

Zastosowanie hipotermii leczniczej w encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej noworodków

Therapeutic hypothermia in hypoxic-ischemic encephalopathy of neonates

Monika Nowacka-Gotowiec, Dorota Dunin-Wąsowicz

Klinika Neurologii i Epileptologii Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

STRESZCZENIE

Okoloporodowa encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna (ENN) jest nadal bardzo ważną przyczyną mózgowego porażenia dziecięcego i objawowej padaczki. Dotychczas opublikowane wyniki badań dotyczących odległych skutków niedotlenienia okołoporodowego przed wprowadzeniem hipotermii leczniczej wskazują, że różnego stopnia deficyty neurologiczne w wieku 5 lat były stwierdzane u 6–21% dzieci z umiarkowaną i u 42–100% dzieci z ciężką encefalopatią. Zastosowanie hipotermii leczniczej w zapobieganiu powikłań niedotlenienia u noworodków donoszonych zostało zaakceptowane przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w 2006 roku. Od kilku lat ta metoda terapeutyczna jest też stosowana w niektórych polskich oddziałach intensywnej opieki neonatologicznej. W pracy przedstawiono: mechanizmy działania, zasady kwalifikacji, metody i działania niepożądane hipotermii leczniczej oraz ocenę jej skuteczności. Przedstawiono również zmiany patologiczne stwierdzone w badaniach metodą rezonansu magnetycznego (MRI) u noworodków z ENN leczonych z zastosowaniem hipotermii. Omówiono też różne próby zastosowania innych neuroprotektoryjnych terapii dodanych do hipotermii leczniczej. Na podstawie opublikowanych 6–7-letnich obserwacji dzieci, u których zastosowano hipotermię, przeanalizowano odległe efekty takiego leczenia encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej noworodków. Wykazano, że u noworodków z encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwienną ta terapeutyczna możliwość kontrolowanego obniżenia temperatury ciała o 3–4°C przez 72 godziny może zmniejszyć uszkodzenie mózgu i poprawić rokowanie dotyczące występowania następstw neurologicznych, w tym mózgowego porażenia dziecięcego i padaczki.

Słowa kluczowe: okołoporodowa encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna, hipotermia, mózgowie porażenie dziecięce, padaczka

ABSTRACT

Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is still the important cause of the cerebral palsy and symptomatic epilepsy. The results of the clinical trials concerning long term outcomes of HIE before implementation of the therapeutic hypothermia suggested, that neurological deficits after acute perinatal asphyxia were present at the age of 5 year-olds from 6% to 21% with moderate and from 42% till 100% of children with severe encephalopathy. The incorporation of therapeutic hypothermia in prevention of asphyxia's complications in term neonates was accepted by Food and Drug Administration (FDA) in 2006. For a few years this method of treatment has been used in some neonatal intensive care units in Poland, too. The mechanisms of action, rules of qualification, methods and side effects and efficacy of therapeutic hypothermia are presented in the paper. The pathological changes stated with the magnetic resonance imaging in the brains of neonates with HIE treated with hypothermia were also discussed. Different neuroprotective additive therapies used with therapeutic hypothermia are described. Based on the published results of 6–7 years long follow-up, the neurodevelopmental outcome of children with HIE treated with hypothermia were analyzed. It was confirmed, that in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy the therapeutic possibility to decrease the body temperature from 3°C to 4°C during 72 hours can reduce brain injury and improve neurological outcome by diminishing risk of the cerebral palsy and epilepsy.

Keys word: perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy, hypothermia, cerebral palsy, epilepsy

WSTĘP

Objawy encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej (ENN) u noworodków urodzonych o czasie zostały usystematyzowane przez Sarnat i Sarnat. Wyróżnili oni trzy stopnie ENN: 1 – łagodna ENN: nadwrażliwość na bodźce, przewaga układu współczulnego i prawidłowe EEG; stopień 2 – umiarkowana ENN: hipotonia mięśniowa, drgawki wielogniskowe i EEG z okresową lub ciągłą aktywnością

delta; stopień 3 – ciężka ENN: stupor, wiotkość z izoelektrycznym zapisem stale lub okresowo w EEG.

Dzieci z encefalopatią umiarkowaną (stopień 2) przy objawach trwających do 5 dni rozwijały się prawidłowo, a przedłużające się objawy przez 7 dni lub brak normalizacji zapisu EEG wiązały się z zaburzeniami neurologicznymi lub śmiercią [1, 2]. Stwierdzono, że ciężkość encefalopa-

tii jest lepszym czynnikiem prognostycznym dla oceny występowania deficytów neurologicznych niż punktacja w skali Apgar [2].

Hipotermia jest metodą neuroprotekcji ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u dzieci z objawami encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej. W 2010 roku w europejskich wytycznych dotyczących zasad resuscytacji noworodków uwzględniono hipotermię jako metodę leczenia [3]. W Wielkiej Brytanii jest to zalecana metoda leczenia u noworodków z ENN (wytyczne NICE oraz Brytyjskiego Towarzystwa Perinatologicznego) [4, 5].

