

Ewa Syweński<sup>1</sup>, Kinga Niewińska<sup>2</sup>

# Co się zmieniło przez 10 lat w hipotermii terapeutycznej noworodka?

## Część 1: Hipotermia w pediatrycznym incydencie mózgowym – przegląd piśmiennictwa

What has changed over 10 years in neonatal therapeutic hypothermia?

Part 1: Hypothermia in paediatric brain injury – a literature review

<sup>1</sup> Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Noworodków i Dzieci, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego, Wrocław, Polska

<sup>2</sup> Zakład Traumatologii i Medycyny Ratunkowej Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny, Wrocław, Polska

Adres do korespondencji: Ewa Syweński, Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Noworodków i Dzieci Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław, e-mail: oddzial17@szpital.wroclaw.pl

### ORCID iDs

1. Ewa Syweński <https://orcid.org/0000-0003-2083-0717>

2. Kinga Niewińska <https://orcid.org/0000-0003-1086-6732>

### Streszczenie

Szacuje się, że szeroko rozumiany incydent mózgowy jest najczęstszą przyczyną zgonów i ciężkich powikłań neurologicznych w populacji pediatrycznej poniżej 18. roku życia. W wielu badaniach przedklinicznych wykazano skuteczność stosowania umiarkowanego chłodzenia w zakresie neuroprotekcji. W pediatrii umiarkowana hipotermia terapeutyczna znalazła swoje stałe miejsce w leczeniu noworodków donoszonych lub prawie donoszonych urodzonych w głębokiej zamartwicy. Od 2015 roku umiarkowana hipotermia terapeutyczna, zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Akademii Pediatrycznej, nie jest już metodą eksperymentalną i w grupie tej jest powszechnie uznawana za czynnik poprawiający przeżywalność oraz odległe rokowanie neurologiczne w porównaniu z zastosowaniem metod tradycyjnych. Nie dziwi więc fakt, że opierając się na mocnych przedklinicznych danych z badań na zwierzętach i akceptacji umiarkowanej hipotermii terapeutycznej w neonatologii, wciąż poszukuje się możliwości poszerzenia grona pacjentów odnoszących z niej korzyści poza noworodkami w pierwszych 6 godzinach życia i jej nowych zastosowań poza okresem noworodkowym. W grupie dorosłych po skutecznej resuscytacji w przebiegu nagłego zatrzymania krążenia w rytmach defibrylacyjnych chłodzenie terapeutyczne jako metoda leczenia było rekomendowane w postępowaniu poresuscytacyjnym prawie dekadę wcześniej niż u noworodków, jednak prosta ekstrapolacja danych z populacji dorosłych na populację noworodków lub z dorosłych na noworodki się nie sprawdziła. Mechanizmy prowadzące do zatrzymania krążenia są zróżnicowane (przyczyna oddechowa u dzieci vs sercowa u dorosłych), dlatego modulacja neurohormonalna w tych grupach jest odmienna, co wpływa na wyniki. W niniejszym opracowaniu przedstawiono aspekty wykorzystania umiarkowanej hipotermii leczniczej w ciągu ostatniej dekady i omówiono mechanizmy rozwoju encefalopatii w populacji pediatrycznej, warunki skutecznego zastosowania tej metody oraz jej miejsce w leczeniu incydentu mózgowego niezwiązanego z zamartwicą okołoporodową noworodka.

**Słowa kluczowe:** dziecko, hipotermia lecznicza, incydent mózgowy

### Abstract

It is estimated that brain injury, broadly understood, is the most common cause of death and severe neurological complications in the paediatric population under 18 years of age. A number of preclinical studies have demonstrated the effectiveness of moderate cooling in terms of neuroprotection. In paediatrics, mild therapeutic hypothermia is a well-established procedure in the treatment of term or near-term newborns with deep asphyxia. Since 2015, in accordance with the guidelines of the American Academy of Pediatrics, mild therapeutic hypothermia is no longer an experimental method and it is widely recognised as a factor that improves survival and long-term neurological prognosis compared to traditional treatments. Thus, it is not surprising that, based on strong preclinical data from animal studies and the acceptance of mild therapeutic hypothermia in neonatology, opportunities to extend the range of patients benefiting from it beyond neonates in the first 6 hours of life as well as its new applications beyond the neonatal period are still being sought. In adults who underwent successful resuscitation due to sudden cardiac arrest in shockable rhythms, therapeutic cooling was recommended

as a treatment method in post-resuscitation management almost a decade earlier than in newborns; however, a simple extrapolation of data from the adult population to the neonate population or from adults to neonates did not prove effective. The variation in terms of mechanisms leading to cardiac arrest (i.e. respiratory cause in children vs. cardiac cause in adults) entails differences in neurohormonal modulation between these two groups, which affects the results. This paper presents aspects of the use of mild therapeutic hypothermia over the last decade and discusses the mechanisms of encephalopathy development in the paediatric population, the conditions for its effective application as well as its place in the treatment of brain injury unrelated to perinatal asphyxia.

