

Název: ŘÍZENÁ HYPOTERMIE V LÉČBĚ HYPOXICKO – ISCHEMICKÉ ENCEFALOPATIE (HIE) – rev. 2023

Kolektiv autorů: R. Poláčková, J. Malý, P. Pokorná, Z. Straňák

Revize: H: Wiedermannová 2023

Odborná recenze: výbor ČNeoS

Body doporučeného postupu

- A. Úvod
- B. Indikační kritéria řízené hypotermie
- C. Postavení amplitudového EEG (aeeg) v léčbě HIE
- D. Kontraindikace léčby řízenou hypotermií
- E. Relativní kontraindikace léčby řízenou hypotermií
- F. Hypotermie u novorozenců narozených mimo centrum s možností řízené hypotermie
- G. Základní terapeutické, diagnostické a organizační principy u postasfyktického novorozence
- H. Literatura

A. ÚVOD

Hypoxicko-ischemická encefalopatie (HIE) vzniká v důsledku přerušení dodávky krve a kyslíku do mozku u novorozence při perinatální asfyxii. I přes pokroky perinatální medicíny zůstává HIE jednou z nejčastějších příčin mortality a dlouhodobé závažné neuro-senzorické morbidity u donošených novorozenců. Závažnost dlouhodobého neuro-senzorického postižení koreluje se stupněm HIE. Řízená hypotermie představuje dosud nejúčinnější metodu neuroprotektce u donošených a mírně nedonošených novorozenců s diagnózou HIE 2.–3. stupně. Řízená hypotermie u HIE 1. stupně je v současné době předmětem řady studií. Jednoznačné doporučení neexistuje, některé děti podstoupily řízenou hypotermii na základě patologického aEEG. Při poskytování hypotermie je teplota těla snižována na 33–34 °C nejpozději do 6 hodin po narození. Meta-analýza 11 studií (celkem 1505 novorozenců), která zahrnovala i 7 studií s dlouhodobým sledováním minimálně do 18 měsíců, potvrdila pozitivní efekt hypotermie – snížení mortality nebo snížení středního a závažného psychomotorického postižení v 18 až 24 měsících věku (RR 0.75; 95% CI 0.68 to 0.83), zvýšené přežití bez psychomotorického postižení (RR 1.63; 95% CI 1.36 to 1.95). Na základě proběhlých studií i dlouhodobých výsledků je řízená hypotermie zařazena mezi doporučené postupy poresuscitační péče dle aktuálních doporučení ILCOR, ERC i AHA. Neuroprotektivní účinek řízené hypotermie je multifaktoriální a zahrnuje řadu inhibičních mechanismů, které eliminují excitované buněčné procesy devastující mozkové buňky. Efektivita neuroprotektivní léčby je tím vyšší, čím časněji po hypoxickém inzultu se hypotermie zahájí. Předkládané doporučení vychází z UK TOBY Cooling Register Clinician's Handbook (version 4, 2010) a Canadian Paediatric Society (12 June, 2018). Revize doporučeného postupu, s ohledem na recentní literární údaje, částečně mění postavení aEEG (amplitude integrated EEG) v indikační kaskádě celotělové hypotermie u novorozenců se středně závažnou a těžkou formou hypoxicko-ischemické encefalopatie.

Aktivní řízená hypotermie (WBH) – servo/manuálně řízená hypotermie s cílovou teplotou jádra (rektum, jícen) $33,5\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$ v trvání 72 hodin.

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

B. INDIKAČNÍ KRITÉRIA ŘÍZENÉ HYPOTERMIE (schéma viz Příloha č.1)

1. Novorozenelec

≥35+0 týden těhotenství + stáří do 6 hodin od porodu + porodní hmotnost ≥1800 g

2. Anamnéza – splňující alespoň 1 kritérium

- Apgar skóre ≤ 5 bodů v 10. minutě života
- Trvalá potřeba resuscitace, zahrnující ventilaci maskou nebo přes endotracheální kanylu v 10. minutě života 3
- Acidóza, definovaná jako $\text{pH} < 7,0$ z pupečnickové krve nebo z arteriální, venózní nebo kapilární krve během 60 minut od porodu
- $\text{BE} \leq -16\text{ mmol/l}$ ze vzorku pupečnickové krve nebo v jakémkoliv vzorku krve během 60 min. od porodu
- $\text{pH} < 7,1$ a patologická perinatální anamnéza (např. ruptura dělohy, prolaps pupečníku, abrupce placenty apod.)

