

P R A C E K A Z U I S T Y N E
neonatologia

Pierwsze zastosowanie hipotermii leczniczej w Polsce – selektywne chłodzenie głowy (*Cool-Cap*) z umiarkowaną hipotermią ciała u noworodka z cechami encefalopatii niedokrwienno-niedotlenieniowej

The first application of therapeutic hypothermia in Poland – selective head cooling (*Cool-Cap*) with whole-body moderate hypothermia in a newborn with features of hypoxic ischemic encephalopathy

Gulczyńska Ewa¹, Kęsiak Marcin¹, Kryszczyńska Joanna¹,
Gadzinowski Janusz^{1,2}, Oszukowski Przemysław¹

¹ Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Polska

² Katedra i Klinika Neonatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Polska

Streszczenie

Autorzy prezentują opis pierwszego zastosowania hipotermii leczniczej u noworodka w Polsce. Dziecko urodzone z cechami ciężkiego niedotlenienia okołoporodowego, przetransportowane zostało do ośrodka dysponującego możliwością chłodzenia mózgu. Objawy ciężkiej encefalopatii niedokrwienno-niedotlenieniowej potwierdzono poprzez monitorowanie zintegrowanym aEEG. Procedura chłodzenia trwała 72 godziny, w tym czasie nie obserwowano istotnych objawów niepożądanych. Rozwój dziecka kontrolowany w pierwszych 2 latach życia nie odbiega od normy dla wieku.

Słowa kluczowe: **hipotermia / selektywne chłodzenie głowy / noworodek /
encefalopatia niedokrwienno-niedotleniowa /**

Summary

The authors present the first application of therapeutic hypothermia in a newborn in Poland. The female newborn, born with severe asphyxia, was transported to a referral perinatal center where the method of brain cooling was possible. Severe hypoxic ischemic encephalopathy was confirmed by an integrated EEG. During the cooling procedure (which lasted 72 hours), no important side effects were noticed. The neurodevelopmental outcome of the baby assessed during the first 2 years of her life is normal.

Key words: **hypothermia / newborn /selective head cooling /
hypoxic-ischemic encephalopathy /**

Adres do korespondencji:

Ewa Gulczyńska
Klinika Neonatologii ICZMP,
93-338 Łódź, ul. Rzgowska 281/289, Polska
tel./fax: +42 271 16 78
e-mail: ewagulcz@wp.pl

Otrzymano: 17.10.2011
Zaakceptowano do druku: 20.04.2012

Niedotlenienie okołoporodowe prowadzące w konsekwencji do encefalopatii niedokrwiennie-niedotlenieniowej jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za występowanie mózgowego porażenia dziecięcego i deficytów neurorozwojowych w grupie noworodków donoszonych i tzw. „późnych wcześniaków”. Częstość występowania encefalopatii niedokrwiennie-niedotlenieniowej szacuje się na ok. 2-5/1000 żywo urodzonych. Wskaźnik ten jest zróżnicowany w zależności od zaawansowania opieki perinatalnej i niższy w krajach rozwiniętych.

Dotychczas w leczeniu noworodków z encefalopatią niedotlenieniowo-niedokrwienną stosowano jedynie leczenie podtrzymujące w celu zapewnienia prawidłowej wymiany gazowej, zabezpieczenia perfuzji mózgu oraz leczenia drgawek [4, 9, 16, 17]. Przeprowadzone w ostatniej dekadzie badania przedkliniczne, kliniczne oraz wieloośrodkowe badania z randomizacją wykazały, iż umiarkowana lecznicza hipotermia zastosowana w trakcie pierwszych 6 godzin po urodzeniu zmniejsza ryzyko zgonu i niepełnosprawności [5, 6, 10, 13]. Badania te potwierdziły także bezpieczeństwo umiarkowanego ochłodzenia ciała noworodka (33-34°C) [7, 8, 11]. W badaniach na zwierzętach wykazano iż umiarkowana hipotermia mózgu zapobiega lub ogranicza uszkodzenie neuronów będące następstwem zmian niedotlenieniowo-niedokrwiennych. Hipotermia lecznicza może być stosowana jako selektywne chłodzenie głowy lub chłodzenie całego ciała [1, 18, 19, 20]. Meta-analiza przeprowadzonych badań z randomizacją wykazała, iż na każde 6-7 noworodków z umiarkowaną lub ciężką postacią encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwienną (*Hypoxic-Ischemic Encephalopathy* – HIE) poddanych hipotermii uzyskano redukcję ryzyka zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności w 1 dodatkowym przypadku [2, 3, 12, 14]. Wyniki te były podstawą do zmiany rekomendacji resuscytacji noworodka wg AHA i AAP w 2010 roku [15].