**Keywords:** child, therapeutic hypothermia, brain injury

## WPROWADZENIE

Uszkodzenie mózgu może być spowodowane różnorodnymi czynnikami, takimi jak: uraz mechaniczny (*traumatic brain injury*, TBI), nagłe zatrzymanie krążenia (NZK), zamartwica okołoporodowa (*perinatal asphyxia*, PA), zatrucie tlenkiem węgla, stan padaczkowy, infekcja miejscowa (mózgu) lub ogólnoustrojowa, czynniki metaboliczne, genetyczne i immunologiczne. Konsekwencją każdego incydentu mózgowego (*brain injury*, BI) niezależnie od czynnika sprawczego jest encefalopatia, która w części przypadków prowadzi do zgonu lub w sposób przewlekły – rzadziej trwały – pogarsza funkcjonowanie indywidualne i/lub społeczne<sup>(1,2)</sup>.

Wiele danych doświadczalnych i klinicznych wskazuje na pozytywne neuroprotektoryjne działanie niskiej temperatury w BI. Na podstawie prac klinicznych umiarkowana hipotermia terapeutyczna (*mild therapeutic hypothermia*, MHT) już w 2010 roku była rekomendowana przez Europejską Radę Resuscytacji w BI związanym z PA. Pięć lat później MHT została powszechnie zaakceptowana jako podstawowa metoda leczenia encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennnej (*hypoxic-ischaemic encephalopathy*, HIE) u noworodka z PA<sup>(1)</sup>.

### MECHANIZMY ENCEFALOPATII NIEDOTLENIENIOWO-NIEDOKRWIENNEJ U NOWORODKÓW

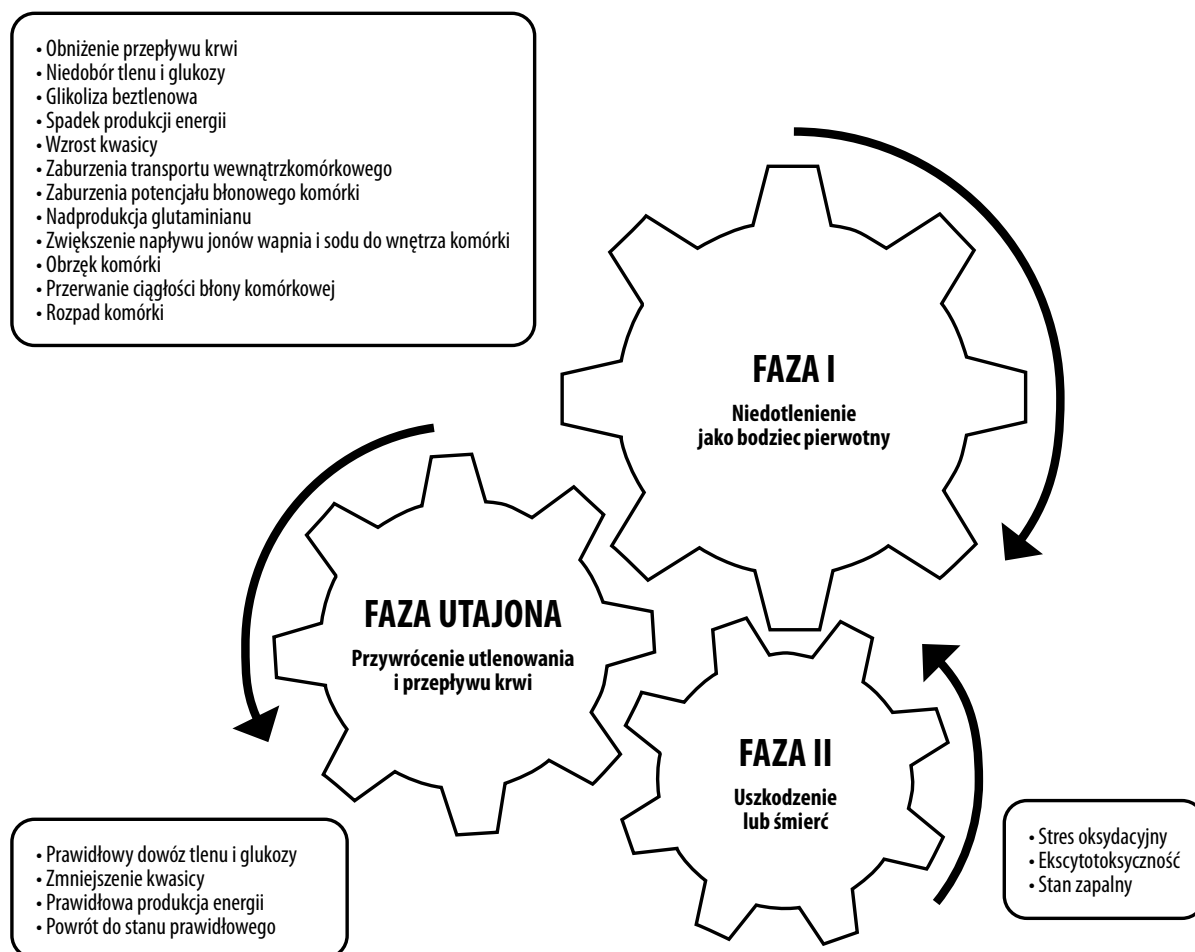
Mechanizmy powstawania zmian niedotlenieniowo-niedokrwiennych zostały dobrze poznane i opisane w populacji pediatricznej, a szczególnie u noworodków w wieku płodowym (*gestational age*, GA)  $\geq 35+0$ . Należy podkreślić, że jeden z mechanizmów fazy II – stres oksydacyjny – ma szczególne znaczenie w neonatologii i prowadzi do rozwoju – obecnie jakby już trochę zapomnianego – schorzenia określonego przez Saugstada mianem choroby wolnych rodników (*free radical disease*, FRD)<sup>(3)</sup>. W zakresie ośrodkowego układu nerwowego FRD manifestuje się u wcześniaków jako leukomalacja okołokomorowa, a u noworodków (w dalszej części pracy, o ile nie zaznaczono inaczej, jako noworodek będzie określane dziecko urodzone  $\geq 35+0$  GA) – jako zmiany w zwojach podstawy mózgu i krwawienia dokomorowe<sup>(4,5)</sup>. U podłoża FRD leżą fizjologicznie duże spożycie tlenu podczas adaptacji