MECHANIZM KOMÓRKOWEGO USZKODZENIA OUN

W fazie początkowej niedotlenienia dochodzi do natychmiastowego obumierania neuronów (nekrozy), następnie występuje faza utajona trwająca średnio 6 godzin (tzw. okno terapeutyczne). Kolejna faza trwa od kilku godzin do kilku dni (pomiędzy 6. a 72. godziną od niedotlenienia) i w jej wyniku dochodzi do apoptozy (zaprogramowanej śmierci) komórek. Ciężkie niedotlenienie zaburza komórkowy metabolizm tlenowy, prowadząc do depolaryzacji neuronów i niedokrwienia. Niedokrwienie powoduje zmniejszenie dostępności glukozy potrzebnej do metabolizmu beztlenowego, która to glukoza dostarcza energii pompom wychwytyjącym neurotransmitery. To prowadzi do zwiększenia ilości glutaminianu w przestrzeni synaptycznej i przestrzeni pozakomórkowej oraz depolaryzacji neuronów i w konsekwencji otwarcia receptorów NMDA i receptorów wapniowych (VGCC, *voltage gated calcium channels*), prowadząc do zwiększonego przechodzenia jonów wapnia do neuronów. Przechodzenie jonów przez receptory NMDA aktywuje enzym – syntetazę tlenu azotu, prowadząc do zwiększenia ilości toksycznych wolnych rodników. Wolne rodniki atakują enzymy związane z fosforylacją tlenową i transportem jonów. Jony wapnia działają toksycznie poprzez aktywację enzymów – kaspaz, kalpain, innych proteaz i lipaz, które uszkadzają mitochondria i inne elementy komórkowe. Sygnały wysyłane przez uszkodzone mitochondria prowadzą do apoptozy komórek. Toksyczna kumulacja mleczanów wydaje się mniej istotna w mózgu noworodka w porównaniu z dorosłymi, a obrzęk mózgu jest najprawdopodobniej objawem deficytu energetycznego [2].

Aktywacja receptorów adenozyliny A1 w trakcie ciężkiego niedotlenienia powoduje zmniejszenie aktywności neuronów i jest ważnym mechanizmem ochronnym. Podanie blokera receptorów kanału NMDA u 7-dniowych szczurów przed epizodem niedotlenienia/niedokrwienia działało silnie protekcyjnie, ale efekt był krótkotrwały (do 3 godzin po incydencie). Magnez działa neuroprotekcyjnie u noworodków gryzoni prawdopodobnie w mechanizmie blokowania receptorów NMDA. Receptory AMPA są także aktywowane przez nadmiar glutaminianu i prawdopodobnie są odpowiedzialne za wystąpienie drgawek w encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej [2].

MECHANIZM DZIAŁANIA HIPOTERMII LECZNICZEJ

Efekt neuroprotekcyny hipotermii związany jest ze zwolnieniem metabolizmu tkanki nerwowej mózgu, prowadzącym

do zmniejszenia zapotrzebowania na glukozę i tlen. Metabolizm tkanki nerwowej mózgu obniża się o 6–10% przy obniżeniu temperatury ciała o 1°C, co prowadzi do zmniejszenia uwalniania pobudzających aminokwasów i wolnych rodników [6, 7]. Gdy temperatura obniża się do 32°C, to metabolizm oraz zapotrzebowanie na tlen i produkcja CO₂ spadają do 50–65% w stosunku do normy. Wymaga to dostosowania parametrów wentylacji noworodków z ENN, aby w ten sposób zapobiec hiperwentylacji. Konieczna jest też częsta kontroli gazometrii, szczególnie w początkowej fazie wprowadzania hipotermii.

Efekt protekcyjny hipotermii jest prawdopodobnie związany z zahamowaniem aktywności proteaz i kalpain. Inne zmiany metaboliczne zachodzące w trakcie oziębiania to zwiększenie stężenia glicerolu, wolnych kwasów tłuszczowych, ketonów i mleczanu – co prowadzi do łagodnej kwasicy metabolicznej (pH rzadko obniża się poniżej 7,25). W wyniku hipotermii zmniejsza się także wydzielanie insuliny, co może prowadzić do hiperglikemii [6].

Na podstawie badań na zwierzętach stwierdzono, że hipotermia opóźnia proces apoptozy [2].

KWALIFIKACJA DO ZASTOSOWANIA HIPOTERMII LECZNICZEJ

Według dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych [8, 9, 10, 11] do leczenia hipotermią kwalifikowane są noworodki urodzone w 36. tygodniu ciąży lub powyżej, u których stwierdza się co najmniej jedno z niżej wymienionych kryteriów oraz gdy nie upłynęło 6 godzin od porodu.

