

Léčebná hypotermie v léčbě hypoxicko-ischemické encefalopatie u novorozenců

MUDr. Jan Hálek¹, MUDr. Lubomír Dubrava, MUDr. Lumír Kantor²

¹Dětská klinika FN Olomouc

²Novorozenecké oddělení FN Olomouc

Hypoxicko-ischemická encefalopatie zůstává významnou příčinou mortality a pozdní morbiditý donošených novorozenců. Léčebná opatření byla donedávna omezena pouze na obecně podpůrnou a symptomatickou terapii. Léčebná hypotermie je proto vítanou možností, jak pozitivně ovlivnit osud novorozenců s hypoxicko-ischemickou encefalopatií. Sdělení přináší základní informace o použití metody v této indikaci.

Klíčová slova: hypoxicko-ischemická encefalopatie, novorozenec, hypotermie.

Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxis-ischemic

Hypoxic-ischaemic encephalopathy in term infants is still associated with significant mortality and long-term disabilities. There were no therapies other than supportive measures for perinatal asphyxia. Therapeutic hypothermia is associated with reduction in neurological impairment in newborns with HIE. A summary of evidence for hypothermia and HIE is presented in this report.

Key words: hypoxic-ischaemic encephalopathy, newborn, hypothermia.

Pediatr. praxi 2011; 12(6): 390–393

Úvod

Hypoxicko-ischemická encefalopatie (HIE) patří k významným příčinám morbiditý a mortality zejména donošených novorozenců. Údaje o její incidenci značně kolísají v rozmezí 0,5–9/1 000 živě narozených dětí (1–4) – a to v závislosti na použitých diagnostických kritériích, která jsou nejednotná. Při dodržení striktních diagnostických kritérií používaných k indikaci léčebné hypotermie je výskyt středně závažné a těžké HIE 0,9/1 000 (4). Z tohoto počtu zemře 15–20 % v postnatálním období a dalších 25 % z nich trpí dlouhodobými závažnými následky (1). Až do nedávné doby nebyla dostupná terapeutická metoda, která by prokazatelně zlepšovala prognózu dětí s HIE. Péče o novorozence byla omezena na obecně podpůrnou terapii a symptomatickou léčbu komplikací. Léčebná hypotermie je tedy jedinou možností, která evidentně zlepšuje šance dětí s HIE a která se v nejbližší době pravděpodobně stane standardem v léčbě HIE donošených novorozenců.

Historické poznámky

O využití chladu v péči o novorozence existují četné a letité zprávy. Jednalo se zejména o užití chladné vody – zejména v souvislosti se snahami o oživení novorozence bezprostředně po porodu. Souvislost poruch adaptace po porodu s dlouhodobým postižením zdravotního stavu přitom nebyla dlouho zřejmá, ve své slavné práci ji uvedl až v roce 1861 William Little a nutno dodat, že ani tehdy nebyla obecně přijímána. (Proti významu té-

to souvislosti se stavěl například i Sigmund Freud.) Zájem o použití hypotermie v péči o novorozence potom zásadně „ochladl“ v 50. a 60. letech minulého století – kdy Silverman s kolegy prokázal negativní vliv postnatální hypotermie na další osud předčasně narozených novorozenců. Zároveň byl do jisté míry „vyřešen“ problém resuscitace novorozenců zavedením metodik umělé ventilace. Další cesta k zavedení hypotermie jako léčebné metody tedy vedla již nikoliv primárně přes klinickou praxi, ale takřka ideálním postupem – tedy od teoretických a praktických poznatků o neuroprotektivní schopnosti hypotermie¹ přes preklinické a klinické studie a až po průkaz účinnosti a bezpečnosti do klinické praxe (2, 5, 6).

