

# ŘÍZENÁ HYPOTERMIE V LÉČBĚ HYPOXICKO – ISCHEMICKÉ ENCEFALOPATIE

## Autoři:

R. Kolářová, J. Hálek, L. Kantor, P. Pokorná, V.Vobruba, J. Tkaczyk, H.Wiedermannová,  
P. Zoban

## Oponenti:

Výbor České neonatologické společnosti ČLS JEP

## I. Úvod, definice problému

**Hypoxicko-ischemická encefalopatie (HIE)** vzniká v důsledku přerušení dodávky krve a kyslíku do mozku zralého novorozence při perinatální asfyxii. Obnovení dodávky okysličené krve do mozku je předpokladem přežití, neznamená však vždy úpravu do původního stavu. Po proběhlém hypoxickém inzultu nastává v mozkové tkáni bouřlivá reakce, trvající desítky hodin, která má za následek další poškození mozku novorozence. Incidence HIE vykazuje v posledních 10 letech setrvalý trend, přičemž výsledky dosavadních léčebných postupů nejsou uspokojivé. Jednou ze slibných léčebných metod, která zlepšuje prognózu pacientů, je včas indikovaná a správně vedená **řízená hypotermie**, která byla pro své prokázané neuroprotektivní účinky zařazena Radou pro resuscitaci (UK) do Resuscitation guidelines 2010. Efektivita neuroprotektivní léčby je tím vyšší, čím dříve po inzultu se hypotermie zahájí.

## II. Kritéria, vylučující léčbu řízenou hypotermií:

- Novorozenec starší 6 hodin v době připadající na zahájení řízené hypotermie\*
- Vrozené vývojové vady – diafragmatická hernie, chromozomální anomálie, syndromy zahrnující mozkovou dysgenezi

## III. Indikační kritéria k řízené hypotermii: (schéma viz Příloha č.1)

### **A. Novorozenec $\geq$ 36.g.t. a nejméně jedno z následujících:**

1. Apgar score  $\leq$  5 bodů v 10.minutě života
2. Trvalá potřeba resuscitace, zahrnující ventilaci maskou nebo přes ETC v 10.minutě

3. Acidóza, definovaná jako  $\text{pH} < 7,0$  z pupečnickové krve nebo z arteriální, venózní nebo kapilární krve během 60 minut od porodu
4. BE pod  $-16 \text{ mmol/l}$  ze vzorku pupečnickové krve nebo v jakémkoliv vzorku krve během 60 min. od porodu

**Jestliže dítě splňuje kritéria A, potom se hodnotí kritéria B :**

**B. Střední nebo těžká encefalopatie, sestávající z ALTERACE STAVU VĚDOMÍ (letargie, stupor nebo koma) A NEJMÉNĚ JEDNOHO z následujících:**

5. Hypotonie
6. Abnormní reflexy, zahrnující okulomotorické a pupilární abnormality
7. Absence sání nebo slabě výbavný sací reflex
8. Klinické křeče

**Pokud jsou v 10.minutě splněna indikační kritéria ve skupině A i B, je indikován TRANSPORT do PC k aEEG vyšetření (a event. k zahájení řízené hypotermie)**

**C. aEEG záznam (záznam nejméně 30 minut) – alespoň 1 z následujících kritérií:**

1. Křečová aktivita
2. Střední abnormita - upper margin nad  $10\mu\text{V}$ , lower margin pod  $5\mu\text{V}$
3. Těžká abnormita - upper margin pod  $10\mu\text{V}$ , lower margin pod  $5\mu\text{V}$
4. Burst suppression

**IV. Zajištění transportu k léčbě**

**Novorozenecké pracoviště I. (II.) typu – postup:**

**- po nejnutnější stabilizaci dítěte a vyhodnocení Rozhodovacího schématu (Příloha č.2):**

1. Včasné kontaktování spádového Perinatologického centra, které zajistí převoz a další diagnostiku (aEEG), event. transport pacienta přímo na pracoviště, poskytující řízenou hypotermii.
2. Zajištění novorozence