Kryteria:

1. Punktacja Apgar poniżej lub równa 5 w 10. minucie życia.
2. Potrzeba kontynuacji resuscytacji (sztuczna wentylacja) w 10. minucie życia.
3. Kwasica w ciągu pierwszych 60 minut życia (definiowana jako wartość pH we krwi pępowinowej, tętniczej lub kapilarnej wynosząca 7 lub poniżej).
4. Niedobór zasad powyżej lub równy 16 mmol/l we krwi pępowinowej albo tętniczej, żyłnej czy kapilarnej w ciągu pierwszych 60 minut życia.

Pacjenci, którzy spełniają powyższe wymogi są następnie oceniani pod względem kryteriów neurologicznych włączenia do terapii hipotermią.

Kryteria neurologiczne to:

1. Drgawki lub umiarkowana do ciężkiej encefalopatia definiowana jako: zaburzenia świadomości (osłabiona reakcja na bodźce lub brak reakcji na bodźce).
2. Nieprawidłowe napięcie mięśniowe (ogniskowa lub uogólniona hipotonia).
3. Nieprawidłowe odruchy stwierdzone w badaniu klinicznym noworodka (słaby lub brak odruchu ssania czy odruchu Moro).
4. Objawy z układu autonomicznego (ocena: źrenic, toru oddychania, częstości rytmu serca).

Te kryteria definiujące stopień encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej przedstawiono w tabeli I.

Jeżeli noworodek spełnia przedstawione kryteria i nie minęło 6 godzin od porodu, to wówczas jest kwalifikowany do zastosowania hipotermii leczniczej. Jeśli jest to moż-

Tab. I. Skala encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej (zmodyfikowana wg Sarnat i Sarnat) *Hypoxic-ischemic encephalopathy scale (modified by Sarnat and Sarnat)*

Objaw	Umiarkowana ENN	Ciężka ENN
Świadomość	Letarg	Śpiączka
Aktywność spontaniczna	Obniżona	Brak aktywności
Postawa	Zgięcie dystalne, całkowite odwodzenie	Odmóżdzenie
Napięcie mięśniowe	Hipotonia	Wiotkość
Odruch ssania	Słabe	Brak
Odruch Moro	Niepełny	Brak
Żrenice	Zwężone	Zwężone
Czynność serca	Bradykardia	Zmienna
Oddychanie	Bezdechy	Bezdechy

liwe, pacjent jest monitorowany za pomocą aEEG (*amplitude integrating EEG*), jakkolwiek w przypadku braku możliwości wykonania aEEG nie opóźnia się zastosowania hipotermii. Jednak w niektórych badaniach używano aEEG (20-minutowy zapis) do kwalifikacji do leczenia i u pacjentów z prawidłowym zapisem aEEG lub niewielkimi zmianami w zapisie aEEG stosowano hipotermię tylko wtedy, jeśli wystąpiły kliniczne drgawki przed włączeniem do badania (pacjenci tacy stanowili ok. 6% badanych) [11].

Ciężkość encefalopatii monitorowano według 9-stopniowej skali Thompsena (tab. II), która pozwala ocenić: napięcie mięśniowe, stan świadomości, obecność drgawek, ułożenie ciała, odruchy noworodkowe (odruch chwytania, odruch Moro, odruch ssania), oddychanie, ciemiączko. Powyższa skala może być stosowana w trakcie hipotermii leczniczej, a noworodek jest wówczas oceniany codziennie w pierwszych czterech dniach życia [8, 12]. Maksymalna

punktacja w tej skali wynosi 22 punkty. Stwierdzono także znaczenie prognostyczne skali Thompsena, ponieważ dzieci, u których maksymalnie stwierdzono 10 punktów lub mniej rozwijały się prawidłowo w 1. roku życia, natomiast 65% z tych, które uzyskały powyżej 10 punktów oraz 92% które uzyskały powyżej 15 punktów rozwijało się nieprawidłowo [12].

Standardowo pacjenci z ENN, u których stosowano hipotermię leczniczą mają wykonywane badanie metodą rezonansu magnetycznego mózgu (MRI, *magnetic resonance imaging*) między 5. a 14. dobą życia. Zmiany niedotlenieniowe mogą nie być widoczne w badaniu MRI w 24.–48. godzinie życia [8]. Pacjenci ci wymagają także wielodyscyplinarnej opieki długoterminowej –neurologa, rehabilitanta, okulisty, audiologa oraz oceny rozwoju w wieku co najmniej od 18. do 24. miesiąca życia.