Patofyziologické poznámky

Zásadním podnětem pro rozvoj zkoumání různých neuroprotektivních postupů byl poznatek, že HIE není ani tak jednoduchou událostí, jako spíše postupně se rozvíjejícím procesem. Samotný ischemický nebo asfyktický inzult (tedy **primární fáze**) vede k úmrtí určitého množství nervových buněk, mnoho neuronů však tuto fázi dokáže přežít a alespoň částečně se „zregenerovat“ v tzv. **latentní fázi**, aby dále po určitém časovém ob-

dobí došlo i k jejich buněčné smrti (**sekundární** nebo odložené). Primární fáze – inzult – je spojena zejména s hypoxickou depolarizací buněk, jejich lýzou, s uvolněním excitotoxických aminokyselin a influxem kalcia. Následná latentní fáze trvá zřejmě 6–15 hodin a je charakterizována obnovou oxidativních procesů a zdánlivou restitucí funkcí, nicméně v této fázi pravděpodobně dochází též k aktivaci apoptotických procesů a aktivaci zánětu s uvolněním cytokinů. V sekundární fázi (která začíná pravděpodobně po 6 hodinách) dochází k dějům vedoucím již nezadržitelně k další deterioraci a neuronálním ztrátám. Trvání latentní fáze tak vytváří terapeutické okno pro užití různých neuroprotektivních metod, mezi které právě hypotermie patří. Konkrétní mechanismy podílející se na neuroprotektivní účinnosti hypotermie nejsou zcela objasněny. Hypotermie vede ke snížení úrovně mozkového metabolismu (asi o 5 % na každý stupeň poklesu teploty), omezuje oxidativní stres, uvolnění excitotoxických aminokyselin, omezuje vznik sekundárního cytotoxického edému. Klíčovým mechanismem může být také blokování iniciace programované buněčné smrti a vzniku zánětlivých procesů s uvolňováním cytokinů (1, 7).

Preklinické studie

Bylo prokázáno, že hypotermie ovlivňuje mnoho z procesů, které jsou uvedeny výše. V mnoha preklinických studiích byl prokázán pozitivní a ochranný efekt hypotermie jak během, tak i po inzultu. Efekt byl patrný jak v ob-

1. Důležitým podnětem pro zkoumání neuroprotektivních účinků hypotermie byly i četné zprávy z klinické praxe o někdy až překvapivě příznivém osudu pacientů i po dlouhé asfyktické příhodě, která se odehrála v chladném prostředí – například po tonutí v chladné vodě. Tento fakt se odrazil i v doporučených resuscitačních postupech – za těchto okolností je doporučeno pokračovat v resuscitaci delší dobu.

lasti přežívání neuronů, tak strukturálních změn a funkčních následků hypoxie-ischemie (1, 7).

Klinické studie

Slibné výsledky preklinických studií vedly k zahájení prvních klinických prací, které byly zaměřeny zejména na bezpečnost metody. Design jednotlivých studií byl navržen dle výsledků preklinických experimentů (terapeutické okno, metodika chlazení, její trvání). Výsledky těchto pilotních studií ukázaly tendenci ke zlepšení prognózy, a zejména bezpečnost léčebné hypotermie. Na přelomu tisíciletí byly proto zahájeny v nedlouhé době po sobě 3 zásadní multicentrické kontrolované studie, které měly prokázat efektivitu léčebné hypotermie v léčbě HIE. Všechny tyto studie měly podobná indikační kritéria, podobnou metodiku i hlavní sledované parametry. (Odlišnosti nebyly zásadní – jedna ze studií používala selektivní chlazení hlavy, ostatní celotělové chlazení, 2 studie indikovaly léčebnou hypotermii také na základě aEEG záznamu – viz dále.) Základním sledovaným výstupem byl vliv hypotermie na výskyt úmrtí nebo závažného neurosenzorického postižení po HIE. Všechny studie prokázaly bezpečnost metodiky, všechny ukazovaly na trend k zlepšení prognózy v základním sledovaném parametru, ale jen u jedné studie bylo toto zlepšení statisticky významné. I v dalších důležitých vedlejších parametrech (výskyt postižení, výskyt přežití bez postižení atd.) byly výsledky příznivé, i když opět ne ve všech studiích statisticky významné (8, 9).

Metaanalýzy

V roce 2010 byly publikovány dvě metaanalýzy, z nichž jedna prakticky shrnuje poznatky z uvedených multicentrických studií, druhá má ještě o něco širší záběr, obě však jednoznačně potvrzují statisticky významný a pozitivní efekt léčebné hypotermie v léčbě HIE, a to v mnoha ohledech. Na základě těchto metaanalýz je možno považovat použití léčebné hypotermie v léčbě HIE donošených novorozenců za dostatečně

odůvodněné.² Je však nutno zdůraznit, že její možnosti jsou jen omezené a dokáže zabránit negativním důsledkům asfyxie jen u části pacientů (Parametr number needed to treat – NNT – tedy počet pacientů, které je nutno vystavit léčbě, aby byl patrný její efekt, se pohybuje mezi 7–11 pro jednotlivé sledované parametry) (2, 12).