- a. Udržování normosaturace (cca 93-95%), prevence hyperoxie (minimalizovat oxygenoterapii)
  - b. Prevence hypertermie - do doby příjezdu transportní služby je novorozенец uložen na lůžku s vypnutým vyhříváním
  - c. Pravidelné měření a zaznamenávání rektální / axilární teploty (ideálně á 15 min.) jako prevence přehřátí či výrazného podchlazení (teplota by neměla klesnout pod 34°C)
  - d. Prevence hyperventilace (hypokapnie) – v případě intubace šetrná ventilace frekvencí 40/min.
  - e. Zjištění žilního vstupu (nejlépe v.umbilicalis) a prevence hypoglykémie: napojit infuzi glukosy 10% G i.v. v množství 40-50ml/kg/24 hod.
  - f. V případě zjevných křečových projevů: Phenobarbital 15-20mg/kg/dávka, pomalá aplikace i.v. (během 5 min.). Vyhnout se podávání diazepamu a midazolamu z důvodu možného ovlivnění záznamu aEEG.
  - g. V ideálním případě zajistit odběr krevního obrazu, glykémie a acidobazické rovnováhy a odeslat ke zpracování na domovském pracovišti.
3. Předložit rodičům Informovaný souhlas s řízenou hypotermií (Příloha č.3).

### **Transportní služba pro novorozence, spádové PC:**

1. Monitoring vitálních funkcí a stabilizace pacienta (viz výše).
2. Prevence hypertermie + pravidelné měření a zaznamenávání teploty á 15 min. s cílem dosažení a udržení teploty 33-34°C.
3. a) Transport do spádového PC, kde provedení aEEG (minimálně 30 min.), podle výsledku zahájení hypotermie, případně zajištění transportu na cílové pracoviště k léčbě řízenou hypotermií

NEBO

- b) Po předchozí konzultaci s centrem, poskytujícím řízenou hypotermii, transport pacienta přímo tam.

## **V. Realizace léčby**

### **Zajištění dítěte PŘED započtím řízené hypotermie:**

- **centrální žilní katetr** (ideálně „double lumen“ UVC) s plnou parenterální výživou
- **dechová podpora dle klinického stavu** (UPV, nCPAP – není podmínkou)

➤ **zajištění kontinuální monitorace**

- **invazivní TK** ( a.umbilicalis, popř. periferní arterie)
- **teplota** (rektální čidlo)
- **aEEG**
- **EKG**
- **saturace O<sub>2</sub>**
- **diuresa** (močový katetr)
- **gastrická derivační sonda** – není podmínkou (dítě během hypotermie neživeno)

**A. ŘÍZENÁ HYPOTERMIE je poskytována po dobu 72 hodin.**

**Sledované parametry a cílové hodnoty v průběhu léčebné hypotermie:**

1. **Rektální teplota** – 33,5°C +/-0,5°C (raději menší variabilita než 0,5°C)
2. **Střední arteriální tlak** – 45 – 65 mmHg
3. **Saturace** – 93 – 98 %
4. **Prevence hypokapnie a hypoxémie**
5. **Elektrolyty** v normě, hodnota Mg vhodná nad 1,0mmol/l
6. **Normoglykémie** – max. kolísání 3,5 – 8mmol/l
7. **Akce srdeční – EKG** – zpravidla osciluje kolem 90-100/min.
8. **Dechová aktivita**
9. **Diuresa**
10. **aEEG** – vhodný denní popis (viz Příloha č.6)
11. **Thompson score** (viz Příloha č.4) (lze použít event. i Sarnat klasifikaci - Příloha č.5)
12. **Zvýšená observace a léčba nejčastějších komplikací:** křeče, hypovolémie, hypotenze, tachykardie při nedostatečné sedaci, koagulopatie.

## **B. REWARMING (ohřátí) – velmi pozvolný, ideálně o 0,5°C/hod.**

za pravidelné monitorace laktátu (prudký vzestup = rychlé zahřátí)

- vyšší riziko křečí, oběhového selhání – v případě výskytu nutno přerušit rewarming do doby stabilizace dítěte.
- kontinuální monitorace rektální teploty ještě 24 hodin po zahřátí na normální teplotu těla z důvodu hrozícího přehřátí.