Opis przypadku klinicznego

Pacjentka (lat 21) CIPI przyjęta została do ośrodka I stopnia opieki perinatalnej z powodu czynności skurczowej macicy, z zachowanym pęcherzem płodowym. Do 3 m-ca ciąży występowały wymioty, poza tym wywiad położniczy bez istotnych odchyłań.

W trakcie przyjęcia stwierdzono podwyższone ciśnienie tętnicze 140/105mmHg. Pacjentka otrzymała lek z grupy blokerów receptorów alfa-adrenergicznych drogą doustną (metyldopa).

Wyniki badań laboratoryjnych w normie; WBC – 12,8G/l, RBC=3,7T/l, wzór odsetkowy krwinek białych prawidłowy. Podłączono wlew ciągły z fenoterolu w którego trakcie zanotowano gwałtowny spadek tonów serca płodu do 80 uderzeń/min., bez tendencji do wyrównania w kolejnych minutach. Zdecydowano o natychmiastowym zakończeniu porodu drogą cięcia cesarskiego.

Noworodek płci żeńskiej z CIPI urodzony w 36⁺³ tygodniu ciąży z masą ciała 2700g drogą cięcia cesarskiego. Noworodek wydobyty został z pojedynczymi tonami serca, ocena wg skali Apgar wynosiła 1, 3, 4, 5 pkt. odpowiednio w 1, 3, 5, 10 minucie życia. Natychmiast wdrożono postępowanie resuscytacyjne: początkowo wentylację aparatem Ambu, następnie intubację noworodka, przeprowadzono pośredni masaż serca. Po założeniu cewnika do żyły pępowinowej podano leki: 3-krotnie adrenalinę, wodorowęglany, 10% glukozę oraz wlew z 0,9% NaCl. Wentylację zastępczą kontynuowano przy pomocy aparatu Ambu.

Uzgodniono przyjęcie do ośrodka referencyjnego celem oceny stanu neurologicznego, oceny zintegrowanego zapisu aEEG i ew. kwalifikacji do dalszego leczenia hipotermią. Po 2 godzinach noworodek przekazany został zespołowi transportującemu karetki N.

Transport karetką N

Transport i przekazanie noworodka do ośrodka referencyjnego dysponującego możliwością zastosowania hipotermii wyniosły 1godzinę i 15 minut. W trakcie transportu stosowano ochładzanie bierne noworodka jedynie poprzez wyłączenie ogrzewania inkubatora. Stosowano wentylację kontrolowaną o parametrach FiO₂ 0,8-1,0, RR- 50, IT-0,35, PEEP +4, PIP 18. Akcja serca utrzymywała się w granicach 110-120/min, saturacja krwi ok. 92%. Temperaturę głęboką ciała w trakcie transportu utrzymywano na poziomie 34,8°C.

Klinika Neonatologii ICZMP

Po przyjęciu do Kliniki Neonatologii oceniono stan neurologiczny wg skali Sarnatów potwierdzając cechy umiarkowanej encefalopatii niedokrwiennie-niedotlenieniowej (stopień II). Podłączono zapis zintegrowanego EEG przy użyciu monitora funkcji mózgu (*Cerebral Function Monitor Amplitude-Integrated EEG* – Olympic Medical Co.). Po 20 minutach badania uzyskano zapis umiarkowanie nieprawidłowy – II typ, potwierdzając zmiany niedokrwiennie-niedotlenieniowe OUN.



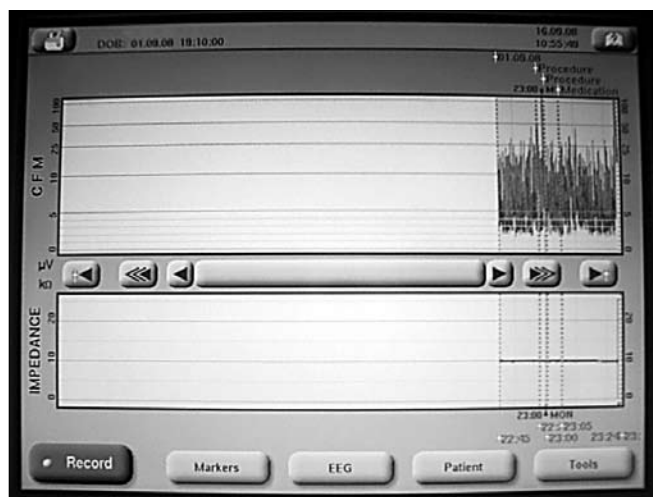
Rycina 1. Noworodek w trakcie procedury ochładzania mózgu przy zastosowaniu *Cool-cap*.