poporodowej i duża zawartość nienasyconych kwasów tłuszczowych w mózgu noworodka przy nie w pełni wykształconych systemach antyoksydacyjnych. Nadmiar powstających w fazie II wolnych rodników tlenowych (*oxygen free radicals*, OFR) z nakładającą się hiperoksją wskutek np. nieprawidłowo prowadzonej resuscytacji sprzyja nasilaniu zarówno wczesnych, jak i późnych nieodwracalnych zmian, szczególnie u wcześniaków<sup>(3,5)</sup>. Optymalnym czasem interwencji terapeutycznej jest faza I. Faza utajenia, w którą wchodzi pacjent po przywróceniu krążenia krwi, to etap zdrowienia, w części przypadków niestety pozorne. Okres ten trwa z różną długością, czasem do 9–12 godzin od epizodu niedotlenienia, i jest tym krótszy, im silniejszy był bodziec wywołujący niedotlenienie. Jeżeli nie wyodrębni się grupy z pozornym zdrowieniem i nie podejmie leczenia przed osiągnięciem punktu krytycznego fazy I, to ujawnią się ciężkie objawy HIE lub nastąpi zgon pacjenta (faza II)<sup>(4,6)</sup> (ryc. 1).

Istotne znaczenie ma także fakt, że w populacji pediatricznej bodźcem pierwotnym jest prawie zawsze niedotlenienie, a dopiero wtórnie do niego dochodzi do zaburzeń przepływu krwi<sup>(4,7)</sup>. Ta fizjologiczna odmienność moduluje odpowiedź neurohormonalną dziecka, sprawiając trudności w prostej ekstrapolacji wyników badań prowadzonych wśród osób dorosłych<sup>(8)</sup>.

### UMIARKOWANA HIPOTERMIA TERAPEUTYCZNA W POPULACJI NOWORODKÓW $<36+0$ GA

W pracach eksperymentalnych na zwierzętach przy zastosowaniu chłodzenia udowodniono znaczącą redukcję utraty neuronów w korze okołostzałkowej, zwojach podstawy (prążkowie mózgu), w regionie CA1 hipokampa i wzgórzu oraz niedojrzałych oligodendrocytów w istocie białej okołokomorowej<sup>(7,9,10)</sup>. W mózgu osobnika poddanego chłodzeniu zmniejszeniu ulegają wytwarzanie ORE, glutationu i zapotrzebowanie na tlen<sup>(6)</sup>. Następuje spowolnienie metabolizmu mózgu, zmniejsza się objętości krwi w mózgu (*cerebral blood volume*, CBV), obniża się ciśnienie śródczaszkowe (*intracranial pressure*, ICP) i wzrasta ciśnienie perfuzji mózgowej (*cerebral perfusion pressure*, CPP)<sup>(11,12)</sup>. Hipotermia wykazuje hamujący wpływ na mechanizmy fazy II. Efektem są opóźnienie i minimalizacja ryzyka masywnej apoptozy komórek nerwowych



**FAZA I** – zmiany następują do 6 godzin od zadziałania bodźca, mogą być odwracalne; **FAZA II** – trwa od 6 do 48 godzin po zadziałaniu bodźca, prowadzi do zmian nieodwracalnych pod postacią śmierci komórki w mechanizmie natychmiastowym (śmierć wskutek rozpadu i martwicy) i/lub opóźnionym, związanym z degeneracją struktury – tzw. programowa śmierć komórki (apoptoza); **FAZA UTAJONA** – rozpoczyna się w momencie przywrócenia prawidłowego przepływu krwi, jest tym krótsza, im silniej zadziałał czynnik dekomensujący<sup>(6,9,10)</sup>.

Ryc. 1. Ewolucja zmian w HIE (opracowanie własne)

i komórkowych procesów zapalnych wywołanych pierwotnym niedotlenieniem i wtórnym niedokrwieniem<sup>(4,6,8)</sup>. Podobne badania prowadzono także na niedojrzałych płodach owiec, potwierdzając neuroprotektoryjne oddziaływanie chłodzenia<sup>(10)</sup>.

We wczesnych protokołach badawczych (TOBY, CoolCap, NICHD) oceniających długofalową skuteczność i bezpieczeństwo MHT do leczenia tą metodą kwalifikowane były noworodki  $\geq 36+0$  GA<sup>(13)</sup>. Tylko w jednym badaniu randomizowanym – ICE, prowadzonym w latach 2001–2007 – kwalifikowano dzieci młodsze, ale  $\geq 35+0$  GA. Dowiedziono, że w tej grupie MHT jest równie skuteczna i obciążona porównywalnym ryzykiem jak u dzieci o tydzień starszych<sup>(14)</sup>.