## **VI. Vyšetření v průběhu léčby – doporučené minimum**

**A. Klinické hodnocení - Thompson score** – při přijetí novorozence, poté hodnocení v pravidelných intervalech á 24 hod. (viz příloha č. 4)

**B. Laboratorní testy** (dle zvyklosti pracoviště) – zpravidla při příjmu pacienta, dále v době ukončení hypotermie (72. hodina chlazení) a po úspěšném zahřátí.

Nutný zvýšený monitoring parametrů hemokoagulace.

Vhodné sledování hladin některých léků – antikonvulziva, antibiotika (hlavně gentamicin)

### **C. Zobrazovací metody:**

**RTG hrudníku a břicha** – vstupní (včetně hodnocení polohy UVC, UAC)

**Sonografie mozku** – vždy při přijetí, dále za 24 hodin od začátku hypotermie a po zahřátí

**Sonografie ledvin** – vstupně, dále dle stavu

**aEEG** – hodnocení aEEG by mělo být součástí vizity, vhodná archivace (tisk, popř. CD)

- prognosticky důležitá je zejména 36.hodina řízené hypotermie

**NMR** – dle možnosti pracoviště, případně na doporučení dětského neurologa

**D. Bakteriologická vyšetření:** dle zvyklosti pracoviště

### \* **Poznámka k Doporučenému postupu:**

Výjimečně lze po konzultaci s lékařem centra indikovat k řízené hypotermii i staršího novorozence s akutně proběhlou těžkou poporodní asfyxií – např. s apnoí nejasné etiologie, pro kterou byla u dítěte prováděna kardiopulmonální resuscitace. Tento novorozenec musí splňovat všechna ostatní kritéria (mimo věk do 6 hodin života) a řízenou hypotermii je potřeba zahájit co nejdříve, nejpozději však do 6 hodin od začátku hypoxického inzultu.

### **VII. Použité zdroje:**

1. Doporučení vychází z protokolu studie **TOBY (TOtal Body hYpotermia – protokol ISRCTN89547571)**.
2. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 (ERC)

### **VIII. Přílohy**

1. Indikační kritéria k řízené hypotermii
2. Rozhodovací schéma pro transport k terapii řízenou hypotermií
3. Informovaný souhlas rodičů (*vhodné umístit na webové stránky perinatálních center, poskytujících léčebnou hypotermii*)
4. Thompson score
5. Sarnat a Sarnat klasifikace
6. Denní záznam aEEG (doporučené)

## Příloha č. 1

### Indikační kritéria pro léčbu HIE řízenou hypotermií

Jméno: \_\_\_\_\_ Datum a hodina narození: \_\_\_\_\_

Lékař: \_\_\_\_\_ Datum a hodina vyhodnocení: \_\_\_\_\_

krok	Kriterium	ANO	NE	
1	Gestační stáří $\geq 36$			<b>2x ANO</b>
	Věk do 6 hodin po porodu			

2	<b>A: ANAMNEZA</b>			<b>alespoň 1x ANO</b>
		ANO	NE	
	Apgar score $\leq 5$ bb. v 10.minutě			
	Nutnost UPV v 10. minutě			
	pH < 7,0 (pupečnickové nebo do 60min)			
BE nad 16mmol (do 60min)				

3	<b>B: ALTERACE VĚDOMÍ (stupor, koma, letargie) a jedno z následujících:</b>			<b>alespoň 1x ANO</b>
		ANO	NE	
	Hypotonie			
	Abnormita reflexů (okulomotorický, pupilární)			
	Chybění nebo oslabení sacího reflexu			
Křeče				

**Specifická opatření a  
TRANSPORT**

4	<b>aEEG</b>			<b>alespoň 1x ANO</b>
		ANO	NE	
	Křečová aktivita			
	Sřední abnormita (nad 10 a pod 5 $\mu$ V)			
	Těžká abnormita (pod 10 a pod 5 $\mu$ V)			
BS vzorec				