Podjęto decyzję o rozpoczęciu aktywnego ochładzania noworodka. W tym celu zastosowano aparaturę z czapczką chłodzącą – Olympic Medical Cool-Cap. (Rycina 1).

Urządzenie to jako jedyne uzyskało w 2006 roku akceptację FDA do prowadzenia hipotermii leczniczej u noworodków z encefalopatią niedokrwiennie-niedotlenieniową. Chłodzenie rozpoczęto w 5 godzinie życia i kontynuowano przez kolejne 72 godziny. W tym czasie temperaturę czapczki utrzymywano w granicach 8-10,1°C.

Prowadzono stały pomiar temperatury czapczki, temperatury powierzchniowej skóry w okolicy czołowej i brzucha noworodka oraz temperatury głębokiej ciała.

Pierwsze zastosowanie hipotermii leczniczej w Polsce – selektywne chłodzenie głowy (*Cool-Cap*)...



Rycina 2. Diagnostyka encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej noworodka przy zastosowaniu zintegrowanego zapisu funkcji mózgu (CFM).

Co najmniej 1x w ciągu każdego 12 godzinowego dyżuru pielęgniarskiego kontrolowano skórę główki pod czapeczką wodną, oceniając stopień nasilenia zaczerwienienia skóry i obrzęku. Po tym okresie rozpoczęto procedurę powolnego ogrzewania dziecka (4 godziny) do czasu uzyskania normotermii. W 4 godzinie ogrzewania zaobserwowano „objaw pajaca”. Temperatura głęboka ciała kontrolowana poprzez stały pomiar w odbytnicy utrzymywana była w trakcie procedury w zakresie 34-35°C. Obserwowano krótkotrwałe nieznaczne przekroczenia zalecanego terapeutycznego zakresu temperatur (min. 33,7; max. 35,3). Wahania temperatury ciała były konsekwencją podania leków sedacyjnych (fenobarbital).

Początkowo noworodek wymagał wentylacji zastępczej o stopniowo zmniejszanych parametrach z FiO₂ 0,25-0,6. W 5 dobie życia dziecko zostało ekstubowane, następnie do 7 doby życia oddech własny wspomagano donosowym NCPAP z FiO₂ 0,3. Częstość akcji serca utrzymywała się w zakresie 90-110 uderzeń/ minutę. Szybki wzrost akcji serca obserwowano w trakcie procedury ogrzewania. Parametry życiowe noworodka w pierwszych 4 dobach życia przedstawiono na wykresie 1.

Jednorazowo obserwowano spadek ciśnienia tętniczego do średnich ciśnień 32 mmHg (56/24). Diureza w trakcie stosowanej hipotermii przeliczana jako diureza godzinowa była zadawalająca. Noworodek nie otrzymywał amin katecholowych.

Badania laboratoryjne oraz posiewy mikrobiologiczne wykonane po przyjęciu do ośrodka referencyjnego nie wykazały zakażenia, jednak w 5 dobie życia zanotowano wzrost CRP do 1,42mg/dl, jednocześnie stwierdzano radiologiczne i kliniczne cechy zapalenia płuc z dużą ilością wydzieliny zalegającej w drogach oddechowych. Antybiotykoterapię stosowano łącznie do 12 doby życia.