W ostatniej dekadzie coraz częściej kwalifikowane są noworodki, które nie spełniłyby kryteriów włączenia do leczenia hipotermią przed rokiem 2010. Dlatego nie powinny dziwić spekulacje o możliwości dalszego obniżenia granicy GA, w którym bezpiecznie i skutecznie można zastosować MHT<sup>(14)</sup>.

W 2017 roku ośrodek uczestniczący wcześniej w programie ICE opublikował wyniki badań z lat 2007–2015 opartych na retrospektywnej ocenie dokumentacji medycznej wcześniaków urodzonych w 34.–35. GA, w której grupę kontrolną stanowiły noworodki donoszone  $\geq 37+0$  GA. Oceniano wyniki krótkoterminowe (do 10. dnia życia) na podstawie badania rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI). W porównaniu z grupą kontrolną u wcześniaków objętych badaniem występowało większe ryzyko powikłań (90% vs 81,3%;  $p = 0,30$ ) i konieczności wcześniejszego zakończenia MHT (19,4% vs 0,0%;  $p = 0,009$ ). Wszystkie zgony podczas MHT odnotowano w grupie wcześniaków (12,9% vs 0,0%;  $p = 0,04$ ), a w MRI stwierdzano częstsze występowanie zmian u wcześniaków niż u noworodków donoszonych (80,6% vs 59,4%;  $p = 0,07$ ), ale bez różnicy w zakresie ich ciężkości. Warto też zaznaczyć, że najczęstszą przyczyną BI u wcześniaków było odklejenie się łożyska, co samo w sobie mogło pogarszać wyniki<sup>(3)</sup>.

Od 2015 roku prowadzone jest randomizowane badanie kliniczne (ClinicalTrials.gov: NCT01793129), obejmujące

noworodki urodzone przedwcześnie pomiędzy 32. a 35. GA. W celu uniknięcia wychłodzenia całego ciała przy zachowaniu działania neuroprotektynowego w odniesieniu do mózgu stosuje się selektywne chłodzenie głowy – tzw. *cool-cap*. W 2015 roku Walsh i wsp. opublikowali wstępny raport dotyczący 4 wcześniaków. Jego wyniki nie są zachęcające. Mimo zastosowania *cool-cap* nie uniknięto hipotermii ogólnoustrojowej i u żadnego z badanych końcowy efekt terapeutyczny nie był pozytywny – dzieci zmarły lub prezentowały głęboką niepełnosprawność neurologiczną. W konkluzji autorzy przestrzegają przed stosowaniem MHT <34. GA, z wyjątkiem ściśle kontrolowanych protokołów badawczych<sup>(15)</sup>.

Tak więc w 2022 roku MHT pozostaje leczeniem z wyboru u noworodków urodzonych w głębokiej PA, a będących w wieku płodowym  $\geq 35+0$  GA. Metodę tę można także z ostrożnością rozważyć u noworodków pomiędzy 34. a 35. GA, o ile przewidywane korzyści są większe niż spodziewane ryzyko zgonu i powikłań. Mimo pozytywnych wyników badań na modelu zwierzęcym u noworodków ludzkich <34+0 GA nie zaleca się jej stosowania ani rozważania ze względu na wysokie ryzyko nasilenia problemów związanych z przedwczesnym przyjściem na świat<sup>(15–17)</sup>.

## OKNO TERAPEUTYCZNE MHT

W populacji dorosłych, w której najczęściej pierwotnym bodźcem jest niedokrwienie wskutek zadziałania czynnika kardiogenego, czas do wdrożenia chłodzenia, tzw. okno terapeutyczne, jest krótki i wynosi tylko 4 godziny<sup>(18)</sup>. W populacji noworodkowej czas ten jest dłuższy, ale 6 godzin stanowi nieprzekraczalną cezurę<sup>(1,16)</sup>.

Noworodek fizjologicznie jest w stanie przetrwać dłuższe okresy niedotlenienia niż dorosły. Odpowiedzialne są za to wykształcone ewolucyjnie mechanizmy: centralizacja krążenia, automatycznie wyzwalany przez ośrodki rdzeniowe gasping i duża zawartość glikogenu w komórkach mięśnia sercowego. Zabezpieczają one narządy życiowo ważne – mózg i serce – pozwalając utrzymać krążenie krwi i ciśnienie tętnicze w warunkach znacznie zaburzonej równowagi biochemicznej nawet do 20 minut od ekspozycji na bodziec wyzwalający, dzięki czemu w początkowym okresie gromadzenie metabolitów glikolizy beztlenowej przebiega wolniej niż u dorosłych w analogicznym stanie<sup>(4,18)</sup>.