**JE INDIKOVÁNA  
ŘÍZENÁ HYPOTERMIE**

## Příloha č. 2

### ROZHODOVACÍ SCHÉMA PRO TRANSPORT K ŘÍZENÉ HYPOTERMII

Zaškrtněte vybrané možnosti a přiložte k dokumentaci dítěte při převozu

Jméno: \_\_\_\_\_ Datum a hodina narození: \_\_\_\_\_

Nemocnice: \_\_\_\_\_ Indikující lékař: \_\_\_\_\_

krok	Kriterium	ANO	NE	
1	Gestační stáří $\geq 36$			<b>2x ANO</b>
	Věk do 6 hodin po porodu			

2	<b>A: ANAMNÉZA</b>				<b>alespoň 1x ANO</b>
		ANO	NE		
	Apgar score $\leq 5$ bb. v 10. minutě				
	Nutnost UPV v 10. minutě				
	pH $< 7,0$ (pupečnickové nebo do 60min)				
	BE nad 16mmol (do 60min)				

3	<b>B: ALTERACE VĚDOMÍ (stupor, koma, letargie) a jedno z následujících:</b>				<b>alespoň 1x ANO</b>
		ANO	NE		
	Hypotonie				
	Abnormita reflexů (okulomotorický, pupilární)				
	Chybění nebo oslabení sacího reflexu				
	Křeče				

**SPECIFICKÁ OPATŘENÍ + TRANSPORT  
přes spádové perinatologické centrum**



## Příloha č. 3

Informovaný souhlas zákonného zástupce s výkonem

Identifikace zdravotnického zařízení a pracoviště

### **Léčba hypoxicko ischemické encefalopatie řízenou hypotermií**

#### **Vážení rodiče,**

vzhledem k tomu, že jako zákonný zástupce se podílíte významným způsobem na diagnostickém a léčebném postupu zvoleném u Vašeho dítěte, máte nezadatelné právo být před Vaším rozhodnutím o těchto postupech podrobně informován.

Na základě aktuálního zdravotního stavu Vašeho dítěte byla lékařem doporučena léčba hypoxicko ischemické encefalopatie řízenou hypotermií.

#### **Co je hypoxicko ischemická encefalopatie (dále jen HIE):**

HIE vzniká v důsledku přerušení dodávky krve a kyslíku do mozku zralého novorozence. Nejčastěji k němu dochází před, při nebo těsně po porodu. Obnovení dodávky okysličené krve do mozku je předpokladem přežití, ale neznamená úpravu do původního stavu. V období následujícím po prodělaném nedokysličení v mozkové tkáni dochází k bouřlivé odpovědi trvající desítky hodin, která má za následek další poškození mozku novorozence.

#### **Jaké jsou následky HIE:**

Rozsah následků HIE z velké části závisí na hloubce a délce nedokysličení. Významný je ale i podíl následných škod, ke kterým v postiženém mozku dochází v období následujícím po hypoxii. Přes použití komplexní standardní léčby je prognóza pacientů, kteří prodělali HIE, velmi závažná. 15-20% pacientů v jejím důsledku umírá, okolo 25% má trvalé závažné postižení mozku. Takovým postižením může být dětská mozková obrna, snížení mentálních schopností, těžké smyslové vady jako jsou slepota a hluchota, případně epilepsie. Tyto vady se mohou vyskytovat izolovaně, častěji v podobě kombinovaného postižení.

#### **Jak probíhá léčba HIE:**

V prvních dnech po prodělaném nedokysličení může dojít k selhání více orgánů v těle. Obvykle dochází k poruchám krevního oběhu v důsledku porušené činnosti srdce, dechovému selhávání v důsledku poruchy regulace dýchání, ale i přímého postižení plic, selhání ledvin, jater a systému krevní srážlivosti. Všechny tyto komplikace akutně mohou ohrozit pacienta na životě a musí být neprodleně léčeny. Podmínkou, ale nikoliv zárukou hojení mozkové tkáně po prodělaném nedokysličení, je úspěšná léčba všech orgánových selhání. Pokud je léčba orgánových selhání úspěšná, dochází k obnovení jejich funkcí během několika dnů. Mozek je ale výjimečným orgánem a schopnost regenerace u donošeného novorozence je značně omezená.