Tab. II. Skala Thompsena *Thompson scale*

Objaw	0	1	2	3	Pkt
Napięcie mięśniowe	Prawidłowe	Wzmoczone	Hipotonia	Wiotkość	
Stan świadomości	Prawidłowy	Nadaktywny/ nadreaktywny, patrzący	Letarg	Śpiączka	
Drgawki (klinicznie)	Brak	< 3/dzień	Częste > 2/dzień		
Ułożenie ciała/postawa	Prawidłowe	Przerywane ruchy pedałowania, kciuki zgięte, przywiedzione, w opozycji (fisting)	Silne dystalne ułożenie zgięciowe	Odkorowanie	
Moro	Prawidłowy	Częściowy	Brak		
Chwył	Prawidłowy	Słaby	Brak		
Ssanie	Prawidłowe	Słaby	Brak		
Oddychanie	Prawidłowe	Hiperwentylacja	Krótkie bezdechy	Bezdechy/IPPV	
Ciemiączko	Normalne	Pełne, nietętniące	Tętniące		
Całkowita punktacja:					

PRZECIWWSKAZANIA DO ZASTOSOWANIA HIPOTERMII LECZNICZEJ

Przeciwwskazania do leczenia hipotermią obejmują:

1. Ciężkie urazy głowy, krwawienia śródczaszkowe.
2. Masa ciała poniżej 1800 g.
3. Ciężkie wady rozwojowe, nieprawidłowości chromosomalne, krytycznie złe rokowanie.
4. Obwód głowy poniżej dwóch odchyłeń standardowych (SD) dla wieku ciążowego przy masie ciała powyżej 2 SD [11].
5. Wiek noworodka z ENN powyżej 6 godzin lub brak wyników badań przed 6. godziną życia.

Podkreśla się również, że terapia z zastosowaniem hipotermii „nie jest właściwa” w przypadkach skrajnie ciężkiej encefalopatii, na przykład gdy w zapisie aEEG/EEG stwierdza się linię izoelektryczną w 12.–24. godzinie życia [8, 9, 10, 11].

Ponieważ hipotermia może powodować przejściowe zaburzenia oddechowe czy też kardiologiczne (hipotensja, bradykardia), dlatego powinna być ostrożnie stosowana u pacjentów z niestabilnym stanem oddechowym lub kardiologicznym.

DOSTĘPNE METODY HIPOTERMII I LECZENIE WSPOMAGAJĄCE

Obecnie dostępne są dwie metody chłodzenia – selektywne chłodzenie głowy (SHC, *selective head cooling*) lub chłodzenie całego ciała (WBC, *whole body cooling*). W pierwszej metodzie stosuje się Cool cup – specjalną czapeczkę, która schładza głowę noworodka [11]. Druga stosowana metoda to chłodzenie całego ciała, co uzyskuje się, umieszczając noworodka w wyłączonym (nieogrzewanym) inkubatorze na chłodzącym kocu (*cooling blanket*), w którym reguluje się temperaturę przepływającej cieczy za pomocą termostatu. Dla uzyskania temperatury w odbycie 33–34°C zwykle termostat jest ustawiony na 25–30°C [9]. W innym badaniu używano schłodzonego do 5°C koca, na którym umieszczano dziecko, drugi koc także był połączony z systemem chłodzącym. Monitorowano temperaturę w przelyku tak, by uzyskać temperaturę 33,5°C oraz monitorowano temperaturę na skórze brzucha [10]. W obydwu metodach stosuje się wystandaryzowane urządzenia. W przypadku metody selektywnego chłodzenia głowy docelowa temperatura ciała wynosi 34–35°C, w drugiej metodzie – 33–34°C, czas trwania hipotermii wynosi 72 godziny. Ogrzewanie jest stopniowe, nie szybciej niż 0,5°C/godzinę.

Hipotermia całego ciała prowadzi do schłodzenia różnych części mózgu równomiernie, natomiast selektywne schładzanie głowy powoduje obniżenie temperatury powierzchni mózgu (kora mózgowa) w większym stopniu niż struktur głębokich (zwoje podstawy, wzgórce). Dostępne dane z badań przeprowadzonych na noworodkach świńskich wskazują, że różnica temperatur przy SHC może wynosić > 6°C pomiędzy powierzchnią kory mózgowej a najcieplejszymi obszarami głębszych struktur mózgu, natomiast dla WBC stwierdzono różnicę temperatur < 0,6°C.

Większość noworodków, u których stosuje się hipotermię leczniczą wymaga oprócz sedacji leczenia przeciwdrgawkowego. Badania eksperymentalne wskazują, że ból i stres w trakcie hipotermii lub przedłużające się czy częste

drgawki mogą wpływać negatywnie i niwelować neuroprotektoryjne działanie chłodzenia. W badaniu TOBY stosowano rutynową analgezę za pomocą wlewno morfiny. Czynność serca powyżej 110–120/min w trakcie hipotermii sugerowała potrzebę zwiększenia analgezji lub sedacji. Inne objawy stresu, takie jak rozdrażnienie, grymasy twarzy, drżenie, mogą być trudne do interpretacji.