Hypotermie – indikační kritéria

Pokud je nám známo, doposud většina pracovišť vychází z indikačních kritérií použitých v některé z kvalitních kontrolovaných studií (2, 8, 9, 12), není ovšem vyloučeno, že se tato kritéria budou postupem času měnit. V zásadě je pro zahájení léčebné hypotermie nutné splnění několika podmínek:

- a) novorozenec narozený v termínu (nebo blízko termínu) a možnost zahájení terapie do 6. hodiny po porodu
- b) prokázaná nebo velmi pravděpodobná perinatální asfyxie (klinické nebo laboratorní známky)
- c) přítomnost střední nebo těžké encefalopatie
- d) část pracovišť dále používá jako další indikační kritérium charakter aEEG záznamu³

Hypotermie – metodika

V zásadě existují dva přístupy, které dokáží zajistit hypotermii v cílové tkáni, tedy v centrálním nervovém systému: celotělové chlazení nebo selektivní chlazení hlavy. Posledně jmenovaná metodika vznikla zejména z důvodů obav ze vzniku

závažných nežádoucích efektů hypotermie na organismus. Její určitou teoretickou nevýhodou je nutně vznikající teplotní gradient, tedy rozdíl teploty mezi povrchovými a hlubokými strukturami mozku, které přitom patří v rámci HIE k těm nejvíce ohroženým. Celotělová léčebná hypotermie oproti tomu zajišťuje rovnoměrné rozdělení teplot, ale za cenu výraznějšího celkového ochlazení organismu. Nutno podotknout, že oba přístupy ve studiích prokázaly jak svou bezpečnost, tak svou efektivitu, rozdíly nejsou významné (2, 12). Na většině pracovišť v ČR je používána léčebná hypotermie s použitím celotělového ochlazení. Samotný postup je jednoduchý: při splnění indikačních kritérií je tělesná teplota novorozence snížena rychle na 33,5°C a dále udržována v malém rozmezí (33–34°C) po dobu 72 hodin. Následuje postupné pomalé zvyšování tělesné teploty – obvykle ne rychlejší než +0,5°C za hodinu. Nejčastěji se k ochlazení používá relativně jednoduché pomůcky – chladicí podložky – chlazení je zajištěno cirkulací chlazené vody podložkou. Péče o novorozence při hypotermii je samozřejmě velmi náročná, kromě pečlivé monitorace a udržování tělesné teploty je potřeba udržovat ideální stav organismu, je nutná důsledná analgosedace a zpravidla i umělá plicní ventilace⁴, oběhová podpora, parenterální výživa a zajištění stability vnitřního prostředí. Samozřejmostí je i symptomatická léčba případných komplikací perinatální asfyxie a HIE – křečí nebo multiorgánového selhání.