Možnosti léčby, které by dokázaly přímo zabránit škodlivým jevům probíhajícím v mozku po prodělaném nedokysličení, jsou velmi omezené. Léčba se proto zaměřuje na zvládnutí orgánových selhání, aby byl zajištěn stabilní krevní oběh, dýchání, rovnováha vnitřního prostředí. Zvláštní pozornost je věnována léčbě křeččí, které se v akutním období často objevují.

#### **Jaké místo má řízená hypotermie v léčbě HIE:**

##### **Identifikační údaje pacienta(tky):**

Příjmení:		Jméno:		Titul:		RČ:	
-----------	--	--------	--	--------	--	-----	--

##### **Identifikační údaje zákonného zástupce, opatrovníka:**

Příjmení:		Jméno:		Titul:		RČ:	
-----------	--	--------	--	--------	--	-----	--

##### **Plánovaný výkon:**

<b>Léčba hypoxicko ischemické encefalopatie řízenou hypotermií</b>
--

##### **Vysvětlující pohovor provedl:**

razítko a podpis lékaře

Celosvětově neuspokojivé výsledky dosavadní léčby HIE vedly k hledání nových metod, které by dokázaly zlepšit prognózu pacientů. Řízená hypotermie patří ke slibným postupům, jak ukazují četné pilotní studie a jedna významná dokončená studie na postižených novorozencích. Přestože zkušenosti s použitím řízené hypotermie jsou dosud omezené, Rada pro resuscitaci ji v roce 2010 začlenila do standardního postupu resuscitace novorozence.

#### **Jaký je postup při provádění léčby řízenou hypotermií:**

Léčbu řízenou hypotermií je nutné zahájit co nejdříve po prodělaném nedokysličení, nejlépe do 6 hodin. Celé tělo pacienta je mírně ochlazené na teplotu  $34,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$  a při této teplotě se udržuje po dobu 72 hodin. Následně se povolná ohřívá na normální tělesnou teplotu. Po celou dobu samozřejmě probíhá komplexní léčba všech orgánových komplikací, které nedokysličení vyvolalo.

#### **Jaké výhody nabízí léčba řízenou hypotermií:**

Cílem léčby řízenou hypotermií je omezit škodlivé pochody, které v mozku probíhají po prodělaném nedokysličení. U pacientů se středně závažnou formou HIE lze dle dosavadních zkušeností snížit výskyt trvalých neurologických následků. Nutno zdůraznit, že toto zlepšení prognózy nepřináší všem léčeným pacientům, ale přibližně jednomu z 5-6 pacientů. Přestože se takové zlepšení vyhlídky na dobrý výsledek léčby zdá být nepatrné, představuje zatím největší pokrok za posledních 20 let intenzivních výzkumů. Z dosavadních zkušeností ze studií vyplývá, že prospěch z této léčebné metody nemají pacienti s nejtěžší formou HIE, jejich osud se touto léčbou nemění.

#### **Jaké jsou možné komplikace a rizika při léčbě řízenou hypotermií:**

Změna tělesné teploty mimo normální hodnotu může kromě možného prospěchu přinášet pacientovi i některá rizika. Mezi známá rizika patří poruchy srdečního rytmu, zvýšení nároků na léčbu nestability krevního oběhu, poruchy rovnováhy vnitřního prostředí (koncentrace minerálů a glukózy v organismu) a poruchy krevní srážlivosti, které mohou vyústit v krvácení, včetně život ohrožujících krvácivých komplikací. Tyto komplikace se často vyskytují i u pacientů s HIE, kteří nejsou léčeni řízenou hypotermií. Léčba řízenou hypotermií může přinášet i jiná, dosud nepopsaná rizika.



Léčba řízenou hypotermií pro Vás nebude představovat žádné náklady, můžete tuto léčbu kdykoliv odmítnout a toto Vaše rozhodnutí bude respektováno a neovlivní další standardní postup komplexní léčby HIE.

Údaje ze zdravotní dokumentace pacientů léčených řízenou hypotermií budou na našem pracovišti dále zpracovávány a mohou se stát předmětem sdělení v odborných publikacích. Mezi tyto údaje nepatří osobní údaje pacientů.