W leczeniu drgawek u noworodków z ENN najczęściej stosuje się początkowo fenobarbital w dawce 20 mg/kg m.c. Jako lek drugiego rzutu stosowany jest midazolam we wlewie ciągłym 60–100 mcg/kg/godz. i/lub lidokaina 2 mg/kg m.c. w ciągu 20 minut, a w razie potrzeby lidokainę kontynuuje się we wlewie w dawce 4 mg/kg/godz. Jednak schemat leczenia drgawek noworodkowych różni się między ośrodkami [13].

HIPOTERMIA A ZMIANY W REZONANSIE MAGNETYCZNYM

Shankaran i wsp. [14] opublikowali wyniki pracy porównującej wyniki badań neuroobrazowych metodą rezonansu magnetycznego mózgu (MRI) u noworodków, u których stosowano hipotermię leczniczą całego ciała w porównaniu z grupą standardowego leczenia – badanie randomizowane (NICHD). Oceniono 136 badań neuroobrazowych. Prawidłowe wyniki badań uzyskano u 38 z 73 pacjentów (52%) w grupie z hipotermią i 22 z 63 pacjentów (35%) w grupie kontrolnej. U dzieci z grupy hipotermii stwierdzono mniej obszarów zawałów w OUN (12%) w porównaniu z grupą kontrolną (22%). Wykazano, że 51 z 136 badanych dzieci zmarło natomiast u pozostałych w 18. miesiącu życia stwierdzano umiarkowane albo ciężkie deficyty neurologiczne.

W pracy oceniającej wyniki neuroobrazowania z zastosowaniem rezonansu magnetycznego u dzieci leczonych hipotermią obejmującą chłodzenie głowy, w porównaniu ze standardową terapią (TOBY trial), wykazano na podstawie 131 badań, że w grupie z hipotermią obserwuje się mniej uszkodzeń w istocie białej, zwojach podstawy, wzgórzach oraz tylnych konarach torebki wewnętrznej [15].

Na podstawie oceny wyników badań MRI mózgu u noworodków prowadzono badania porównujące metodę selektywnego chłodzenia głowy i hipotermii całego ciała. Sarkar i wsp. [16] w badaniu retrospektywnym analizowali zmiany występujące w obrazach rezonansu magnetycznego 83 dzieci – 34 w grupie SHC i 49 w grupie WBC. Badanie MRI mózgu wykonane było pomiędzy 7. a 10. dobą życia. W skali punktowej BG/W (*basal ganglia/watershed* – zwoje podstawy/obszar graniczny) opisanej przez Barkovicha oceniano obszar graniczny, to jest uszkodzenia w obrębie istoty białej i kory w regionach granicznych dla unaczynienia przez główne tętnice mózgowe [17].

W skali BG/W: 0 – oznacza normalny obraz lub brak uszkodzenia, 1 – nieprawidłowy sygnał w jądrach podstawy, 2 – nieprawidłowy sygnał w korze, 3 – nieprawidłowy sygnał w korze nieprzekraczający obszaru granicznego i jąder podstawy, 4 – nieprawidłowy sygnał w korze przekraczający obszar graniczny oraz w jądrach podstawy.

Skala BG/W ma także znaczenie prognostyczne dla rozwoju psychoruchowego i funkcji poznawczych w 12. miesiącu życia. Nieprawidłowe obrazy MRI mózgu nowo-

rodków były znamienne częstsze ($p = 0,0132$) w grupie, w której stosowano SHC (24 z 34 – 74%) w porównaniu z użyciem terapii WBC (22 z 49–45%) [16, 17].

SKUTECZNOŚĆ HIPOTERMII I ODLEGŁE WYNIKI LECZENIA

W dostępnych wynikach metaanalizy trzech badań klinicznych (Cool Cap, NICHD i TOBY) z zastosowaniem hipotermii u 767 dzieci stwierdzono zmniejszenie ilości zgonów oraz ciężkiej niepełnosprawności w 18-miesięcznym okresie obserwacji [RR (*risk ratio* – ryzyko względne) 0,81; 95% CI (*confidence interval* – przedział ufności) 0,71–0,93] [21]. Hipotermia zwiększała przeżycie noworodków z prawidłowym stanem neurologicznym (RR 1,53; 95% CI 1,22–1,93]. U pacjentów, którzy przeżyli obserwowano statystycznie znamienne zmniejszenie liczby dzieci z ciężką niepełnosprawnością ($p = 0,006$), mózgowym porażeniem dziecięcym ($p = 0,004$), opóźnieniem rozwoju umysłowego i psychoruchowego – iloraz rozwojowy (DQ, *developmental quotient*) poniżej 70 ($p = 0,01$ i $p = 0,2$). Gdy analizowano 10 badań – obejmujących grupę 1320 dzieci – wykazano także, że umieralność była znacznie zredukowana [RR 0,78; 95% CI 0,66–0,93; $p = 0,005$; RD (*risk difference* – różnica ryzyka) –0,07; 95% CI od –0,12 do –0,02] [18].

