

Ewa Syweński¹, Kinga Niewińska², Bożena Głowska¹

Co się zmieniło przez 10 lat w hipotermii terapeutycznej noworodka? Część 2: Wskazówki praktyczne na podstawie przeglądu piśmiennictwa i doświadczeń własnych

What has changed over 10 years in neonatal therapeutic hypothermia?

Part 2: Practical advice based on literature review and the authors' own experiences

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

² Zakład Traumatologii i Medycyny Ratunkowej Wzrostu i Rozwoju, 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.wroc.pl

ORCID iDs

1. Ewa Syweński <https://orcid.org/0000-0003-2083-0717>
2. Kinga Niewińska <https://orcid.org/0000-0003-1086-6732>
3. Bożena Głowska <https://orcid.org/0000-0002-0935-0379>

Streszczenie

Umiarkowana hipotermia terapeutyczna, rozumiana jako kontrolowane schładzanie ciała lub jego części (głowa) poniżej temperatury fizjologicznej, tj. 36°C, zgodnie z odpowiednimi protokołami terapeutycznymi, w 2006 roku została zaaprobowana przez amerykańską Agencję Żywności i Leków jako metoda eksperymentalna w zapobieganiu odległym powikłaniom niedotlenienia okołoporodowego u noworodków donoszonych i prawie donoszonych, tj. urodzonych $\geq 35+0$ tygodnia wieku płodowego. Inaczej niż u dorosłych, w przypadku noworodków celem tej metody jest neuroprotekcja ośrodkowego układu nerwowego. Doniesienia wskazujące na korzystne działanie zimna w zakresie cucia „słabego” noworodka znane są od dawna. Jednak dopiero liczne dane eksperymentalne z badań na zwierzętach i szereg protokołów klinicznych (TOBY, ICE, NICHD, Cool-Cap) z przełomu wieków XX i XXI potwierdziły zarówno pozytywne efekty kontrolowanego chłodzenia w zmniejszeniu odsetka ciężkich powikłań neurologicznych związanych z głębokim niedotlenieniem okołoporodowym, jak i jego bezpieczeństwo. Do kanonu metod terapeutycznych w neonatologii hipotermia została oficjalnie wprowadzona przez Amerykańską Akademię Pediatriczną w 2009 roku, a już w 2013 roku stała się w Polsce świadczeniem szpitalnym gwarantowanym i finansowanym przez Narodowy Fundusz Zdrowia. W 2015 roku umiarkowana hipotermia terapeutyczna stała się natomiast zalecaną na całym świecie metodą leczenia noworodków urodzonych w głębokiej zamartwicy, zagrożonych rozwojem objawów encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennych w stopniu co najmniej umiarkowanym według skali Sarnatów. W niniejszym artykule autorki dzielą się własnymi doświadczeniami związanymi ze stosowaniem hipotermii terapeutycznej w populacji osób poniżej 18. roku życia oraz na podstawie danych z piśmiennictwa wskazując najważniejsze aspekty jej ewolucji w ciągu ostatniej dekady.

Słowa kluczowe: noworodek, dziecko, hipotermia lecznicza, intensywna terapia

Abstract

Mild therapeutic hypothermia, understood as controlled cooling of the body or its part (the head) below the physiological temperature, i.e. 36°C, in accordance with appropriate therapeutic protocols, was approved in 2006 by the US Food and Drug Administration as an experimental method in preventing long-term complications of hypoxia in term and near-term newborns, i.e. those born at $\geq 35+0$ weeks of gestational age. In newborns, unlike in adults, the aim of this method is neuroprotection of the central nervous system. Reports indicating the beneficial effect of cold in reviving a “weak” newborn have been known for a long time. However, both the positive effects of controlled cooling in reducing the percentage of severe neurological complications associated with deep perinatal hypoxia and its safety were not properly confirmed until the turn of the 20th and 21st centuries, with extensive experimental data from animal studies and a number of clinical protocols (TOBY, ICE, NICHD, Cool-Cap). Hypothermia was officially included in the canon of therapeutic methods in neonatology by the American Academy of Pediatrics in 2009, and in 2013, it became a hospital service guaranteed and financed by the

National Health Fund in Poland. In 2015, mild therapeutic hypothermia became the worldwide recommended treatment method for infants born with severe asphyxia, at risk of developing symptoms of hypoxic-ischaemic encephalopathy to at least a moderate degree according to the Sarnat grading scale. In this paper, the authors share their own experiences related to the use of therapeutic hypothermia in patients under 18 years of age and indicate the most important aspects of its evolution over the last decade based on data from the literature.

Keywords: newborn, child, therapeutic hypothermia, intensive care

WPROWADZENIE

Zamartwica okołoporodowa (*perinatal asphyxia*, PA) jest zespołem objawów związanych z długo- i/lub krótkotrwałymi, ale powtarzającymi się epizodami hipoksji, która może wystąpić wewnątrzłono (płód), śródporodowo i poporodowo. W konsekwencji głębokiego niedotlenienia, niezależnie od jego przyczyny, dochodzi do uszkodzenia mózgu i wynikającego stąd pogorszenia funkcjonowania osobniczego oraz społecznego⁽¹⁻³⁾. Skuteczna, prawidłowo przeprowadzona resuscytacja krążeniowo-oddechowa jest jedynie wstępnym etapem leczenia. O jakości życia decyduje opieka poresuscytacyjna, w której od 2009 roku dzięki rekomendacjom Amerykańskiej Akademii Pediatricznej i zmienionym w 2010 roku wytycznym Europejskiej Rady Resuscytacji umiarkowana hipotermia terapeutyczna (*mild therapeutic hypothermia*, MHT) zajmuje stałe miejsce^(4,5).