Wobec tego można zadać pytanie, czy hipotermia u dzieci nie będzie skuteczna także przy włączeniu jej w okresie późniejszym niż 6 godzin. Wyniki badania, które przeprowadzili Li i wsp. (2009), dotyczące zastosowania MHT do 10 godzin od porodu, były zachęcające. Autorzy odnotowali, że wyniki w 18. miesiącu życia dotyczące liczby zgonów i przypadków ciężkich uszkodzeń neurologicznych nie różniły się niezależnie od tego, czy MHT włączono do 6. godziny od porodu, czy też z opóźnieniem (6–10 godzin)<sup>(19)</sup>. W 2017 roku Laptook i wsp. opublikowali wyniki 8-letniej randomizowanej wieloośrodkowej próby klinicznej

dotyczącej efektu MHT zastosowanej między 6. a 24. godziną po incydencie niedotlenienia. Badanie potwierdziło z 64-procentowym prawdopodobieństwem 2-procentową redukcję liczby zgonów i przypadków ciężkich uszkodzeń neurologicznych w wieku 18 miesięcy u noworodków chłodzonych poza oknem terapeutycznym<sup>(2)</sup>. W badaniu grupy TOBY z 2014 roku, w którym chłodzenie wdrożono  $\leq 6$  godzin od incydentu niedotlenienia, uzyskano zdecydowanie lepsze wyniki. Oszacowano, że śmiertelność w grupie dzieci leczonych standardowo w porównaniu z noworodkami po MHT była porównywalna (około 30%), ale zwiększeniu uległa liczba dzieci przeżywających z dobrym wynikiem neurologicznym [28% vs 45%; ryzyko względne (*relative risk*, RR) 1,60; 95% przedział ufności (*confidence interval*, CI): 1,15–2,22] i znacząco zmniejszyło się ryzyko odległych powikłań, takich jak mózgowe porażenie dziecięce (z 36% u dzieci niepoddanych chłodzeniu do 21% u dzieci poddanych chłodzeniu)<sup>(16)</sup>.

## MHT W PEDIATRYCZNYM URAZOWYM INCYDENCIE MÓZGOWYM

Wstępne badania (2003 r.) dotyczące stosowania MHT w przedziale 32–33°C przez 24 godziny w leczeniu ciężkiej TBI nie potwierdzały skuteczności tej metody ani u dorosłych, ani u dzieci. Jednak przy przedłużonym okresie chłodzenia (48–72 godz.) wyniki uzyskane w populacji pediatricznej wydawały się zachęcające, co skłoniło do prowadzenia dalszych badań w ramach programu COOL KIDS<sup>(20)</sup>. W opublikowanych w 2012 roku wytycznych dotyczących leczenia urazowego TBI zalecono unikanie stosowania MHT (32–33°C) rozpoczynającej się  $\leq 8$  godzin po urazie i trwającej tylko 24 godziny, ze względu na dowiedzione pogorszenie wyników 6-miesięcznej obserwacji, które sugerowały wzrost śmiertelności u pacjentów poddanych chłodzeniu w stosunku do grupy kontrolnej (21% vs 14%;  $p = 0,06$ )<sup>(21,22)</sup>. Utrzymano z poziomem wiarygodności II według *evidence-based medicine* (EBM) możliwość rozważenia MHT w celu zmniejszenia ICP pod warunkiem jej rozpoczęcia w ciągu 8 godzin po ciężkim TBI i kontynuowania przez 48 godzin<sup>(22)</sup>. Rok przed publikacją powyższych wytycznych przerwało wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne Hypothermia II prowadzone u dorosłych, w którym nie potwierdzono neuroprotektynowego działania obniżonej temperatury ciała<sup>(23)</sup>. Nadal realizowano prace w zakresie projektu COOL KIDS, którego wyniki opublikowano w 2013 roku. Były one zbieżne z otrzymanymi w populacji >18. roku życia. MHT nie poprawiała końcowego wyniku leczenia i rokowania długoterminowego, ale nie wpływała także na wzrost częstości działań niepożądanych<sup>(24)</sup>. W 2015 roku opublikowano z kolei wyniki badań dotyczących wpływu MHT na kontrolę ICP. Również w tym wypadku nie potwierdzono poprawy, a wręcz odnotowano pogorszenie wyników. Dobry (porównywalny ze stanem sprzed urazu) powrót do zdrowia odnotowano u 26% pacjentów z grupy hipotermii i 37% pacjentów z grupy kontrolnej ( $p = 0,03$ )<sup>(11)</sup>.

W aktualnie obowiązujących wytycznych (2019) należy unikać stosowania MHT w leczeniu ciężkiego TBI jako terapii standardowej mającej na celu poprawę wyników leczenia i rokowania, ale metoda ta może być rozważona jako terapia dodatkowa późnej fazy (III poziom wiarygodności wg EBM) w celu kontroli ICP<sup>(25,26)</sup>.