W metaanalizie przeprowadzonej przez Shaha [19] porównywano bezpieczeństwo i skuteczność hipotermii w leczeniu zamartwicy u donoszonych lub prawie donoszonych noworodków. Metaanalizą objęto badania z randomizacją i quasi-randomizacją dotyczące hipotermii całego ciała (WBC – 7 badań) i selektywnej hipotermii głowy (SHC – 6 badań) opublikowanych do 2009 roku. Analizą objęto 1440 chorych i wykazano, że łagodna hipotermia ($> 34^{\circ}\text{C}$) nie jest skuteczna, należy stosować hipotermię $\leq 34^{\circ}\text{C}$. Stwierdzono, że hipotermia całego ciała (w porównaniu z normotermią) znamienne zmniejsza ryzyko zgonu oraz ciężkiego lub umiarkowanego deficytu neurologicznego – mózgowego porażenia dziecięcego, opóźnienia rozwoju funkcji poznawczych, opóźnienia rozwoju psychoruchowego. Jednak w grupie noworodków z ciężką encefalopatią hipotermia nie była skuteczna, a oceniane punkty końcowe w grupach hipotermii i normotermii występowały z podobną częstością. U noworodków z ciężką ENN, u których stosowano hipotermię stwierdzono ponadto większe ryzyko wystąpienia arytmii i małopłytkowości, natomiast ryzyko wystąpienia ciężkiego upośledzenia słuchu, padaczki i regresu rozwoju było podobne.

Shankaran [20] opublikował wyniki 7-letniej obserwacji 190 dzieci (91% spośród włączonych do badania 208 dzieci) z umiarkowaną lub ciężką encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwinną, u których stosowano hipotermię całego ciała (grupa 97 dzieci). Grupę kontrolną stanowiło 93 dzieci, u których stosowano standardową terapię. W grupie z hipotermią, ochładzano dzieci do uzyskania temperatury w przetyku $33,5^{\circ}\text{C}$ przez 72 godziny a następnie stosowano stopniowe ocieplanie. Zgon lub IQ poniżej 70 stwierdzono u 46 (47%) dzieci w grupie z hipotermią w porównaniu z 58 (62%) w grupie kontrolnej ($p = 0,06$). Zgon stwierdzono u 27 (28%) dzieci w grupie z hipotermią i 41 (44%) w grupie kontrolnej ($p = 0,04$). Znamienne

redukcję liczby zgonów lub wystąpienia ciężkiej niepełnosprawności zaobserwowano u 38 (41%) dzieci w grupie z hipotermią w porównaniu z liczbą 53 (60%) dzieci w grupie kontrolnej ($p = 0,03$). Inne dane końcowe tego badania były dostępne tylko dla 122 dzieci, które przeżyły – 70 w grupie hipotermii i 52 w grupie kontrolnej. Umiarkowana lub ciężka niepełnosprawność wystąpiła u 24 z 69 dzieci (35%) i u 19 z 50 dzieci (38%) odpowiednio ($p = 0,87$). Inne deficyty, takie jak zaburzenia uwagi wystąpiły u 4% i 13% dzieci ($p = 0,19$), a zaburzenia widzenia przestrzennego obserwowano u 4% i 3% ($p = 0,80$). Natomiast wyniki dotychczas opublikowanych badań dotyczących odległych skutków niedotlenienia okołoporodowego przed stosowaniem hipotermii wykazują, że niepełnosprawność w wieku 5 lat była stwierdzana u 6–21% dzieci z umiarkowaną i u 42–100% u dzieci z ciężką encefalopatią [20].

Wyniki systematycznego przeglądu badań randomizowanych wskazują, że hipotermia statystycznie znamienne redukuje śmiertelność i zmniejsza ryzyko ciężkiej niepełnosprawności w 18. miesiącu życia [RR 0,76%; NNT (*need to treat* – liczba wymagających leczenia) 7; 95% CI 4,14] [21].