ENCEFALOPATIA NIEDOTLENIENIOWO-NIEDOKRWIENNA

Szacuje się, że rocznie wśród noworodków donoszonych i prawie donoszonych, tj. urodzonych powyżej 35 + 0 tygodnia wieku płodowego (*gestational age*, GA), 2–6/1000 żywo urodzonych dzieci rodzi się z objawami PA. Spośród nich około 20% umiera w okresie okołoporodowym, a u prawie połowy tych, które przeżywają, dochodzi do trwałych, nie- rzadko głębokich deficytów neurologicznych w sferze motorycznej i/lub psychicznej^(1,2).

Dla przypomnienia i lepszego zobrazowania omawianego zagadnienia przytoczonych zostanie kilka najbardziej istotnych informacji związanych z mechanizmem powstawania zmian w encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej (*hypoxic-ischaemic encephalopathy*, HIE) w tej grupie noworodków.

W fazie I, następującej po zadziałaniu bodźca, konsekwencją upośledzenia przepływu krwi jest niedobór substratów energetycznych – tlenu i glukozy – prowadzący do wyczerpania komórkowych magazynów energii – adenozyntri-fosforanu (ATP). Od tej pory produkcja energii odbywa się na mniej wydajnym szlaku glikozy beztlenowej, w której zamiast 36 cząsteczek ATP produkowane są 2, przy jednoczesnym nagromadzeniu mleczanów, co pogłębia kwasicę. Niedobór energii i kwasica są przyczyną rozchwiania mechanizmu transportu wewnątrzkomórkowego oraz

zaburzeń potencjału błonowego komórki. Efektem tej sytuacji jest „nadprodukcja” glutaminianu, głównego neuro-transmitera pobudzającego, co z kolei prowadzi do zwiększenia napływu jonów wapnia i sodu do komórki i dalszego pogłębiania problemu. Ostatecznie dochodzi do obrzęku komórki, przerwania ciągłości błony komórkowej i rozpadu, który aktywuje napływ neutrofilów i humoralne procesy zapalne. Konsekwencją jest śmierć komórki, najczęściej w formie martwicy, rzadziej apoptozy^(6,7). W fazie II, mającej miejsce 6–48 godzin po epizodzie niedotlenieniowo-niedokrwinnym, zaczynają dominować zmiany nieodwracalne i coraz większą rolę odgrywa apoptoza, czyli programowalna śmierć komórki, która wydaje się odpowiedzialna za odległe złe rokowanie. W fazie tej do nasilenia uszkodzeń przyczyniają się mechanizmy związane ze stresem oksydacyjnym, ekscytotoksycznością i stanem zapalnym^(7,8).

Optymalnym czasem na wdrożenie interwencji terapeutycznej jest faza I. Przywrócenie krążenia krwi przed osiągnięciem stanu krytycznego fazy I daje efekt zdrowienia, w którym obserwuje się prawidłowy metabolizm mózgowy. Jest to faza utajenia, w której u części pacjentów nadal działają mechanizmy kompensacyjne fazy I, przechodząc w sposób niejawnie klinicznie w fazę II⁽⁶⁾. Czas trwania fazy utajonej jest tym krótszy, im silniejsze było działanie czynnika dekompensującego. Tłumaczy to także, dlaczego interwencja będzie zdecydowanie mniej skuteczna, gdy bodziec działał przewlekłe (np. krótkie i powtarzające się epizody hipoksji śródporodowej). Noworodek rodzi się wówczas w fazie utajonej, pozornie zdrowy lub z niewielkimi odchyleniami w badaniu neurologicznym, a objawy kliniczne HIE ujawniają się powoli, często już po okresie okna terapeutycznego⁽⁶⁻⁸⁾.

Objawy kliniczne HIE w grupie noworodków donoszonych i prawie donoszonych zostały usystematyzowane przez Sarnata i Sarnat (tab. 1)⁽⁹⁾.

UMIARKOWANA HIPOTERMIA TERAPEUTYCZNA – RYS HISTORYCZNY

MHT rozumiana jest jako umiarkowane, kontrolowane, nieselektywne schładzanie całego ciała (*whole-body cooling*, WBC – tzw. *cooling blanket*) lub selektywne schładzanie głowy (*selective head cooling*, SHC – tzw. *cool-cap*) poniżej temperatury fizjologicznej, w określonym przedziale czasu, w celu ochrony mózgu i serca⁽¹⁻³⁾.

Cechy		Stadia ^{1,2}	Stadium 1. (łagodne)	Stadium 2. (umiarkowane) ³	Stadium 3. (ciężkie) ³
Poziom świadomości			Podwyższony	Letarg	Stupor lub śpiączka
Aktywność			Prawidłowa	Obniżona	Brak
Kontrola nerwowo-mięśniowa	Napięcie mięśni		Prawidłowe	Obniżone	Wiotkość
	Pozycja		Umiarkowane zgięcie dystalne	Silne zgięcie dystalne	Wyprostna
	Odruchy ścięgnowe		Wzmoczone	Wzmoczone	Obniżone lub brak
Odruchy prymitywne	Ssanie		Słaby	Słaby lub brak	Brak
	Moro		Wzmoczony	Niekompletny	Brak
Czynności autonomiczne	Żrenice		Rozszerzone	Zwężone	Zmienne
	Czynność serca		Tachykardia	Bradykardia	Zmienna
Drgawki			Brak	Częste (jedno- i wieloogniskowe)	Rzadko (z wyłączeniem decerebracji) ⁴

¹ Kwalifikacja do konkretnego stadium wymaga stwierdzenia obecności co najmniej trzech objawów.
² Stadium 0 = prawidłowy stan neurologiczny.
³ Kolorem szarym zaznaczono cechy kwalifikujące do MHT.
⁴ Odmóżdzenie związane z przerwaniem ciągłości pnia mózgu, skutkujące zanikiem integracji odruchów zlokalizowanych na różnych piętrach mózgowia.