## HIPOTERMIA W NAGŁYM ZATRZYMANIU KRAŻENIA U DZIECI

W opracowaniu jednoosódkowym Fink i wsp. (2007), podobnie jak w metaanalizach przeprowadzonych przez Scholefielda i wsp. (2013) oraz Molera i wsp. (2015), nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w przeżywalności i funkcjach neurologicznych u dzieci po NZK niezwiązanym z PA leczonych hipotermią w stosunku do dzieci utrzymywanych w normotermii<sup>(27–29)</sup>. Do podobnych wniosków na podstawie przeglądu dostępnego piśmiennictwa doszli Schlunt i Wang (2010) oraz Bistriz i wsp. (2015)<sup>(30,31)</sup>. Zwrócili oni uwagę zarówno na małą liczbę danych, jak i na niejednorodność populacji pediatrycznej. Badania Scholefielda i wsp. dotyczyły populacji w wieku od 24. godziny życia do 18 lat, a Molera i wsp. – od 48. godziny do 18. roku życia. Na podobny aspekt zwrócili uwagę Geva i wsp. (2015), którzy sugerowali konieczność podzielenia populacji na mniejsze grupy, np. zbliżone wiekowo, i prowadzenia osobnej oceny dla każdej z nich oraz zawężenie przedziałów ufności w analizie statystycznej, co mogłoby mieć wpływ na wyniki końcowe<sup>(28,29,32)</sup>. Jednak Meert i wsp. (2016) oceniający niemowlęta, u których NZK wystąpiło między 2. dobą a końcem 1. miesiąca życia, nie stwierdzili różnic w przeżywalności i kondycji neurologicznej w zależności od zastosowanej metody terapeutycznej<sup>(7)</sup>. W innym opracowaniu Meert i wsp. (2016) badali zależność pomiędzy cechami pozaszpitalnego NZK a wynikami leczenia z wykorzystaniem MHT u dzieci wymagających wentylacji mechanicznej po powrocie spontanicznego krążenia. Wśród wielu czynników niezależnych od stosowanej metody leczenia, a wpływających na wynik końcowy terapii wymienili jako poprawiające rokowanie: krótki czas zatrzymania krążenia, pierwotnie defibrylacyjne rytmy serca, podanie mniejszej liczby dawek adrenaliny podczas resuscytacji, krótki czas ucisków klatki piersiowej czy niską masę ciała<sup>(33)</sup>. Dotychczas brak jest jednolitego schematu kwalifikowania i przeprowadzania MHT u dzieci po NZK, z wyłączeniem noworodków urodzonych w ciężkiej PA. W doniesieniach pochodzących z różnych krajów utrzymywano temperaturę głęboką na poziomie 33°C przez 12 godzin, przez 24 godziny i przez 48 godzin<sup>(28,29,33,34)</sup>. Nie istnieje zależność związana z wiekiem wymuszająca zastosowanie któregoś ze schematów. Ogólną zasadą wydaje się zachowanie temperatury głębokiej na poziomie 32–34°C przez minimum 24 godziny, a najczęściej stosowanym postępowaniem jest MHT z temperaturą głęboką na poziomie 33°C przez 48 godzin<sup>(8,30,34)</sup>. Jeżeli przyjrzyć się uważnie metaanalizie Molera i wsp. (2015), obejmującej dane dzieci z 38 szpitali bez

zróznicowania przyczyny i rodzaju NZK, można zauważyć nieznacznie wyższą przeżywalność w grupie dzieci leczonych hipotermią z utrzymaniem temperatury głębokiej na poziomie 33°C przez 48 godzin (20% vs 12%;  $p = 0,04$ ), bez wpływu na rokowanie neurologiczne<sup>(29)</sup>.

W żadnym z powyższych opracowań nie wykazano jednoznacznie pozytywnego wpływu MHT w grupie dzieci, które przeżyły NZK. Może to być uwarunkowane odmienną niż w populacji dorosłej etiologią zatrzymań krążenia<sup>(28,29,34,35)</sup>. U dzieci rzadko dochodzi do NZK wskutek pierwotnej przyczyny sercowej, ze szczególnym uwzględnieniem rytmów defibrylacyjnych. Większość przypadków zatrzymania krążenia ma charakter wtórny do problemu oddechowego i występujące *a priori* niedotlenienie ośrodkowego układu nerwowego jest pogłębiane przez zaprzestanie przepływu krwi wskutek NZK, co dodatkowo może modulować odpowiedź neuronalną na MHT u dziecka, które przeżyło NZK<sup>(7,8)</sup>.

## HIPOTERMIA W LECZENIU OSTREJ ENCEFALOPATII Z INNYCH PRZYZYNY

Do ostrej encefalopatii może prowadzić także rozlany skurcz naczyń z zaburzeniami przepływu w istocie białej i/lub szarej mózgowia (*acute encephalopathy with reduced subcortical diffusion*, AED) w związku z oddziaływaniem czynników infekcyjnych, genetycznych, metabolicznych czy drgawkowych. Jest to choroba spotykana na ogół w Azji Południowo-Wschodniej i Japonii, skąd pochodzi większość nielicznych doniesień.

W 2011 roku Kawano i wsp. opublikowali porównanie 43 przypadków dzieci z ostrą encefalopatią, w tym zapalną, leczonych hipotermią w zakresie 33,5–35°C przez 48 godzin (27 osób) lub utrzymywanych w normotermii w zakresie 36–36,5°C (16 pacjentów). Badacze oceniali kondycję neurologiczną 12 miesięcy po wypisie. Biorąc pod uwagę wyłącznie MHT, stwierdzili, że jej przedłużenie zwiększało ryzyko zgonu, a włączenie po 12 godzinach od początku epizodu nie poprawiało rokowania w stosunku do dzieci utrzymywanych w normotermii. Zaobserwowali natomiast znaczącą poprawę rokowania w przypadku MHT wdrożonej do 12 godzin<sup>(36)</sup>.