W Wielkiej Brytanii w grudniu 2006 roku wprowadzono rejestr dzieci kwalifikowanych do hipotermii (UK TOBY Cooling Register). Według brytyjskich danych epidemiologicznych częstość encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej jest oceniana na 1–1,5/1000 urodzeń, wobec czego przy 750 tysiącach urodzeń o czasie w Wielkiej Brytanii daje to liczbę 750–1125 dzieci rocznie kwalifikujących się do zastosowania leczniczej hipotermii [22]. Do lipca 2011 roku w rejestrze umieszczono 2069 dzieci. Z opublikowanych danych dotyczących 1384 pacjentów wynika, że hipotermię całego ciała rozpoczęto średnio w 3,3 godziny życia, a czas do osiągnięcia temperatury 33 – 34°C mierzony w odbytnicy wynosił średnio 1 godzinę. Ochładzanie poniżej 33°C zastosowano u 887/1368 (65%) dzieci, natomiast ochładzanie ciała do temperatury w odbytnicy nawet poniżej 31°C stwierdzono u 4% badanych. Wśród dzieci ocenianych w pierwszych czterech dobach życia podejrzenie drgawek obserwowanych klinicznie lub stwierdzanych w zapisie aEEG wykazano u 62% noworodków w 24. godzinie życia. Natomiast w 4. dobie życia liczba drgawek obserwowanych klinicznie i elektrofizjologicznie zmniejszyła się do 13%. Podobną poprawę obserwowano w tym samym czasie w skali oceny stopnia encefalopatii. Obserwowane działania niepożądane zastosowanej hipotermii występujące w czterech pierwszych dobach życia to: zakażenie uogólnione (17%), hipoglikemia (25%), hipotensja (40%), koagulopatia (31%) i zaburzenia rytmu serca (9%). Martwica podskórnej tkanki tłuszczowej występowała u około 1% zarejestrowanych dzieci. Z 1362 dzieci, których dane są dostępne wynika, że 20% noworodków zmarło średnio w 2,9 doby życia. Jednak śmiertelność noworodków z EEN zmalała w Wielkiej Brytanii z 22% w 2007 roku do 13% w 2011 roku. Dane dotyczące pacjentów w 2. roku życia otrzymano dla 273 z 574 (48%) dzieci. Mózgowe porażenie dziecięce zdiagnozowano u 56 z 251 (22%) dzieci, a u połowy z nich w postaci obustronnego spastycznego

niedowładu czterokończynowego. Ciężką niepełnosprawność (ocena w skali funkcjonalnej – GMFCS, Gross Motor Function Classification System – IV stopień) stwierdzono u 27/54 (53%) z mózgowym porażeniem dziecięcym [22].

LEKI DZIAŁAJĄCE NEUROPROTEKCYJNIE W ENN

W badaniach na zwierzętach **fenobarbital** zwiększał protekcyjny efekt hipotermii, a **topiramát** (antagonista receptora AMPA) wydłużał okres ochronny [2, 23]. Na modelu zwierzęcym noworodków szczurzych udowodniono, że topiramát zwiększał skuteczność hipotermii stosowanej 3 godziny po incydencie niedotlenieniowo-niedokrwiennym. Wykazano, że łączne zastosowanie topiramatu i hipotermii wiązało się z redukcją ciężkości uszkodzeń mózgu w obserwacji 3-tygodniowej u noworodków szczurzych [2, 23]. Badanie dotyczące bezpieczeństwa stosowania topiramatu na małej grupie noworodków ludzkich z leczonych hipotermią nie wykazało jego niekorzystnego działania, jak na razie badania dotyczyły jednak jedynie farmakokinetyki leku [2, 23].

Lewetiracetam (regulator przekaźnictwa synaptycznego przez receptory AMPA i NMDA) wydaje się być interesującym lekiem w terapii drgawek noworodkowych i w przeciwieństwie do fenobarbitalu czy fenytoiny nie powoduje apoptozy w rozwijającym się mózgu. Jednak potrzebne są badania dotyczące stosowania lewetiracetamu w połączeniu z hipotermią [2, 23].

Opublikowano także pracę na zwierzętach dotyczącą zastosowania inhalacji z **50% ksenonu** (antagonisty receptora NMDA), stwierdzając znacznie silniejszy efekt ochronny hipotermii leczniczej. Na modelu zwierzęcym stwierdzono również, że **erytropoetyna** wykazuje zależny od dawki efekt protekcyjny. Erytropoetyna ma działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne, antyapoptyczne, neurotroficzne i stymuluje neurogenezę. W badaniach na zwierzętach opisano także korzystny efekt **komórek macierzystych z krwi pępowinowej**. Obecnie w USA zarejestrowane jest badanie porównujące zastosowanie komórek macierzystych z krwi pępowinowej u noworodków z ENN stosowanych w połączeniu z hipotermią lub bez hipotermii [2, 23].

U noworodków szczurzych z ENN leczonych hipotermią całego ciała (WBH) dodanie **N-acetylocysteiny** zmniejszało stratę objętości mózgu w 2. i 4. tygodniu po epizodzie niedotlenieniowo-niedokrwiennym. Dotychczas nie przeprowadzono takich randomizowanych badań u noworodków ludzkich z HIE [23].

Z kolei inny antyoksydant – **melatonina**, również ma działanie neuroprotekcyjne. U noworodków szczurzych z uszkodzoną istotą białą stwierdzono, że melatonina wspomaga dojrzewanie oligodendrogleju. Trwają badania dotyczące zastosowania melatoniny łącznie z hipotermią [23].