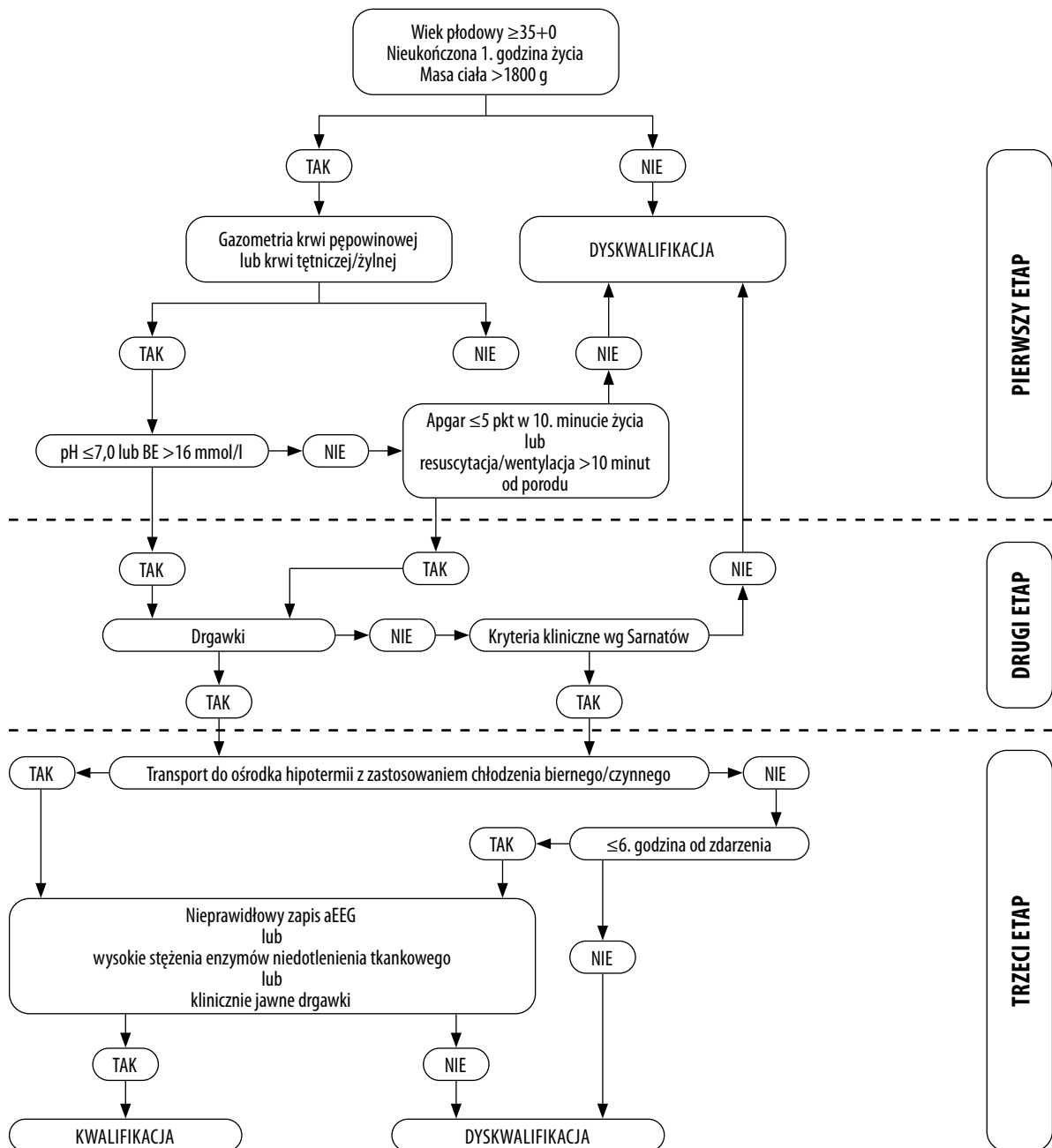
Tab. 1. Stadia encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej według uproszczonej skali Sarnatów (opracowanie własne)

Mimo że cuczące działanie zimna na noworodki urodzone w PA znane jest od czasów prehistorycznych (zanurzanie w zimnej wodzie lub naprzemiennie w wodzie ciepłej i zimnej, stosowane przez akuszerki nawet obecnie w krajach rozwijających się), a pierwsze fachowe doniesienia na temat wykorzystania hipotermii u dzieci pochodzą z 1824 roku z terenów Rosji, to jednak jako pierwsi korzyści z tej metody odnieśli w latach 60. ubiegłego wieku dorośli. Przyczyniły się do tego obserwacje poczynione m.in. w trakcie wojen światowych, gdy ranni pozostawieni w chłodzie przeżywali częściej niż ci, którzy byli umieszczani w ciepłych pomieszczeniach, czy też opisywane „cudowne” ozdrowienia topielców zanurzonych przez dłuższy czas w zimnej wodzie. Zresztą o dobroczynnym wpływie umiarkowanego zimna na zmniejszenie krwawienia pisał już Hipokrates^(10–12). Jednak przekonanie o szkodliwym wpływie wychłodzenia na organizm noworodka, które zaprezentował w 1958 roku Silverman, było mocno zakorzenione i chociaż MHT próbowano wykorzystywać u dzieci już w latach 80. XX wieku, to stosowano ją tylko sporadycznie w reanimacji noworodków w Rosji, Szwecji i USA^(11,13). Do powszechnej akceptacji MHT jako standardowej metody w leczeniu HIE przyczyniły się duże randomizowane próby kliniczne prowadzone na całym świecie w ostatnim ćwierćwieczu. Wśród nich warto wymienić badania oceniające długofalowe efekty terapii – aż po wiek szkolny: Cool-Cap, w którym stosowano chłodzenie metodą SHC, NICHD, w którym losowo przydzielano noworodki do SHC lub WBC, ale nie dokonano randomizowanego porównania obu metod, oraz TOBY, w którym prowadzono chłodzenie metodą WBC^(7,14–16).