W 2020 roku ukazało się opracowanie Sakaty i wsp. dotyczącej czynników wpływających na rokowanie w ostrej encefalopatii z napadami dwufazowymi i późną obniżoną dyfuzją podkorową<sup>(37)</sup>. Autorzy przeprowadzili retrospektywną analizę (14-letnią) dotyczącą 34 pacjentów. U 24 chorych stosowano MHT – u 8 po ustaleniu rozpoznania (wczesna hipotermia), a u 16 po rozpoczęciu fazy II schorzenia (późna hipotermia). U żadnego z pacjentów poddanych MHT w czasie jej trwania nie obserwowano napadów drgawkowych. W grupie późnej hipotermii więcej pacjentów prezentowało fazę II niż w grupie poddanej leczeniu standardowemu. Wśród pacjentów z wczesną hipotermią częściej niż w pozostałych grupach występowały małopłytkowość, hipokaliemia i niedociśnienie tętnicze wymagające podaży amin

katecholowych, co niekorzystnie odbijało się na rokowaniu. Wczesne wdrożenie i przedłużone stosowanie MHT także były czynnikami pogarszającymi rokowanie. W obrazowaniu MRI, wykonanym w 6.–10. dobie leczenia, w żadnej z grup nie uzyskano prawidłowych wyników, co według autorów pośrednio świadczy o nieskuteczności aktualnie stosowanych protokołów z wykorzystaniem MHT. Jednocześnie w artykule odnotowano pozytywny wpływ MHT na wyniki chorego z obrzękiem mózgu (wpływ MHT na ICP).

Obecnie nie ma powszechnie obowiązujących, jednolitych schematów postępowania z wykorzystaniem MHT w ostrym zapaleniu mózgu czy ostrej encefalopatii niezwiązanej z PA. Japońskie zalecenia z 2016 roku nie uwzględniają w ogóle MHT jako elementu standardowego leczenia<sup>(37)</sup>. Co prawda w 2014 roku na podstawie 10-letnich doświadczeń własnych ośrodka w Dokkyo (Japonia) został opublikowany protokół leczenia z wykorzystaniem MHT w stanie padaczkowym u niemowląt >6. miesiąca życia i z masą ciała co najmniej 7500 g, jednak nie potwierdza on klinicznej skuteczności MHT w BI związanym z AED<sup>(38)</sup>. Warunkiem niezbędnym byłaby możliwość porównania grupy, w której zastosowano wyłącznie MHT, z grupą otrzymującą leczenie za pomocą immunoglobulin, steroidoterapii i leków przeciwdrgawkowych. Zawarty w opracowaniu schemat leczenia obejmuje MHT w skojarzeniu ze wskazaną terapią farmakologiczną.

## PODSUMOWANIE

W świetle aktualnej wiedzy MHT w populacji pediatrycznej jest uznawana za metodę bezpieczną i skuteczną oraz ma dobrze udokumentowaną wartość w postępowaniu poresuscytacyjnym w zakresie zwiększania przeżywalności i poprawy rokowania neurologicznego w porównaniu z metodami tradycyjnymi tylko w jednej sytuacji klinicznej – u noworodków z głęboką PA, u których rozwinęła się HIE w stopniu umiarkowanym<sup>(1,6,18)</sup>.

Brak jest jednoznacznych rekomendacji w odniesieniu do innych grup pacjentów, wskazań klinicznych czy dotyczących zwiększenia czułości czasowej między epizodem głębokiego niedotlenienia a początkiem MHT<sup>(15,17,25,26,39)</sup>.

### Konflikt interesów

*Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

## Piśmiennictwo

1. Gulczynska EM, Gadzinowski J, Kesiak M et al.: Therapeutic hypothermia in asphyxiated newborns: selective head cooling vs. whole body cooling – comparison of short term outcomes. *Ginek Pol* 2019; 90: 403–410.
2. Laptook AR, Shankaran S, Tyson JE et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network: 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: 1550–1560.
3. Syweński E, Gryboś M: Choroba wolnych rodników. *Adv Clin Exp Med* 2005; 14: 573–582.
4. Rao R, Trivedi S, Vesoulis Z et al.: Safety and short-term outcomes of therapeutic hypothermia in preterm neonates 34–35 weeks gestational age with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2017; 183: 37–42.
5. Qin X, Cheng J, Zhong Y et al.: Mechanism and treatment related to oxidative stress in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Front Mol Neurosci* 2019; 12: 88.
6. Rijak V, Kraf J, Daryanani A et al.: Pathophysiology of perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy – biomarkers, animal models and treatment perspectives. *Physiol Res* 2016; 65 Suppl 5: S533–S545.
7. Meert K, Telford R, Holubkov R et al.; Therapeutic Hypothermia after Paediatric Cardiac Arrest (THAPCA) Trial Investigators: Exploring the safety and efficacy of targeted temperature management amongst infants with out-of-hospital cardiac arrest due to apparent life threatening events. *Resuscitation* 2016; 109: 40–48.
8. Topjian A, Hutchins L, DiLiberto MA et al.: Induction and maintenance of therapeutic hypothermia after pediatric cardiac arrest: efficacy of a surface cooling protocol. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12: 127–135.
9. Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH et al.: Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest* 1997; 99: 248–256.
10. Bennet L, Roelfsema V, George S et al.: The effect of cerebral hypothermia on white and grey matter injury induced by severe hypoxia in preterm fetal sheep. *J Physiol* 2007; 578: 491–506.
11. Andrews PJD, Sinclair HL, Rodriguez A et al.; Eurotherm3235 Trial Collaborators: Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2015; 373: 2403–2412.
12. Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M et al.: Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J Neurosurg* 1993; 79: 363–368.
13. Zhang W, Ma J, Danzeng Q et al.: Safety of moderate hypothermia for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *Pediatr Neurol* 2017; 74: 51–61.
14. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE et al.; Infant Cooling Evaluation Collaboration: Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165: 692–700.
15. Walsh WF, Butler D, Schmidt JW: Report of a pilot study of cooling four preterm infants 32–35 weeks gestation with HIE. *J Neonatal Perinatal Med* 2015; 8: 47–51.
16. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N et al.; TOBY Study Group: Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med* 2014; 371: 140–149.
17. Committee on Fetus and Newborn; Papile LA, Baley JE, Benitz W et al.: Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2014; 133: 1146–1150.
18. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K et al.: Part 15: neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2010; 122 Suppl 3: S909–S919.
19. Li T, Xu F, Cheng X et al.: Systemic hypothermia induced within 10 hours after birth improved neurological outcome in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Hosp Pract (1995)* 2009; 37: 147–152.