PODSUMOWANIE

Hipotermia lecznicza całego ciała stosowana w terapii encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwienną u noworodków urodzonych o czasie lub prawie o czasie zmniejsza ryzyko zgonu i ciężkiej niepełnosprawności. Hipotermia całego ciała wydaje się być lepszą metodą niż selektywne chłodzenie głowy, jednak konieczne są dalsze badania. Hipotermia lecznicza nie jest wskazana i skuteczna u dzieci z ciężką encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwienną. Należy pamiętać, iż mimo tego, że hipotermia lecznicza jest obiecującą metodą redukującą ilość zgonów i niepełnosprawności, to nadal 40–50% dzieci leczonych hipotermią umiera lub też będzie niepełnosprawne w znacznym stopniu [24]. Postępowanie w czasie transportu noworodka do ośrodka referencyjnego, w którym będzie zastosowana hipotermia lecznicza jest też bardzo istotne i ma wpływ na dalsze rokowanie. Wykazano bowiem, że przegrzanie i hipertermia znacznie pogarszała rokowanie zarówno co do przeżycia, jak i wystąpienia następstw ENN w postaci deficytów neurologicznych. Dlatego też należy zwrócić także uwagę na odpowiednie ogrzewanie noworodka w czasie transportu i ewentualne wystąpienie gorączki [24].

Trzeba podkreślić, że zastosowanie hipotermii leczniczej u noworodków z encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwienną, stwarza realne możliwości poprawy rokowania u tych dzieci.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Sarnat H.B., Sarnat M.S.: Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and encephalographic study. *Arch. Neurol.* 1976; 33: 696–705.
- [2] Johnston M.V., Fatemi A., Wilson M.A., et al.: Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 372–382.
- [3] Kattwinkel J., Perlman J.M., Aziz K., et al.: Part 15: neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care *Circulation* 2010; 122: S909–S919.
- [4] BAPM Position Statement on Therapeutic Cooling for Neonatal Encephalopathy [5 screen pages] – Address: http://www.bapm.org/publications/documents/guidelines/Position_Statement_Therapeutic_Cooling_Neonatal_Encephalopathy_July%202010.pdf.
- [5] NICE guidelines – NHS interventional procedure guidance 347 – Therapeutic hypothermia with intracorporeal temperature monitoring for hypoxic perinatal brain injury, May 2010, Address: <http://www.nice.org.uk>.
- [6] Polderman K.H.: Mechanism of action, physiological effects, and complications of hypothermia *Crit. Care Med.* 2009; 37[Suppl]: 186–202.
- [7] Nolan J.P., Soar J., Zideman D.A., et al.: European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1 Executive summary *Resuscitation* 81(2010) 1219–1276.
- [8] UK TOBY Cooling Register Clinician's Handbook [24 screen pages] Address: <https://www.npeu.ox.ac.uk/files/downloads/tobyregister/Register-Clinicians-Handbook1-v4-07-06-10.pdf>.

- [9] Azzopardi D.V., Strohm B., Edwards A.D., et al.: Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009; 361: 1349–1358.
- [10] Shankaran S., Laptook A.R., Ehrenkranz R.A., et al.: Whole body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl. J. Med.* 2005; 353: 1574–1584.
- [11] Gluckman P.D., Wyatt J.S., Azzopardi D., et al.: Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 663–670.
- [12] Thompson C.M., Puterman A.S., Linley L.L., et al.: The value of scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr.* 1997; 86: 757–761.
- [13] Roka A., Azzopardi D.: Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy. *Early Hum. Dev.* 2010; 86: 361–367.
- [14] Shankaran S., Barnes P.D., Hintz S.R., et al.: Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-schemic encephalopathy *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2012; 97: 398–404.
- [15] Rutherford M., Ramenghi L.A., Edwards A.D., et al.: Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 39–45.
- [16] Sarkar S., Donn S.M., Bapuraj J.R., et al.: Distribution and severity of hypoxic-ischaemic lesions on brain MRI following therapeutic cooling: selective head versus whole body cooling. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2012; 97: 335–339.
- [17] Barkovich A.J., Hajnal B.L., Vigneron D., et al.: Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1998; 19: 143–149.
- [18] Edwards A.D., Brocklehurst P., Gunn A.J., et al.: Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ* 2010; 340: c3–63.
- [19] Shah P.S.: Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2010; 15: 238–246.
- [20] Shankaran S.: Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N. Eng. J. Med.* 2012; 366: 2085–2092.
- [21] Jacobs S., Hunt R., Tarnow-Mordi W., et al.: Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007.
- [22] Azzopardi D., Strohm B., Linsell L., et al., on behalf of the UK TOBY Cooling Register (2012): Implementation and Conduct of Therapeutic Hypothermia for Perinatal Asphyxial Encephalopathy in the UK – Analysis of National Data. *PLoS ONE* 7(6): e38504.
- [23] Bonifacio S.L.: A new neurological focus in neonatal intensive care. *Nat. Rev. Neurol.* 2011; 7: 485–494.
- [24] Higgins R.D., Raju T., Edwards A.D., et al.: Hypothermia and other treatment options for neonatal encephalopathy: An executive summary of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Workshop. *J Pediatr* 2011; 159: 851–858.

Adres do korespondencji:

Klinika Neurologii i Epileptologii Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, e-mail:gotowiem@wp.pl