Próby przedkliniczne prowadzone na noworodkach świńskich (2001) wykazały, że w terapii SHC gradient temperatur rozkłada się od cieplejszych struktur centralnych do wyraźnie chłodniejszych struktur obwodowych (kora mózgowa), ale podlega on bardzo istotnej negatywnej modyfikacji w obecności hipoksemii, co może mieć wpływ na

ostateczne wyniki. Takiej zależności nie stwierdzono przy zastosowaniu terapii WBC, w której różnice gradientu temperatury między obwodem a centrum mózgu wyjściowo nie były istotne. Jednocześnie zwrócono uwagę, że nie ma różnic w zmniejszeniu spożycia tlenu przez tkankę mózgową ani w samym metabolizmie mózgu w zależności od wybranej metody chłodzenia – redukcja następuje na porównywalnym poziomie około 40%⁽¹⁷⁾. Od tego czasu ukazały się liczne publikacje porównujące bezpieczeństwo krótkoterminowe oraz rokowanie odległe w zakresie rozwoju neurologicznego i śmiertelności przy zastosowaniu SHC i WBC. Celik i wsp. w 2016 roku oraz Gulczyńska i wsp. w 2019 roku na podstawie danych klinicznych nie stwierdzili różnic w powyższym zakresie między obiema metodami, chociaż w opracowaniu Gulczyńskiej i wsp. zasygnalizowano tendencję do częstszego rozwoju przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków (*persistent pulmonary hypertension of the newborn*, PPHN) w grupie dzieci chłodzonych WBC^(2,18). W opracowaniu Goenki i wsp., również pochodzącym z 2019 roku, ale opartym na analizie badań obrazowych (elektroencefalografia – EEG i rezonans magnetyczny – *magnetic resonance imaging*, MRI), stwierdzono, że nieprawidłowości związane z HIE częściej występują u dzieci chłodzonych SHC⁽¹⁹⁾.

Istotę MHT, niezależnie od zastosowanej metody, stanowi utrzymanie temperatury głębokiej na poziomie terapeutycznym. O ile u dorosłych przedział ten jest ściśle określony i ustalony w zakresie 32–33°C, o tyle w neonatologii spotyka się duże zmienności regionalne (krajowe), obejmujące zakres 32–35°C. Jest to spowodowane zarówno mocno zakorzenionym w świadomości poglądem Silvermana i wsp. opublikowanym w 1958 roku, jak i wczesnymi protokołami kwalifikacji. W pierwszych badaniach klinicznych, jak w opracowaniu Gluckmana i wsp., stosowano temperaturę ≤36°C, a we wczesnych protokołach sprzed 2010 roku przedział 33,5–34,5°C „zarezerwowany” był dla SHC, dla WBC zaś niższy (33–34°C)^(3,14,20,21). Rzeczywistą



Dodatkowe kryteria wykluczające (można rozważyć na każdym etapie kwalifikacji):

- skrajnie ciężki stan;
- ciężkie wady rozwojowe i nieprawidłowości chromosomalne ze znanym złym rokowaniem;
- ciężki okołoporodowy uraz czaszkowo-mózgowy, obwód głowy >2 odchylen standardowych dla wieku płodowego;
- masywne zaburzenia krzepnięcia niewyrównane w okresie okna terapeutycznego;
- zarośnięcie odbytu (tylko dla selektywnego schładzania głowy).

Markery niedotlenienia tkankowego to co najmniej kinaza kreatynowa (*creatine phosphokinase*, CPK), frakcja MB kinazy kreatynowej (CK-MB), aminotransferaza asparaginowa (*aspartate aminotransferase*, AspAT), aminotransferaza alaninowa (*alanine aminotransferase*, ALAT).

aEEG – *amplitude-integrated electroencephalography*, zintegrowana elektroencefalografia z amplitudą; BE – *base excess*, nadmiar/niedobór zasad.

Ryc. 1. Schemat kwalifikacji noworodka do MHT (opracowanie własne)

skuteczność hipotermii potwierdzono dopiero przy zastosowaniu temperatury niższej niż 34°C^(14,20). Jednocześnie zwrócono uwagę na nasilenie typowych dla wychłodzenia powikłań, takich jak wzrost częstości występowania małopłytkowości i zaburzeń rytmu serca. W dużej metaanalizie,

którą w 2017 roku przeprowadzili Zhang i wsp., obejmującej 1806 noworodków, oszacowano ryzyko względne (*risk ratio*, RR), ryzyko przypisane (*risk differences*, RD) i 95-procentowy przedział ufności (*confidence interval*, CI). Wynoszą one odpowiednio dla małopłytkowości: RR 1,18,

Parametr	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	Pacjent 4
Płeć	Męska		Żeńska	
Wiek w momencie wystąpienia NZK	3. godzina	24 dni	32 dni	6 lat 3 miesiące
Przyczyna NZK	Nieznana		Infekcja	Zadzierzgnięcie
Miejsce wystąpienia NZK	Szpital		Dom	Ośrodek rehabilitacji
Czas od NZK do ROSC	Nieznany	<1 min	Okolo 8 min	Okolo 7 min
Długość ROSC	20 min			2 min
Świadomość po ROSC	Nieprzytomny			
Oddech po ROSC	Wentylacja mechaniczna		Spontaniczny/niewydolny	
Transport sanitarny	Chłodzenie bierne		Aktywne dogrzewanie	
Układ krążenia po ROSC	Niewydolny			Wydolny
Ocena wg Sarnatów/GCS	HIE umiarkowana (stadium 2.)			GCS 4
Zapis aEEG	Drgawki	Wysoce nieprawidłowy		Nie wykonano
Metoda MHT	SHC			WBC
Rozwój neurologiczny	Zadowolający po 3 latach	Prawidłowy po 3 latach	Prawidłowy po 2,5 roku	Prawidłowy po roku
aEEG – amplitude-integrated electroencephalography, zintegrowana elektroencefalografia z amplitudą; GCS – Glasgow Scale, skala Glasgow; HIE – hypoxic-ischaemic encephalopathy, encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna; MHT – mild therapeutic hypothermia, umiarkowana hipotermia terapeutyczna; NZK – nagłe zatrzymanie krążenia; ROSC – return of spontaneous circulation, skuteczna resuscytacja; SHC – selective head cooling, selektywne schładzanie głowy; WBC – whole-body cooling, nieselektywne schładzanie całego ciała.				