Prohlašuji, že mi byl náležitě objasněn důvod, předpokládaný prospěch, způsob provedení, následky i možná rizika a komplikace plánovaného výkonu. Dále mi byly vysvětleny možné alternativy, včetně jejich komplikací a zdravotní důsledky, vyplývající z nepodstoupení plánovaného výkonu. Měl(a) jsem možnost zeptat se lékaře na všechno, co mě ve vztahu k plánovanému výkonu zajímá a obdržel(a) jsem vysvětlení, kterému jsem porozuměl(a). S provedením výše uvedeného výkonu souhlasím.

Bylo mi podáno vysvětlení, že v případě výskytu neočekávaných komplikací vyžadujících neodkladné provedení dalších výkonů, nutných k záchraně života nebo zdraví mého dítěte, budou tyto výkony provedeny.

V ..... dne:

-----

-----

podpis zákonného zástupce, opatrovníka

## Příloha č. 4

### THOMPSON score

Jméno pacienta:

Datum narození (event. rodné číslo):

Datum přijetí:

	0	1	2	3
Tonus	N	Hyper	Hypo	Flaccid, ochablý
Vědomí	N	Hyperalert, upřený pohled	Lethargie	Koma
Záchvaty	Žádné	< 3 denně	> 2 denně	Četné
Postura	N	Motor. stereotypy (cycling apod.)	Distální flexe	Decerebrační
Moro r.	N	Částečně	0	
Úchop r.	N	Slabě	0	
Sací r.	N	Slabě	0	
Dýchání	N	Hyperventilace	Apnoe	UPV
Fontanela	N	Plná	Tenzní	

	Přijetí	24 hod.	48 hod.	72 hod.	96 hod.
Tonus					
Vědomí					
Záchvaty					
Postura					
Moro r.					
Úchop r.					
Sací r.					
Dýchání					
Fontanela					
Součet					
Odebral					

## Příloha č. 5

<b>HODNOCENÍ HIE DLE SARNATOVÝCH</b>			
<b>Parametr</b>	<b>Stupeň 1</b>	<b>Stupeň 2</b>	<b>Stupeň 3</b>
<b>Stav vědomí</b>	Dráždivý	Letargický, obluzený	Stuporózní
<b>Svalový tonus</b>	Normální	Lehká hypotonie	Atonie
<b>Postura</b>	Lehká distální flexe	Silná distální flexe	Intermitentní decerebrace
<b>Reflexy svalové</b>	Zvýšené	Zvýšené	Snížené nebo chybí
<b>Segmentální myoklonus</b>	Přítomen	Přítomen	Chybí
<b>Sací reflex</b>	Slabý	Slabý nebo chybí	Chybí
<b>Moro reflex</b>	Silný, snadno výbavný	Slabý, neúplný, těžko výbavný	Chybí
<b>Okulovestibulární reflex</b>	Normální	Zvýšený	Snížený nebo chybí
<b>Tonické šíjové reflexy</b>	Mírný	Zvýšený	Snížený nebo chybí
<b>Autonomní systém</b>	Sympatikotonus	Parasympatikotonus	Oba systémy utlumené
<b>Zornice</b>	Mydriasa	Miosa	Různé, slabá fotoreakce
<b>Srdeční frekvence</b>	Tachykardie	Bradykardie	Různá
<b>Bronchiální sekrece a slinění</b>	Slabé	Profúzní	Různé
<b>Motilita GIT</b>	Normální nebo snížená	Zvýšená, průjem	Různá
<b>Křeče</b>	Žádné	Časté, fokální nebo multifokální	Vzácné
<b>EEG záznam</b>	Normální	Zpočátku nízká voltáž, pak křeče	Diskontinuální, pak izoelektrický
<b>Trvání</b>	do 24 hodin	2-14 dnů	hodiny až týdny

## Příloha č. 6

### KOMENTÁŘ K DENNÍMU ZÁZNAMU aEEG ZE DNE:

**Jméno:**

**R.č.:**

Období od: do:						
Dolní okraj (uV)						
Horní okraj (uV)						
Převládající vzorec						
Střídání spánkových fází (klidný/aktivní)						
Křeče						
Impedance						
Artefakty						
Poznámky						

**Závěr:**