Prognóza dětí s HIE po hypotermii

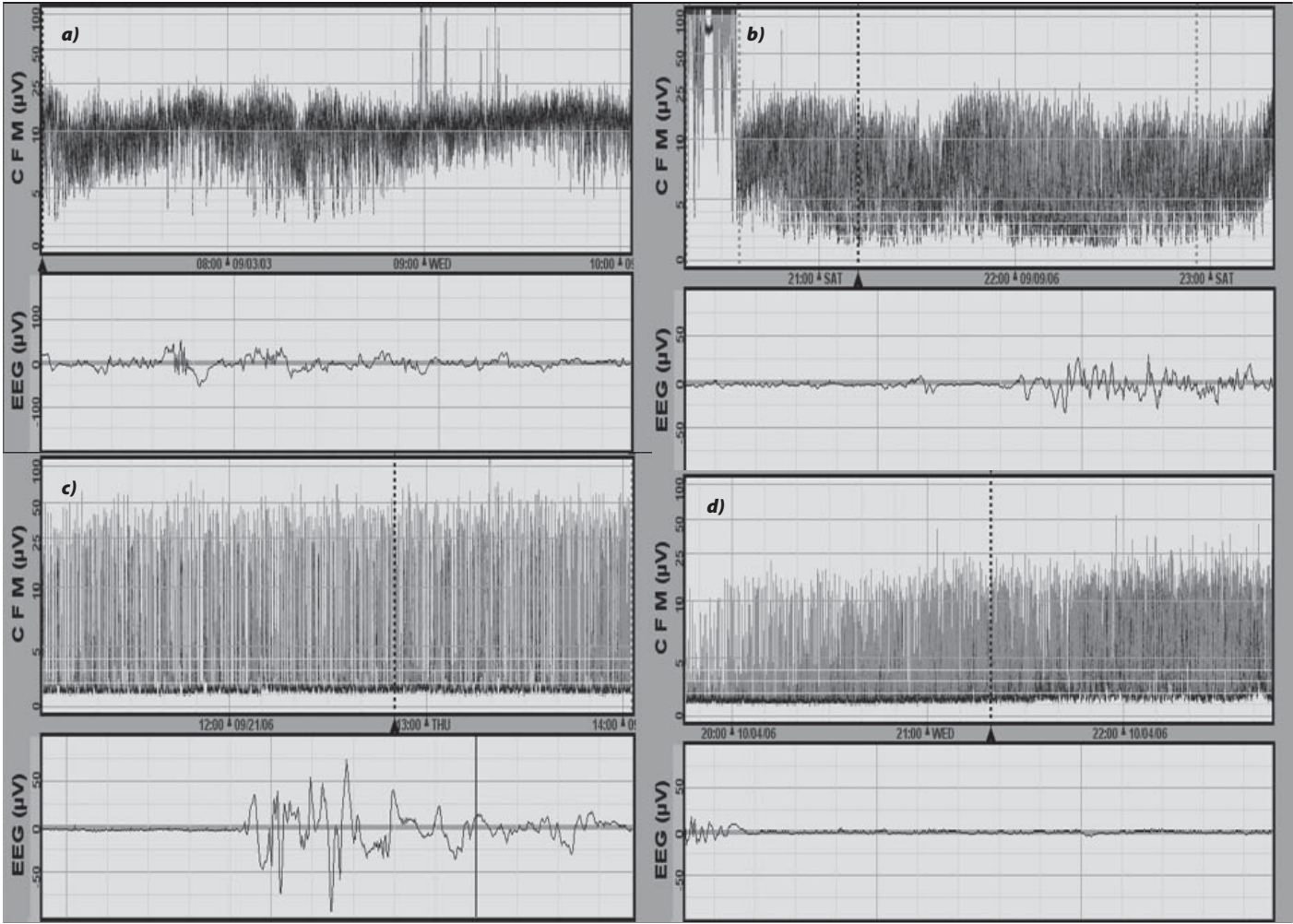
Neexistuje žádný jednoznačný klinický parametr, na základě kterého by bylo možno jednoznačně určit prognózu konkrétního novorozence po HIE. V zásadě je možno použít

4. Cílem je zajištění dostatečné oxygenace a homeostázy organismu, zajištění umělé plicní ventilace tedy není podmínkou, pokud je spontánní ventilace dítěte dostatečná. Vzhledem k často závažnému klinickému stavu a nutnosti analgosedace je nutnost použití umělé plicní ventilace častá.

Tabulka 1. Souhrnné výsledky multicentrických randomizovaných studií (CoolCap, NICHD, TOBY). V tabulce je uveden příslušný podíl dětí z celkového počtu, skupina léčebné hypotermie, resp. kontrolní, dále je uvedeno relativní riziko (RR) a NNT (number needed to treat). (Zpracováno volně dle (9))

	COOL CAP	NICHD	TOBY	Celkem	p/NNT
Závažné postižení, úmrtí	59/116-73/118 RR 0,82	74/163-86/192 RR 0,73	45/102-64/106 RR 0,86	178/381-223/386 RR 0,81	P = 0,002 NNT 9
DMO	23/72-29/68 RR 0,75	15/77-19/64 RR 0,66	33/120-48/117 RR 0,67	71/269-96/249 RR 0,69	P = 0,004 NNT 8
PDI pod 70	21/69-23/56 RR 0,74	20/74-22/62 RR 0,76	27/114-37-109 RR 0,70	68/257-82/227 RR 0,73	P = 0,02 NNT 10
MDI pod 70	21/70-24/61 RR 0,76	19/75-24/62 RR 0,65	28/115-38/110 RR 0,70	68/260-86/233 RR 0,71	P = 0,01 NNT 9
Přežití s normálním vývojem	29/116-20/118 RR 1,48	32/102-22/106 RR 1,51	71/163-45/162 RR 1,57	132/381-87/386 RR 1,53	P = 0,0003 NNT 8