Tab. 2. Dane kliniczne pacjentów pediatrycznych po NZK niezwiązany z ciężką zamartwicą noworodka⁽²⁷⁾

95% CI 1,02–1,37, $p = 0,03$; RD 0,06, 95% CI 0,02–0,09 i dla zaburzeń rytmu serca: RR 2,52, 95% CI 1,62–3,93, $p < 0,0001$; RD 0,19, 95% CI 0,09–0,03⁽¹⁵⁾.

Niezależnie od wybranego sposobu w protokołach hipotermii noworodkowej chłodzenie utrzymywane jest przez 72 godziny w przedziale temperaturowym 33–34,5°C. Po tym czasie rozpoczyna się trwający 4–6 godzin etap dogrzewania, polegający na stopniowym, nie szybszym niż 0,5°C/godzinę zwiększaniu temperatury głębokiej aż do osiągnięcia normotermii, tj. 36,5–37,2°C^(2,14–16).

Obecnie ze względu na niższe koszty i łatwość pielęgnacji noworodka poddanego MHT powszechnie stosowana jest procedura WBC^(2,22).

KWALIFIKACJA DO MHT – WCZORAJ I DZIŚ

W ciągu 10 lat liberalizacji uległy kryteria kwalifikacji wstępnej (wykluczenia) i trzeciego etapu, ale kwalifikacja nadal pozostaje trójetapowa⁽²⁾. Etap I przeprowadzany jest na oddziale macierzystym, etap II również, ale we współpracy telefonicznej z ośrodkiem hipotermii, natomiast etap III realizowany jest w regionalnym ośrodku prowadzącym MHT (ryc. 1).

W okresie dekady znaczącemu obniżeniu uległ wiek płodowy, z pierwotnych 37+0 GA do obecnie obowiązujących 35+0 GA, co wiąże się z dobrym wykształceniem mechanizmów termoregulacji u tzw. późnych wcześniaków, rodzących się po ukończeniu 34 GA, oraz z akceptacją samej MHT jako metody bezpiecznej i skutecznej, do czego przyczyniło się m.in. duże badanie ICE zakończone w 2011 roku, w którym do jej zastosowania kwalifikowano noworodki ≥ 35 GA, stosując temperaturę chłodzenia w niższym przedziale, tj. 33–34°C^(16,22,23).

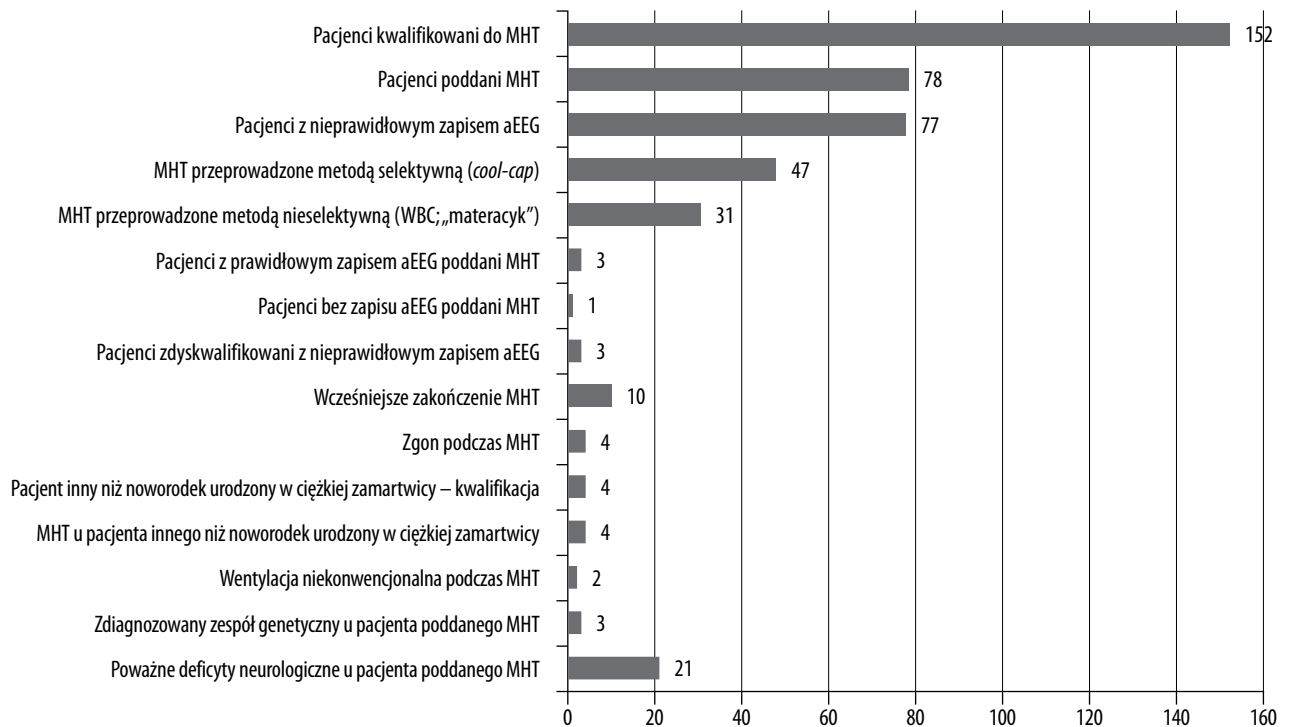
Ograniczeniem SHC jest wymuszony sprzętowo sposób pomiaru temperatury głębokiej w odbycie, co eliminuje z terapii

dzieci z zarośniętym odbytem⁽¹⁴⁾. Dzięki coraz powszechniejszemu stosowaniu WBC, która pozwala na pomiar temperatury głębokiej m.in. w przełyku, możliwa stała się kwalifikacja do leczenia MHT noworodków z zarośniętym odbytem, a urodzonych w głębokiej PA⁽²²⁾.

