj.) převzaté z jiných pramenů/publikací mohou být publikovány pouze s písemným souhlasem osoby/nakladatelství, které mají příslušné autorské/nakladatelské právo (copyright ©). Vyžádejte si svolení i od autorů prací v tisku, nepublikovaných dat, osobního sdělení. Za respektování autorských práv odpovídá autor článku.

KONFLIKT ZÁJMŮ

Autor má povinnost oznámit redakci podporu firmy, jejíž produkt v práci použil. Předpokládá se, že autoři přehledových farmakoterapeutických článků nejsou finančně zainteresováni (nebo konkurenti) ve společnosti/firmě, o jejímž výrobku v článku referují. Všechny informace tohoto druhu, které budou redakci svěřeny, budou drženy v tajnosti.

Po jazykové stránce musí práce odpovídat Pravidlům českého nebo slovenského pravopisu (progresivnímu způsobu). Není přípustné slova zkracovat, s výjimkou zkratků oficiálních nebo zcela běžných. Pokud použijete **zkratku** pro opakující se několikaslovní název či označení, je nutné vysvětlit ji při prvním použití. Všechny číselné údaje – s výjimkou hodnot krevního tlaku a pulzu – uvádějte v jednotkách měrové soustavy SI.

Redakce vrátí práce, které neodpovídají uvedeným podmínkám. V ostatních případech si vyhrazuje právo rukopis zkrátit (např. z prostorových důvodů), provést opravy, popř. po připomínkách recenzentů vrátit autorovi k příslušné úpravě.

Práce zaslané redakci musí být formulovány s konečnou platností, dodatečné větší změny nejsou přípustné.

Vysázenou práci dostane autor ke korektuře, opravují se pouze chyby vzniklé tiskem, není možné doplňovat nové části textu. **Korektury je nutné vrátit obratem.** Korektury probíhají elektronicky.

ŽÁDÁME AUTORY, ABY POKYNY PŘESNĚ DODRŽOVALI.

Rukopisy a případnou korespondenci zasílejte současně na e-mailovou adresu:

Martin.Cihar@bulovka.cz



XXXVII.
Neonatologické dny
Hotel Vienna House Easy Pilsen

Česká neonatologická společnost ČLS JEP a Neonatologické oddělení FN Plzeň

XXXVII. NEONATOLOGICKÉ DNY

2. – 4. listopadu 2022
Hotel Vienna House Easy Pilsen

Vážené kolegyně, vážení kolegové, milé sestřičky a všichni přátelé, kteří se zabýváte péčí o novorozence všech kategorií, je mi velkou ctí Vás pozvat na **XXXVII. neonatologické dny**, které se budou konat ve dnech **2. – 4. listopadu 2022 v Plzni**.

Jménem pořadatelů – lékařů a sester Neonatologického oddělení Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK v Plzni, se těším s Vámi všemi na setkání odborná i společenská.

Za organizační výbor

MUDr. Martin Matas.

Informace a registrace na www.neonatologie2022.eu

Vienna House Easy Pilsen
U Prazdroje 2720, 301 00 Plzeň 3





Péče je poslání

SYNAGIS®
PALIVIZUMAB 

Daří se Vám věci měnit k lepšímu.

Pokračujte i v letošní RSV sezóně ve snaze zabránit závažnému a hospitalizaci vyžadujícímu RSV onemocnění u dětí v raném věku s vysokým rizikem onemocnění RSV předepisováním přípravku SYNAGIS® (palivizumab).^{1,2}

Indikace¹

Přípravek SYNAGIS® je indikován k prevenci závažného onemocnění dolních cest dýchacích, které vyžaduje hospitalizaci a je způsobené respiračním syncytiálním virem (RSV) u dětí s vysokým rizikem onemocnění RSV:

- Děti narozené v 35. týdnu těhotenství nebo dříve a jsou na začátku sezóny RSV mladší než 6 měsíců.
- Děti mladší než 2 roky, u kterých byla potřebná léčba bronchopulmonální dysplazie v posledních 6 měsících.
- Děti mladší než 2 roky s hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadou.

Nežádoucí příhody je zapotřebí hlásit. Formuláře a informace týkající se hlášení najdete na <https://aereporting.astrazeneca.com>

RSV = respirační syncytiální virus

Zkrácená informace o léčivém přípravku Synagis 50 mg/0,5 ml injekční roztok, Synagis 100 mg/1 ml injekční roztok

Léčivá látka: Palivizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka získaná DNA technologií na hostitelských buňkách myšího myelomu.