3. Prokázaná střední/těžká encefalopatie, která se manifestuje křečemi nebo jiným neurologickým příznakem. U hraničních stavů je doporučeno hodnotit neurologický nález nejdříve v 60. minutě života:

- Alterace vědomí: letargie, stupor, koma
- Abnormální svalový tonus: lokální nebo generalizovaná hypotonie, atonie
- Alterace spontánní aktivity: snížená nebo žádná
- Abnormní reflexy: snížení/absence sacího reflexu, snížení/absence Morova reflexu
- Patologická postura: extenze, distální flexe, decerebrace
- Autonomní systém: bradykardie, variabilní akce srdeční, nepravidelné dýchání, apnoe, areaktivní zornice, mióza, mydriáza

V případě výskytu křečí nebo 3 a více neurologických příznaků, je vždy indikováno zahájení pasivní/ řízené hypotermie. I v nejednoznačných případech event. v případě, že nejsou kompletně splněna kritéria pro zahájení řízené hypotermie a jde o novorozence po perinatální hypoxii/resuscitaci, je doporučeno kontaktování spádového centra. Na základě konzultace lze zvážit transport do perinatologického centra a provedení aEEG včetně zahájení WBH.

V případě, že novorozenci (při splnění indikačních kritérií) není poskytnuta hypotermie, musí být důvody k nezahájení hypotermie jasně a jednoznačně zaznamenány ve zdravotnické dokumentaci pro účely možného budoucího přezkumu. Hypotermie má být zahájena co nejdříve a může být ukončena rozhodnutím neonatologa při splnění vylučujících kritérií a/nebo na základě hodnocení aEEG.

C. POSTAVENÍ AMPLITUDOVÉHO EEG (aEEG) V LÉČBĚ HIE

- Amplitudové EEG (aEEG) musí být zaznamenáno u všech novorozenců léčených hypotermií. Zahájení hypotermie by však nemělo být oddalováno z důvodů iniciace měření aEEG.
- Normální aEEG záznam indikuje s vysokou pravděpodobností normální vývoj a ošetřující personál může uvažovat o ukončení hypotermie.
- Kontinuální měření aEEG v průběhu hypotermie má důležitý klinický význam pro detekci křečí a/nebo známek těžké encefalopatie.
- Antikonvulzivní léčba může přechodně ovlivnit výsledek aEEG. V ideálním případě je vhodné odložit podávání antikonvulzivní terapie po zahájení měření aEEG.

Pokud se aEEG normalizuje a novorozenec nemá známky encefalopatie v 6. hodině po narození, můžeme znovu zvážit adekvátnost pokračování v hypotermii. Signifikantní zlepšení aEEG nálezu u novorozenců na ŘÍZENÉ hypotermii po 6 hodinách věku není důvodem k ukončení hypotermie.

D. KONTRAINDIKACE LÉČBY ŘÍZENOU HYPOTERMII

- GestáčnÍ stáří $\leq 34+6$ týden těhotenství
- Moribundní novorozenci nebo novorozenci se závažnými vrozenými vývojovými vadami a genetickými abnormalitami, u kterých není plánována další aktivní terapie
- Novorozenci s porodní hmotností <1800 g
- Novorozenci se závažnou koagulopatií a/nebo krvácením
- Novorozenci s těžkým poraněním hlavy nebo intrakraniálním krvácením (izolované intraventrikulární krvácení není kontraindikací hypotermie)

E. RELATIVNÍ KONTRAINDIKACE LÉČBY ŘÍZENOU HYPOTERMII

- těžká respirační a cirkulační dysfunkce
- věk nad 6 hodin od hypoxického inzultu (porodu) – nutná konzultace se spádovým perinatologickým centrem. Hypotermie zahájena mezi 6-24 hodinou může snížit riziko úmrtí nebo postižení, její účinnost je ale nejistá.
- postnatální kolaps vitálních funkcí s nutností resuscitace a následně rozvojem neurologické symptomatologie

F. HYPOTERMIE U NOVOROZENCŮ NAROZENÝCH MIMO CENTRUM S MOŽNOSTÍ ŘÍZENÉ HYPOTERMIE

- U všech novorozenců, u kterých byly prováděny resuscitační postupy, musí být po období stabilizace provedeno neurologické vyšetření se zaměřením na známky a stupeň HIE (pediatr / neonatolog).
- V případě, že novorozenec splňuje kritéria 1-3, kontaktuje perinatologické centrum poskytující řízenou hypotermii. •
- Regionální pracoviště informuje rodiče o problematice hypotermie a nutnosti transportu dítěte.