Zainicjowanie MHT już w ośrodku wysyłającym pacjenta i kontynuacja leczenia podczas transportu pozwala wydłużyć czas na dotarcie do ośrodka hipotermii, umożliwia szybsze osiągnięcie założonej temperatury docelowej w przypadku ostatecznej kwalifikacji oraz zmniejsza potrzebę stosowania amin katecholowych^(12,24). Jeżeli rozważa się MHT, wskazane jest zastosowanie chłodzenia jeszcze w ośrodku macierzystym, bezpośrednio po skutecznej resuscytacji. Należy wówczas zaprzestać dogrzewania noworodka, tak by jego temperatura głęboka była utrzymywana w pożądanym zakresie terapeutycznym.

W przypadku MHT noworodka standardową temperaturą terapeutyczną jest przedział 33–34,5°C, dla chłodzenia biernego na oddziale macierzystym wystarczające może się okazać osiągnięcie temperatury głębokiej 34–34,5°C lub nawet wyższej, ale poniżej normotermii (do 36°C)^(24,25). Przesłankę kliniczną dla zastosowania chłodzenia biernego w ośrodku przesyłającym dziecko stanowi fakt, że każdy 1°C poniżej normotermii spowalnia metabolizm mózgowy o około 16%, co przyczynia się do zmniejszenia śmiertelności i częstości występowania poważnych powikłań neurologicznych^(6,7,22,26). Warunkiem wystarczającym będzie w większości sytuacji wyłączenie inkubatora, ale warunkiem bezwzględny takiego postępowania jest kontrola temperatury głębokiej^(3,22,25).

Jak wykazali Fairchild i wsp. oraz Chaudhary i wsp., przy zastosowaniu biernego chłodzenia z prawie równą częstością występują zjawisko przegrzania i zjawisko nadmiernego wychłodzenia pacjenta, co przekłada



aEEG – *amplitude-integrated electroencephalography*, zintegrowana elektroencefalografia z amplitudą; **MHT** – *mild therapeutic hypothermia*, umiarkowana hipotermia terapeutyczna; **WBC** – *whole-body cooling*, nieselektywne schładzanie całego ciała.

Ryc. 2. Aspekty kwalifikacji do MHT w okresie od 8 listopada 2010 do 7 listopada 2020 roku (opracowanie własne)

się na gorsze wyniki leczenia, a problem ten dotyczy około ¼ noworodków wstępnie kwalifikowanych do MHT^(24,25). Podczas transportu od 5 lat preferowanym sposobem chłodzenia jest chłodzenie czynne^(22,24). W Polsce w transportowy system WBC jako pierwsza została wyposażona w listopadzie 2019 roku karetka N z Zielonej Góry. Nadal jednak, mimo systematycznego doposażania karetek N w transportowe systemy chłodzenia, większość zespołów N przewozi noworodka, korzystając z chłodzenia biernego, tj. w wyłączonym inkubatorze transportowym z monitorowaną temperaturą głęboką.

Do roku 2016 u noworodków urodzonych w ciężkiej PA kryterium rozstrzygającym o kwalifikacji do MHT był zapis zintegrowanej elektroencefalografii z amplitudą (*amplitude-integrated electroencephalography*, aEEG), z wyjątkiem sytuacji gdy w okresie okna terapeutycznego wystąpiły klinicznie jawne drgawki^(1,3,22). Od roku 2017 zastosowanie procedury chłodzenia u noworodka z prawidłowym zapisem aEEG jest możliwe, o ile spełnione są przesłanki kliniczne, tj. objawy HIE w stopniu co najmniej umiarkowanym według skali Sarnatów (tab. 1) ze współistniejącymi wysokimi markerami niedotlenienia tkankowego. Bezpieczeństwo takiego postępowania wykazano w badaniach NICHD i ICE^(6,14,16). Należy również pamiętać, że zalecany czas wykonania kwalifikacyjnego zapisu aEEG różni się w zależności od wybranej metody hipotermii: dla SHC wynosi 20 minut, dla WBC 30 minut^(7,14,20).

DOŚWIADCZENIA WŁASNE

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Noworodków i Dzieci jest oddziałem o trzecim stopniu referencyjności. Znajdują się tu 4 miejsca noworodkowe i 7 miejsc pediatrycznych przeznaczonych do 24-godzinnej opieki nad dziećmi z regionu. Na Oddziale hospitalizowane są dzieci od pierwszych godzin życia do ukończenia 18 lat. Wszyscy pacjenci przyjmowani są z zewnątrz. Oddział dysponuje własnym transportem sanitarnym – karetką N. W leczeniu wykorzystywane są zaawansowane metody terapeutyczne, w tym MHT, którą lekarze pracujący na Oddziale jako pierwsi na Dolnym Śląsku zastosowali 8 listopada 2010 roku w leczeniu powikłań głębokiego niedotlenienia u noworodka urodzonego w ciężkiej PA. W latach 2010–2017 jako jedyna placówka na Dolnym Śląsku Oddział prowadził MHT z wykorzystaniem SHC przy użyciu aparatury Olympic Cool-Cap System. Od 2018 roku stosuje się tu także metodę WBC (TecoTherm Neo), a liczba ośrodków prowadzących MHT w regionie wzrosła do 2. W listopadzie 2017 roku Kliniczny Oddział Neonatologii USK przy ul. Borowskiej we Wrocławiu otrzymał sprzęt do hipotermii metodą nieselektywną, co przelożyło się na zwiększenie dostępności terapii.