Léková forma: Injekční roztok – čirý až mírně opalizující. **Indikace:** Přípravek Synagis je indikován k prevenci závažného onemocnění dolních cest dýchacích, které vyžaduje hospitalizaci a je způsobené respiračním syncytiálním virem (RSV) u dětí s vysokým rizikem onemocnění RSV: Děti narozené ve 35. týdnu těhotenství nebo dříve a jsou na začátku sezóny RSV mladší než 6 měsíců; děti mladší než 2 roky, u kterých byla potřebná léčba bronchopulmonální dysplazie v posledních 6 měsících; děti mladší než 2 roky s hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadou. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v SPC přípravku (např. histidin, glycin či mannitol). **Dávkování a způsob podání:** Palivizumab 15 mg/kg tělesné hmotnosti, podávaných jednou měsíčně v očekávaném období rizika RSV v komunitě. Je-li to možné, první dávka má být podána před začátkem sezóny RSV. Palivizumab se podává intramuskulárně přednostně do anterolaterální oblasti stehna. Palivizumab se nesmí běžně aplikovat do m. gluteus vzhledem k riziku poškození n. ischiadicus. Injekce musí být aplikována za standardních aseptických podmínek. Objem větší než 1 ml musí být aplikován v rozdělených dávkách. **Zvláštní upozornění:** Po podání palivizumabu byly hlášeny alergické reakce včetně velmi vzácných případů anafylaxe a anafylaktického šoku. Měly by být dostupné k okamžitému použití léčivé přípravky k léčbě závažných hypersenzitivních reakcí včetně anafylaxe a anafylaktického šoku. Při středně těžkých až těžkých akutních infekcích nebo febrilních stavech je oprávněné odložení aplikace palivizumabu, pokud se tím podle mínění lékaře nepřivodí větší riziko pro pacienta. Palivizumab musí být aplikován opatrně u pacientů s trombocytopenií nebo jinou poruchou hemokoagulace. **Interakce:** V klinické studii fáze III Impact-RSV u populace předčasně narozených dětí s bronchopulmonální dysplazií byl obdobný podíl pacientů ve skupině užívající placebo a skupině s palivizumabem, kteří dostávali běžné dětské vakcíny, vakcínu proti chřipce, bronchodilatancia nebo kortikosteroidy. U pacientů používajících tyto látky nebyl pozorován další vzestup nežádoucích účinků. Protože monoklonální protilátka je specifická pro RSV, nelze očekávat, že by palivizumab interferoval s imunitní odpovědí na vakcíny. Palivizumab může interferovat s diagnostickými testy založenými na imunologické detekci RSV, jako jsou některé testy fungující na principu detekce antigenů. Palivizumab navíc inhibuje replikaci viru v buněčných kulturách, a proto může také interferovat s virovými kulturačními testy. Palivizumab však neovlivňuje testy založené na polymerázové řetězové reakci k detekci reverzní transkriptázy. **Těhotenství a kojení:** Není relevantní. Přípravek Synagis není indikován pro použití u dospělých. Údaje o podávání přípravku vzhledem k fertilitě, těhotenství a kojení nejsou k dispozici. **Nežádoucí účinky:** Časté nežádoucí reakce vyskytující se u palivizumabu jsou horečka, vyrážka a reakce v místě vpichu injekce. Dále byly zaznamenány tyto nežádoucí účinky v rámci postmarketingového sledování: apnoe a méně často křeče, trombocytopenie a urtikarie. **Předávkování:** V klinických studiích dostaly tři děti dávku vyšší než 15 mg/kg tělesné hmotnosti. Šlo o dávky 20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg a 22,27 mg/kg. V těchto případech nebyly zjištěny žádné zdravotní následky. Během postmarketingových zkušebností bylo hlášeno předávkování dávkami až do výše 85 mg/kg a v některých případech byly hlášeny nežádoucí reakce, které se neliší od nežádoucích reakcí pozorovaných v dávce 15 mg/kg. **Obsah balení:** Lahvičky k jednorázovému použití: objem 3 ml, čirá bezbarvá skleněná injekční lahvička (sklo typu I) s chlorobutylovou zátkou a odtrhávacím uzávěrem, obsahující 0,5 ml nebo 1 ml injekčního roztoku. Balení po 1 ks. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Doba použitelnosti 3 roky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/99/117/003 Synagis 50 mg/0,5 ml injekční roztok, EU/1/99/117/004 Synagis 100 mg/1 ml injekční roztok. **Datum poslední revize:** 31. 8. 2021 Referenční číslo dokumentu: 31.082021API. **Způsob výdeje:** Výdej přípravku Synagis je vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Přípravek Synagis je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Dříve než přípravek předepíšete nebo doporučíte, seznámte se, prosím, se souhrnem údajů o přípravku, který získáte na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111 nebo na www.astrazeneca.cz. V případě, že chcete nahlásit nežádoucí příhodu, podezření na nežádoucí příhodu nebo jiné bezpečnostní informace, které se týkají LP Synagis, předejte prosím informace na czdrugsafety@astrazeneca.com nebo na <http://aereporting.astrazeneca.com>

Reference: 1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synagis-epar-product-information_cs.pdf. 2. Goldstein M, Phillips R, DeVincenzo JP, et al. National Perinatal Association 2018 Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevention Clinical Practice Guideline: an evidence-based interdisciplinary collaboration. Neonatology Today. 2017;12:1-27.

Datum vypracování materiálu: leden 2022

SYNAGIS je chráněná obchodní značka společnosti AstraZeneca. © AstraZeneca 2022. Všechna práva vyhrazena.

CZ-2895

AstraZeneca 

COMEN

DARTIN

Snadná stabilizace novorozence

Všestranný resuscitátor s odsávací jednotkou
jako samostatný přenosný přístroj BQ70 nebo
integrováný do vyhřívaného lůžka BQ80



BQ70



BQ80

Kompatibilita:

- resuscitační okruh s T-kusem
- rPAP™ neinvazivní systém s nasální maskou nebo nostrilkami
- resuscitační vak
- nasální kanyla pro O₂ terapii