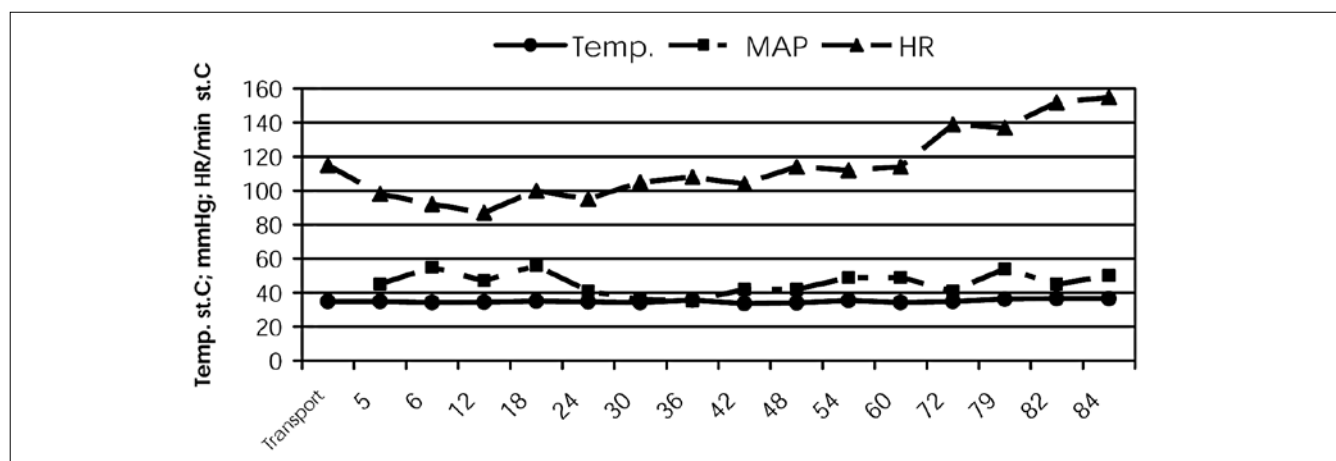
W trakcie procedury chłodzenia noworodek początkowo otrzymywał pełne żywienie pozajelitowe, w 3 dobie życia rozpoczęto karmienie troficzne mlekiem modyfikowanym. Pełne żywienie enteralne stosowano od 12 doby życia.

W badaniu USG przeciętnościowym stwierdzono układ komorowy nieposzerzony, nieprzemieszczony. Przestrzeń podoponowa o prawidłowej szerokości. Struktury mózgowia o typowej echogeniczności, niezamknięta jama przegrody przezroczystej. Obustronnie widoczne naczynia prążkowiowo-wzgórzowe. Badaniem Dopplerowskim obserwowano wysokooporowy charakter przepływu w tętnicach przednich i środkowych mózgu z wartością wskaźnika RI 0,7. Prędkości przepływu symetryczne w granicach normy wiekowej.

W trakcie konsultacji neurologicznej przeprowadzonej w 15 dobie życia stwierdzono: słabą stabilizację głowy, tendencję do wzmożonego napięcia mięśniowego czterokończynowego. Od-ruchy noworodkowe żywe, obecne cechy niedojrzałości OUN. Podczas oceny lekarza rehabilitanta 3 dni później stwierdzono: motoryka spontaniczna żywa, różnorodna. Ruchy dowolne okresowo mniej płynne. Napięcie mięśniowe i automatyzmy noworodkowe w normie. Reakcja na bodźce zewnętrzne adekwatna do wieku skorygowanego.

W przesiewowym badaniu słuchu wykonanym metodą otoemisji uzyskano wynik prawidłowy. Konsultacja okulistyczna wynik prawidłowy. Dziecko pozostawało pod opieką Poradni Patologii Noworodka, stymulację rozwoju psychoruchowego prowadzono metodą NDT (*Neurodevelopmental Treatment*).

Rozwój psychoruchowy dziecka oceniano przy pomocy skal Bayley III w 14 i 24 miesiącu wieku skorygowanego. Rozwój poznawczy, mowy oraz umiejętności motorycznych badany



Wykres 1. Parametry życiowe noworodka w trakcie procedury ochładzania (72 godz.) oraz w fazie ogrzewania (4 godz.).

był za pomocą wystandaryzowanych prób wykonywanych przez przeszkoloną osobę w I-CZMP. Rozwój społeczno-emocjonalny i zachowań adaptacyjnych oceniany był na podstawie ankiety wypełnianej przez rodziców. We wszystkich sferach rozwoju (poznawczego, motorycznego, mowy oraz społeczno-emocjonalnego) wyniki osiągnięte przez dziecko mieściły się w granicach normy.

Wnioski

Zarówno wyniki badań eksperymentalnych jak i pierwsze doświadczenia kliniczne wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo hipotermii leczniczej.