Przez dziesięć lat – od 8 listopada 2010 do 7 listopada 2020 roku – na Oddział przyjęto 152 pacjentów w celu kwalifikacji do MHT. Procedurę przeprowadzono u 78 pacjentów, w tym u 4 dzieci po nagłym zatrzymaniu krążenia (NZK), które nie pozostawało w związku z ciężką PA (tab. 2). Wiek najmłodszego pacjenta poddanego terapii

wynosił 3 godziny, wiek najstarszego – 6 lat i 3 miesiące. Na ryc. 2 przedstawiono dane dotyczące różnych aspektów MHT w tym okresie.

Warto też wspomnieć, że wśród pacjentów kwalifikowanych do MHT był noworodek, którego nie ujęto w zestawieniu, a którego rodzice nie wyrazili zgody na tę formę terapii. Jego rozwój w wieku 12 miesięcy był nieprawidłowy.

Wcześniej wspomniano, że praktycznie nie istnieją przeciwwskazania bezwzględne do MHT, natomiast z ryc. 2 wynika, że do leczenia nie zakwalifikowano 3 noworodków z nieprawidłowym zapisem aEEG. Zdyskwalifikowana trójka dzieci wykazywała objawy HIE w stopniu umiarkowanym, występowały u nich miernie nieprawidłowe zapisy aEEG i masywne zaburzenia koagulacyjne, których nie udało się wyrównać w okresie okna terapeutycznego. Dzieci przeżyły i rozwijają się w sposób zadowalający [za zadowalający rozwój uznaje się umiejętność prostego komunikowania się (słownego) w sposób zrozumiały dla osób spoza rodziny oraz zdolność do przemieszczania i obsługi w zakresie podstawowych czynności dnia codziennego przy jedynie niewielkim wsparciu sprzętowym lub rodziny].

Korzystając ze zliberalizowanych kryteriów, MHT przeprowadzono u 3 noworodków z prawidłowymi zapisami aEEG i umiarkowaną (2 dzieci) oraz ciężką (1 dziecko) postacią HIE, której towarzyszyły bardzo wysokie stężenia enzymów niedotlenienia tkankowego^(6,28).

U 10 pacjentów zakończono hipotermię przed upływem przewidzianego okresu. Wszyscy pacjenci byli noworodkami urodzonymi w ciężkiej PA. W 4 przypadkach przerwano chłodzenie (po 12, 36, 38 i 48 godzinach) z powodu narastających zaburzeń krzepnięcia krwi i rozpoczynającej się niewydolności nerek. Dwoje dzieci zmarło, kolejnych 2 przeżyło. Trzecie dziecko rozwija się zadowalająco, czwarte również, ale w wieku 12 miesięcy prezentowało objawy mózgowego porażenia dziecięcego i trudności w samodzielnym jedzeniu.

W 2 przypadkach przerwanie terapii spowodowane było niemożnością utrzymania temperatury głębokiej w zakresie 33,5–34,5°C. Stan obojga dzieci wyjściowo był skrajnie ciężki, przed rozpoczęciem MHT wymagały dogrzania do 34,0°C. Procedurę przerwano (po 23 i 37 godzinach) z powodu szybko narastającej niewydolności nerek. Jeden noworodek zmarł w trakcie dogrzewania, drugi przeżył, jego rozwój jest zadowalający.

U 3 pacjentów leczenie MHT przerwano (po 4, 18 i 32 godzinach) z powodu rozwoju ciężkiego PPHN i konieczności włączenia wentylacji tlenkiem azotu. Jedno dziecko zmarło, 2 przeżyło. W rozwoju wykazują one wymagające wsparcia deficyty neurologiczne. Wentylacji niekonwencjonalnej wymagało również 2 innych dzieci. Wentylację oscylacyjną wysokiej częstotliwości (*high frequency oscillatory ventilation*, HFOV) zastosowano w trakcie chłodzenia. U obojga procedura zakończyła się bez powikłań.

U 1 pacjenta w 2. godzinie MHT aparatura chłodząca uległa awarii. W 5. godzinie życia dziecko chłodzone biernie

przekazano do oddległego o 120 km ośrodka hipotermii terapeutycznej, gdzie kontynuowano terapię bez powikłań, uzyskując dobry końcowy efekt neurologiczny.

Reasumując, dane z ryc. 2 wskazują, że na Oddziale przeprowadzono MHT u 51,31% (78) pacjentów przekazanych w ramach III etapu kwalifikacji. U 87,18% (68) noworodków procedura zakończyła się bez powikłań. Odsetek niepowodzeń rozumianych jako obecność dużych deficytów neurologicznych wyniósł 30,88% (21 dzieci). Warto zaznaczyć, że wśród nich znalazło się także 3 dzieci (4,82%) ze zdiagnozowanymi zespołami genetycznie uwarunkowanymi o *a priori* niepomyślnym rokowaniu (2014 – zespół Smitha–Lemliego–Opitza, 2015 – zespół Schaafa–Yang, 2015 – miopatia miotubularna). Wstępne objawy sugerowały HIE związane z PA, a ostateczne rozpoznanie ustalono do 18 miesięcy po wypisie.

Wśród pozostałych 10 dzieci (12,82%), u których MHT przerwano przed upływem 72 godzin, odnotowano 4 przypadki (5,13%) zgonów podczas terapii i do 7 dni po niej, a spośród pozostałych 6 tylko 1 dziecko rozwija się prawidłowo. Jest to pacjent, u którego podczas chłodzenia sprzęt uległ awarii i leczenie kontynuowano w innym ośrodku. Jak już wspomniano, do terapii kwalifikowano także 4 dzieci po NZK niezwiązanym z zamartwicą okołoporodową (tab. 2).