Obrázek 1. Ukázky hodnocení aEEG záznamu a jeho vztah k EEG pozadí (horní část záznamů je tvořena aEEG křivkou, dolní část neupravenou EEG křivkou)
a) normální záznam (continuous normal voltage – CNV), b) středně abnormní záznam (discontinuous normal voltage – DNV), c) těžce abnormní záznam – BS vzorec (burst suppression), d) těžce abnormní záznam (low voltage – LW)



3 kritéria: klinické vyšetření, zobrazení CNS a elektrofyziologická vyšetření (13, 14).

1. Klinický stav novorozence po porodu je dlouho známým a cenným prognostickým znakem. Nejrozšířenější klasifikace HIE rozděluje novorozence dle tíže do 3 stupňů encefalopatie (tabulka 2). Prognóza lehké HIE je výborná. Naopak děti s těžkými projevy HIE mají prognózu obecně málo příznivou (72 % dětí léčených hypotermií, 85 % bez hypotermie umírá nebo má závažné dlouhodobé následky). U středně závažné encefalopatie je prognóza špatně předvídatelná (nepříznivý osud má 32 % léčených a 48 % hypotermií neléčených pacientů). Dále je důležité klinické neurologické vyšetření – nejlépe až při případném propuštění dítěte do domácí péče – při abnormním nálezu je prognóza nepříznivá⁵ (13, 15).

5. Jedna z mála publikovaných prací uvádí dobrou korelaci mezi vyšetřením při propuštění a neurologickým stavem ve 2 letech věku ($p < 0,001$, $r = 0,65$). Ze 13 dětí s těžce abnormním nálezem při propuštění mělo dlouhodobé postižení 11,

Tabulka 2. Modifikované Sarnat skóre – rozdělení HIE dle (12)

I. mírná HIE	II. středně závažná HIE	III. těžká HIE
zvýšená iritabilita	letargie	kóma
zvýšená „bdělost“	křeče	protrahované křeče
mírná hypotonie	výrazné abnormity svalového napětí	těžká hypotonie
slabé sání	nutné sondování	neschopnost udržet spontánní ventilaci

2. Zobrazení CNS – nejcitlivější na změny je MRI vyšetření mozku, vzhledem k technickým problémům většinou nelze tuto modalitu použít jako jedno z indikačních kritérií. (Časně jsou změny patrné jen při použití speciálních metod zobrazení, problémem je i transport nestabilního dítěte k MRI vyšetření a případná časová prodleva zahájení terapie.) Nejvíce informací přináší vyšetření provedené po stabilizaci dítěte – obvykle po ukončení léčebné hypo-

z 5 středně abnormních 2, z 29 dětí s normálním nálezem při propuštění nemělo žádné obtíže ve 2 letech 25. (PPV 86 %, NPV 72 %, senzitivita 77 %, specifita 83 %) (15).

termie – tedy na konci 1. nebo ve 2. týdnu života. V této době jsou významné zejména změny v oblasti hlubokých mozkových struktur – a sice v oblasti bazálních ganglií (BG) a thalamů, dále mohou být zobrazeny léze v oblasti mozkové kůry a bílé hmoty.⁶ Změny v oblasti BG a thalamů jsou většinou skórovány jako lehké, střední a těžké – přičemž u lehkých změn je prognóza relativně příznivá, u těžších stupňů je výskyt dlouhodobých obtíží velmi pravděpodobný. Kombinace závažných změn v hlubokých

6. Četnost a intenzita všech těchto změn je nižší při použití hypotermie ve srovnání s kontrolami (15).

strukturách se změnami v kůře a bílé hmotě je z hlediska prognózy nejzávažnější. Mírné izolované změny v oblasti mozkové kůry a změny v bílé hmotě mají význam nejasný (13, 16, 17).