Upowszechnienie nowej metody leczenia encefalopatii niedokrwiennie-niedotlenieniowej wymaga nie tylko doposażenia oddziałów intensywnej terapii noworodka ale także dobrej współpracy pomiędzy ośrodkami oraz właściwej kwalifikacji do hipotermii.

Piśmiennictwo

1. Azzopardi D, Strohm B, Edwards A, [et al.]; TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med*. 2009, 361, 1349-1358.
2. Battin M, Dezoete J, Gunn T, [et al.]. Neurodevelopmental outcome of infants treated with head cooling and mild hypothermia after perinatal asphyxia. *Pediatrics*. 2001, 107, 480-484.
3. Blackmon L, Stark A; American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Hypothermia: a neuroprotective therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2006, 117, 942-948.
4. Chaudhari T, McGuire W. Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with suspected hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008, Apr 16, CD 006817.
5. Compagnoni G, Pogliani L, Lista G, [et al.]. Hypothermia reduces neurological damage in asphyxiated newborn infants. *Biol Neonate*. 2002, 82, 222-227.
6. Edwards A, Azzopardi D. Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006, 91, 127-131.
7. Eicher D, Wagner C, Katikaneni L, [et al.]. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes. *Pediatr Neurol*. 2005, 32, 18-24.
8. Eicher D, Wagner C, Katikaneni L, [et al.]. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol*. 2005, 32, 11-17.
9. Evans D, Levene M, Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18; CD 001240.
10. Gunn A, Battin M, Gluckman P, [et al.]. Therapeutic hypothermia: from lab to NICU. *J Perinat Med*. 2005, 33, 340-346.
11. Gunn A, Gluckman P, Gunn T. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics*. 1998, 102, 885-892.
12. Higgins R, Raju T, Perlman J, [et al.]. Hypothermia and perinatal asphyxia: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *J Pediatr*. 2006, 148, 170-175.
13. Iwata O, Iwata S, Thornton J, [et al.]. "Therapeutic time window" duration decreases with increasing severity of cerebral hypoxia-ischaemia under normothermia and delayed hypothermia in newborn piglets. *Brain Res*. 2007, 1154, 173-180.
14. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, [et al.]. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007, Oct17; CD 003311.
15. Kattwinkel J, Perlman J, Aziz K, [et al.]; American Heart Association. Neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics*. 2010, 126, 1400-1413.
16. Kecskes Z, Healy G, Jensen A. Fluid restriction for term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy following perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005, Jul 20; CD 004337.
17. McGuire W, Fowle P, Evans D. Naloxone for preventing morbidity and mortality in newborn infants of greater than 34 weeks' gestation with suspected perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004, CD 003955.
18. Shankaran S, Laptook A, Ehrenkranz R, [et al.]; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005, 353, 1574-1584.
19. Thoresen M, Wyatt J. Keeping a cool head, post-hypoxic hypothermia – an old idea revisited. *Acta Paediatr*. 1997, 86, 1029-1033.
20. Wilkinson D, Thayil S, Robertson N. Ethical and practical issues relating to the global use of therapeutic hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011, 96, 75-78.

Polish Gynaecology

Ginekologia Polska

Warunki prenumeraty

Uprzejmie informujemy, iż członkowie Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego będą otrzymywali Ginekologię Polską po wcześniejszym opłaceniu składki członkowskiej w odpowiednim Oddziale PTG.

Wysyłka Ginekologii Polskiej do członków PTG jest dokonywana na podstawie list dostarczonych z poszczególnych oddziałów PTG do Redakcji „Ginekologii Polskiej”.

Uprzejmie prosimy wszystkich zainteresowanych o zaktualizowanie danych adresowych w swoich Oddziałach PTG.

Koszt rocznej prenumeraty (krajowa i zagraniczna) dla osób nie będących członkami PTG i instytucji na 2011 rok wynosi 180,00 PLN. +VAT.

Zamówienie wraz z kserokopią dowodu wpłaty prosimy przysyłać na adres:

Redakcja „Ginekologii Polskiej”

Małgorzata Skowrońska

60-535 Poznań, ul. Polna 33

tel. 061 84-19-265; fax.: 061 84-19-465

e-mail: redakcjagp@gpsk.am.poznan.pl; ginpol@onet.eu

www.ginekolpol.com

Wpłaty należy dokonywać na konto:

ING Bank Śląski – nr konta: **14 1050 1000 0023 1354 3718**

Instrukcja dla autorów w języku polskim i angielskim znajduje się na stronie: www.ginekolpol.com

Redakcja