Troje pacjentów w wieku do 3 miesięcy zostało poddanych procedurze standardowej dla noworodka urodzonego w PA (34°C przez 72 godziny)^(1,4). Czwarty pacjent, 6-latek, został potraktowany według standardu dla dorosłych (hipotermia 24-godzinna), jednak z utrzymaniem wyższej temperatury terapeutycznej – 34–34,5°C zamiast 33°C pożądanym u dorosłych. W żadnym przypadku nie zaobserwowano powikłań wynikających ze stosowanej metody⁽²⁷⁾.

Wnikliwa analiza tab. 2 uzmysławia, jak istotne jest prowadzenie szkoleń. Dwoje dzieci po skutecznej resuscytacji, ocenionych w skali GCS <8 pkt, nie tylko przetransportowano na oddechu własnym, ale też dodatkowo dogrzewano, co stoi w sprzeczności z aktualnymi zaleceniami Amerykańskiej Akademii Pediatrycznej i Europejskiej Rady Resuscytacji^(4,5).

PODSUMOWANIE

W ciągu ostatniej dekady MHT stała się standardową (zalecaną) terapią w leczeniu noworodków urodzonych w ciężkiej PA, u których rozwinęła się HIE w stopniu umiarkowanym (stadium 2. wg Sarnatów). W odniesieniu do danych sprzed ery hipotermii widać znaczącą poprawę rokowania w tej grupie pacjentów w ciągu ostatniej dekady. W badaniach TOBY wykazano 30% redukcję śmiertelności i poważnych odległych powikłań neurologicznych w grupie noworodków poddawanych chłodzeniu^(29,30). Należy sobie jednak zdawać sprawę, że mimo zastosowania MHT nadal ⅓ pacjentów z HIE w stadium ≥2. według Sarnatów umrze w okresie okołoporodowym, a około 30% będzie wykazywać poważne deficyty neurologiczne. Nie jest to także

metoda uznawana za skuteczną w przypadku ciężkiej postaci HIE (stadium 3. wg Sarnatów) u noworodka urodzonego w głębokiej PA. W tej sytuacji powinno się ją rozważyć, tylko jeżeli przewidywane korzyści górują nad spodziewanymi powikłaniami, ale jednocześnie należy pamiętać, że jedynym kryterium wykluczającym z zastosowania MHT jest HIE obecna u noworodka, u którego w zapisie aEEG występuje linia izoelektryczna w 12.–24. godzinie po epizodzie niedotlenienia^(22,30).

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

- Nowacka-Gotowiec M, Dunin-Wąsowicz D: Zastosowanie hipotermii leczniczej w encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej noworodków. *Neurol Dziec* 2012; 21: 11–17.
- Gulczyńska EM, Gadzinowski J, Kesiak M et al.: Therapeutic hypothermia in asphyxiated newborns: selective head cooling vs. whole body cooling – comparison of short term outcomes. *Ginekol Pol* 2019; 90: 403–410.
- 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.
- Bae KS, Shin SD, Ro YS et al.: The effect of mild therapeutic hypothermia on good neurological recovery after out-of-hospital cardiac arrest according to location of return of spontaneous circulation: a nationwide observational study. *Resuscitation* 2015; 89: 129–136.
- 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.
- 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.
- Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD et al.; TOBY Study Group: Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009; 361: 1349–1358.
- Johnston MV, Fatemi A, Wilson MA et al.: Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. *Lancet Neurol* 2011; 10: 372–382.
- Sarnat HB, Sarnat MS: Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33: 696–705.
- Kochanek PM, Fink EL, Bell MJ et al.: Therapeutic hypothermia: applications in pediatric cardiac arrest. *J Neurotrauma* 2009; 26: 421–427.
- Kosiński S, Darocha T: Hipotermia – fakty i mity. *Na Ratunek* 2014; 6: 33–38.
- Syweński E, Szewczyk E, Lipińska-Gediga M: Blaski i cienie intensywnej terapii noworodka – rys historyczny. *Pediatr Pol* 2008; 83: 295–301.
- Gulczyńska E, Gadzinowski J: Hipotermia lecznicza w encefalopatii niedokrwienno-niedotlenieniowej u noworodka. *Ginekol Pol* 2012; 83: 214–218.
- Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D et al.: Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 663–670.
- 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.
- 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.
- Laptook AR, Shalak L, Corbett RJ: Differences in brain temperature and cerebral blood flow during selective head versus whole-body cooling. *Pediatrics* 2001; 108: 1103–1110.
- Celik Y, Atıcı A, Gulasi S et al.: Comparison of selective head cooling versus whole-body cooling. *Pediatr Int* 2016; 58: 27–33.
- Goenka A, Yozawitz E, Gomes WA et al.: Selective head versus whole body cooling treatment of hypoxic-ischemic encephalopathy: comparison of electroencephalogram and magnetic resonance imaging findings. *Am J Perinatol* 2020; 37: 1264–1270.
- Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D et al.: The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr* 2008; 8: 17.
- Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR: Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics* 1998; 102: 885–892.
- Smith HN, Driscoll CAH: Improving the timeliness and safety of therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Qual Saf* 2020; 5: 283.
- Chiang MC, Jong YJ, Lin CH: Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Neonatol* 2017; 58: 475–483.
- Chaudhary R, Farrer K, Broster S et al.: Active versus passive cooling during neonatal transport. *Pediatrics* 2013; 132: 841–846.
- Fairchild K, Sokora D, Scott J et al.: Therapeutic hypothermia on neonatal transport: 4-year experience in a single NICU. *J Perinatol* 2010; 30: 324–329.
- 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.
- Syweński E, Niewińska K, Głowska B et al.: Therapeutic hypothermia in children post cardiac arrest – single center experience. *Anest Ratow* 2020; 14: 147–153.
- Riljak 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.
- Roka A, Azzopardi D: Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev* 2010; 86: 361–367.
- Shankaran S: Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27: 152–157.