20. Adelson PD, Bratton SL, Carney NA et al.; American Association for Surgery of Trauma; Child Neurology Society; International Society for Pediatric Neurosurgery; International Trauma Anesthesia and Critical Care Society; Society of Critical Care Medicine; World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies: Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4 Suppl 3: 1–75.
21. Hutchison JS, Ward RE, Lacroix J et al.; Hypothermia Pediatric Head Injury Trial Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group: Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl J Med* 2008; 358: 2447–2456.
22. Kochanek PM, Carney N, Adelson PD et al.; American Academy of Pediatrics – Section on Neurological Surgery; American Association of Neurological Surgeons/Congress of Neurological Surgeons; Child Neurology Society; European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care; Neurocritical Care Society; Pediatric Neurocritical Care Research Group; Society of Critical Care Medicine; Paediatric Intensive Care Society UK; Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care; World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies: Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents – second edition. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13 Suppl 1: 1–82.
23. Clifton GL, Valadka A, Zygun D et al.: Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2011; 10: 131–139.
24. Adelson PD, Wisniewski SR, Beca J et al.; Paediatric Traumatic Brain Injury Consortium: Comparison of hypothermia and normothermia after severe traumatic brain injury in children (Cool Kids): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 546–553.
25. Appavu B, Foldes ST, Adelson PD: Clinical trials for pediatric traumatic brain injury: definition of insanity? *J Neurosurg Pediatr* 2019; 23: 661–669.
26. Kochanek PM, Tasker RC, Carney N et al.: Guidelines for the management of pediatric severe traumatic brain injury, third edition: update of the Brain Trauma Foundation guidelines. *Pediatr Crit Care Med* 2019; 20 Suppl 1: S1–S82.
27. Fink EL, Clark RS, Watson RS et al.: Mild therapeutic hypothermia in a cohort of patients surviving cardiac arrest. *Crit Care Med* 2007; 35: A97.
28. Scholefield B, Duncan H, Davies P et al.: Hypothermia for neuroprotection in children after cardiopulmonary arrest. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013: CD009442.
29. Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R et al.; THAPCA Trial Investigators: Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in children. *N Engl J Med* 2015; 372: 1898–1908.
30. Schlunt ML, Wang L: Hypothermia and pediatric cardiac arrest. *J Emerg Trauma Shock* 2010; 3: 277–281.
31. Bistriz JF, Horton LM, Smaldone A: Therapeutic hypothermia in children after cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Emerg Care* 2015; 31: 296–303.
32. Geva A, Tasker RC, Randolph AG: Therapeutic hypothermia in children. *N Engl J Med* 2015; 373: 979.
33. Meert KL, Telford R, Holubkov R et al.; Therapeutic Hypothermia after Pediatric Cardiac Arrest (THAPCA) Trial Investigators: Pediatric out-of-hospital cardiac arrest characteristics and their association with survival and neurobehavioral outcome. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17: 543–550.
34. Warncke G, Osmers UN, Hauenstein C et al.: Therapeutic hypothermia after cardiopulmonary resuscitation in a 4-month infant. *Klin Padiatr* 2014; 226: 221–224.
35. Shankaran S: Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27: 152–157.
36. Kawano G, Iwata O, Iwata S et al.; Research Network for Acute Encephalopathy in Childhood: Determinants of outcomes following acute child encephalopathy and encephalitis: pivotal effect of early and delayed cooling. *Arch Dis Child* 2011; 96: 936–941.
37. Sakata K, Kawano G, Suda M et al.: Determinants of outcomes for acute encephalopathy with reduced subcortical diffusion. *Sci Rep* 2020; 10: 9134.
38. Imataka G, Wake K, Yamanouchi H et al.: Brain hypothermia therapy for status epilepticus in childhood. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 1883–1888.
39. Smith HN, Driscoll CAH: Improving the timeliness and safety of therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Qual Saf* 2020; 5: 283.