3. Elektrofyziologická vyšetření: Prognostický význam může mít vyšetření evokovaných potenciálů, konvenční elektroencefalografický záznam (EEG) nebo aEEG. Jako nejhodnotnější se z tohoto pohledu jeví časné hodnocení EEG pozadí při konvenčním EEG záznamu nebo jemu odpovídající hodnocení aEEG záznamu. Velmi praktické a dobře použitelné v běžné neonatologické praxi je právě hodnocení aEEG záznamu, jeho výpovědní hodnota je poměrně vysoká (Podstatná část publikovaných studií používá aEEG záznam jako jedno z důležitých indikačních kritérií pro zahájení hypotermie.) (obrázek 1). I zde opět obecně platí, že dobrou prognózu mají děti s normálním nebo jen středně abnormním záznamem v časném stadiu po infarktu, prognóza naopak zůstává nejistá u dětí s výrazně abnormním záznamem. Při použití léčebné hypotermie se současnou kontinuální aEEG monitorací se jako prognosticky příznivá jeví také normalizace záznamu do 24 hodin po infarktu (3, 4).

Závěr

Léčebná hypotermie je prokazatelně účinnou metodou léčby hypoxicko-ischemické encefalopatie u donošených novorozenců.

Literatura

1. Shankaran S. Neonatal Encephalopathy: Treatment with Hypothermia. *J Neurotrauma* 2009; 26: 437–443.
2. Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010; 15: 238–246.
3. Toet MC, Hellstrom-Westas L, Groenendaal F, Eken P, et al. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999; 81: F19–F23.
4. Hallberg B, Grossmann K, Bartocci M, Blennow M. The prognostic value of early aEEG in asphyxiated infants undergoing systemic hypothermia treatment. *Acta Paediatrica* 2010; 99: 531–536.
5. Hoehn T, Hansmann G, Bührer C, Simbruner G, et al. Therapeutic hypothermia in neonates. Review of current clinical data, ILCOR recommendations and suggestions for implementation in neonatal intensive care units. *Resuscitation* 2008; 78: 7–12.
6. Edwards AD. The Discovery of Hypothermic Neural Rescue Therapy for Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Semin Pediatr Neurol.* 2009; 16: 200–206.
7. Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. Mechanism of hypothermic neuroprotection. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010; 15: 287–292.
8. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, et al. Whole-Body Hypothermia for Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1274–1284.
9. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, et al. Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1349–1358.
10. Li T, XU F, Guo X, Ji L, et al. Systemic Hypothermia Induced within 10 Hours After Birth Improved Neurological Outcome in Newborns with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Hosp Pract.* 2009; 37: 147–152.
11. Simbruner G, Mittal RA, Rohlmann F, Muche R. Systemic Hypothermia After Neonatal Encephalopathy: Outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics* 2010; 126: 771–778.
12. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: syntheses and meta-analysis of trial data. *BMJ.* 2010; 340: c363.
13. Perlman M, Shah PS. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Challenges in Outcome and Prediction. *J Pediatr.* 2011; 158: 51–54.
14. De Vries LS, Jongmans MJ. Long-term outcome after neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010; 95: F220–224.
15. Murray DM, Bala P, O'Connor C, Ryan CA. The predictive value of early neurological examination in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy and neurodevelopmental outcome at 24 months. *Dev Med Child Neurol.* 2010; 52: 55–59.
16. Twomey E, Twomey A, Ryan S, Murphy J, et al. MR imaging of term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy as a predictor of neurodevelopmental outcome and late MRI appearances. *Pediatr Radiol.* 2010; 40: 1526–1535.
17. Rutherford MA, Azzopardi D, Whitelaw A, Cowan F. Mild Hypothermia and the Distribution of Cerebral Lesions in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics* 2005; 116: 1001–1006.
18. Higgins RD, Shankaran S. Hypothermia: Novel approaches for premature infants. *Earl Hum Dev.* 2011; 87S: S17–S18.
19. Cilio MR, Ferriero. Synergistic neuroprotective therapies with hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010; 15: 293–298.
20. Wilkinson D. MRI and Withdrawal of Life Support From Newborn Infants With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics* 2010; 126: e451–e458.

Článek doručen redakci: 20. 5. 2011

Článek přijat k publikaci: 8. 9. 2011

MUDr. Jan Hálek

Dětská klinika FN Olomouc
Puškinova 5, 775 20 Olomouc
halek1@seznam.cz