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

G. ZÁKLADNÍ TERAPEUTICKÉ, DIAGNOSTICKÉ A ORGANIZAČNÍ PRINCIPY U POSTASFYKTICKÉHO NOVOROZENCE

Novorozenecké oddělení I. (II.) typu – Po nejnutnější stabilizaci dítěte a vyhodnocení indikačních kritérií (Příloha č. 1):

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

ŘÍZENÁ HYPOTERMIE je poskytována po dobu 72 hodin. Provádíme celotělovou řízenou hypotermii, způsob zajištění novorozence a jednotlivé postupy resuscitačně intenzivní péče jsou plně v kompetenci ošetřujícího personálu specializovaného centra.

REWARMING (zahřívání) – velmi pozvolný, ideálně o 0,5 °C/hod. - při výskytu křečí nebo oběhového selhání nutno přerušit rewarming do doby stabilizace dítěte – kontinuální monitoring tělesné teploty pokračuje ještě 24 hodin po zahřátí na normální teplotu těla z důvodu hrozícího přehřátí.

G. LITERATURA

1. Chiang MC, Jong YJ, Lin CH. Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics & Neonatology*. 2017;58(6):475–83.
2. Mathew JL, Kaur N, Dsouza JM. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2022;12: 04030.
3. Wassink G, Davidson JO, Dhillon SK, Zhou K, Bennet L, Thoresen M, et al. Therapeutic Hypothermia in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(1):2.
4. Laptook AR, Shankaran S, Tyson JE, Munoz B, Bell EF, Goldberg RN, et al. Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(16):1550.
5. Chalak L, Latremouille S, Mir I, Sánchez PJ, Sant'Anna G. A review of the conundrum of mild hypoxic-ischemic encephalopathy: Current challenges and moving forward. *Early Human Development*. 2018;120:88–94.
6. Saw CL, Rakshasbhuvankar A, Rao S, Bulsara M, Patole S. Current Practice of Therapeutic Hypothermia for Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *J Child Neurol*. 2019;34(7):402–9.
7. Lemyre B, Chau V. Hypothermia for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatrics & Child Health*. 2018;23(4):285–91.
8. Zheng T, Liu X, Chen X. Effectiveness of therapeutic hypothermia for mild neonatal encephalopathy: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2022;101(20):e29175.
9. Silveira RC, Procianoy RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Jornal de Pediatria*. 2015;91(6): S78–83.
10. Poláčková R., Malý J., Pokorná P., Straňák Z., Řízená hypotermie v léčbě HIE, doporučený postup ČNeoSpol., 2019
11. Kariholu U., et al. Therapeutic hypothermia for mild neonatal encephalopathy: A systematic review and meta-analysis; *Arch of dis in child*, 2018
12. Protokol studie TOBY (TOtal Body hYpotermia – protokol ISRCTN89547571)

Platné od: 08/2023

Základní údaje o platnosti doporučených postupů ČNeoS

- Doporučení se stávají stanoviskem ČNeoS okamžikem zveřejnění na oficiálních internetových stránkách ČNeoS.
- Na stránkách ČNeoS je aktuálně platná verze doporučených postupů odborné společnosti.
- Doporučené postupy jsou revidovány každé 4 roky, poslední a následující revize viz údaj uvedený pro všechny doporučené postupy v úvodu doporučených postupů ČNeoS. Vyžádá-li si to situace, je neaktuální postup stažen, případně aktualizován okamžitě.
- Pokud při revizi není nutno doporučení aktualizovat, zůstává v platnosti dosavadní verze, pokud je nutná aktualizace/přepracování, je doporučení staženo a po aktualizaci/přepracování opět umístěno na stránky ČNeoS.
- Za revizi a aktualizaci odpovídá aktuálně zvolený výbor ČNeoS.
- Jedná se o doporučený postup odborné společnosti, nikoli o jediný možný přístup k dané problematice.