



ENN leczenie hipotermią i co dalej

dr n med. Jacek Patała
Oddział Noworodków, Patologii i
Intensywnej Terapii SPS ZOZ Zdroje

Międzyzdroje
9.06.2017

Encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna(ENN, HIE)

- ◆ Encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna jest najczęstszą przyczyną zgonów noworodków donoszonych w okresie okołoporodowym i najważniejszą przyczyną zaburzeń neurorozwojowych w późniejszym wieku (mózgowe porażenie dziecięce, padaczka, upośledzenie umysłowe)
- ◆ Częstość występowania ENN 1-2/1000 urodzeń żywych.

Encefalopatia noworodkowa (Nelson 1991)

- ◆ „Jest to kliniczna manifestacja zaburzeń funkcjonowania mózgu u noworodka donoszonego lub prawie donoszonego w okresie okołoporodowym, objawiająca się trudnościami oddychania, zaburzeniami napięcia mięśniowego, nieprawidłowymi odruchami, zaburzeniami przytomności i często drgawkami”.
- ◆ Encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna – jeżeli niedotlenienie okołoporodowe jest przyczyną zaburzeń neurologicznych.

Kryteria kwalifikacji do hipotermii

- ◇ Noworodki urodzone ≥ 35 Hbd, masa ciała >1800 g
- ◇ wystąpienie okołoporodowego epizodu niedotlenienia (wywiad położniczy)
- ◇ ciężka zamartwica urodzeniowa (skala Apgar ≤ 5 pkt w 10minucie) lub przedłużona resuscytacja >10 minut
- ◇ gazometria pH $\leq 7,0$, niedobór zasad BE ≥ 16 mmol/l
- ◇ zaburzenia neurologiczne : zaburzenia przytomności +obecny przynajmniej jeden parametr

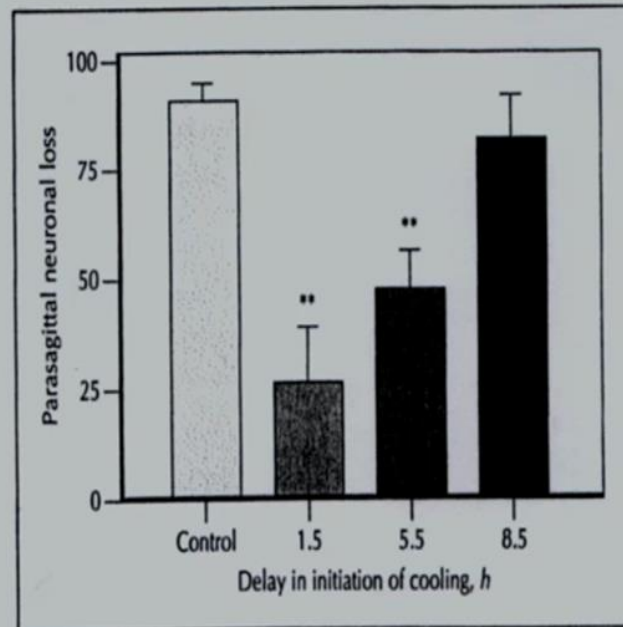
hipotonia, nieprawidłowy odruch okółoruchowy lub źreniczny, brak lub słaby odruch ssania, objawowe drgawki.

- ◇ nieprawidłowy zapis aEEG/EEG

Stopnie ciężkości ENN(objawy, rokowanie)

- ◆ I- ENN(postać łagodna)-nadpobudliwość, przewaga układu współczulnego, tachykardia oraz prawidłowy zapis EEG. Rokowanie w 100% dobre.
- ◆ II-ENN (postać umiarkowana)-senność, hipotonia mięśniowa, przewaga układu przywspółczulnego, bradykardia, okresowe drgawki, EEG zapis nieprawidłowy, drgawki. Rozwój w 25% nieprawidłowy.
- ◆ III-ENN (postać ciężka)-śpiączka, wiotkość, zaburzenia układu współczulnego i przywspółczulnego, w EEG linia izoelektryczna. Zgon w 50% lub w 100% rozwój nieprawidłowy.

Skuteczność hipotermii zależy od czasu rozpoczęcia schładzania



Gunn AJ
Curr Opinion in Pediatrics 2000

TABLE 5-1 CLINICAL TRIALS OF THERAPEUTIC HYPOTHERMIA THAT HAVE NEURODEVELOPMENTAL OUTCOME AT OR BEYOND 18 MONTHS OF AGE

Author(s)	Year Published	Infants Treated with Hypothermia (n)	Control Infants* (n)	aEEG for Inclusion?	Mode of Hypothermia [†]	Core Temperature (° C) [‡]
Gluckman et al ¹⁴	2005	116	118	Yes	Head/body	34-35
Shankaran et al ¹⁵	2005	102	106	No	Body	33.5
Azzopardi et al ¹⁷	2009	163	162	Yes	Body	33-34
Zhou et al ¹⁸	2010	138	118	No	Head/body	34-35
Simbruner et al ¹⁹	2010	62	65	Yes	Body	33.5
Jacobs et al ²⁰	2010	110	111	No	Body	33.5

aEEG, Amplitude-integrated electroencephalography.

TABLE 5-2 OUTCOMES OF DEATH OR DISABILITY AT 18-24 MONTHS FOR CLINICAL TRIALS OF THERAPEUTIC HYPOTHERMIA

Author(s)	Primary Outcome*						Relative Risk	95% Confidence Interval
	Hypothermia			Control				
	n	%	Follow-Up Rate (%)	n	%	Follow-Up Rate (%)		
Gluckman et al ¹⁴	59/108	54.6	93.1	73/110	66.4	93.2	0.82	0.66-1.02
Shankaran et al ¹⁵	45/102	44.1	100	64/103	62.1	97.2	0.72	0.54-0.95
Azzopardi et al ¹⁷	74/162	45.7	99.4	86/161	53.4	99.4	0.86	0.69-1.07
Zhou et al ¹⁸	31/100	31.0	72.5	46/94	48.9	80.0	0.63	0.44-0.91
Simbruner et al ¹⁹	27/53	50.9	85.5	48/58	82.8	90.5	0.62	0.46-0.82
Jacobs et al ²⁰	55/107	51.4	97.3	67/101	66.3	92.7	0.77	0.62-0.98

RCT of Optimizing (Longer,Deeper) Cooling for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy

Shankaran et al.,E-PAS2014:2823.8

364-dzieci z umiarkowaną lub ciężką postacią ENN podzielono na 4 grupy i poddano hipotermii:

72godz:

- ❖ 33.5C śmiertelność 7%
- ❖ 32.0C śmiertelność 14%

120godz:

- ❖ 33.5C śmiertelność 16%
- ❖ 32.0 śmiertelność 17%

Hipotermia – Cool Cap

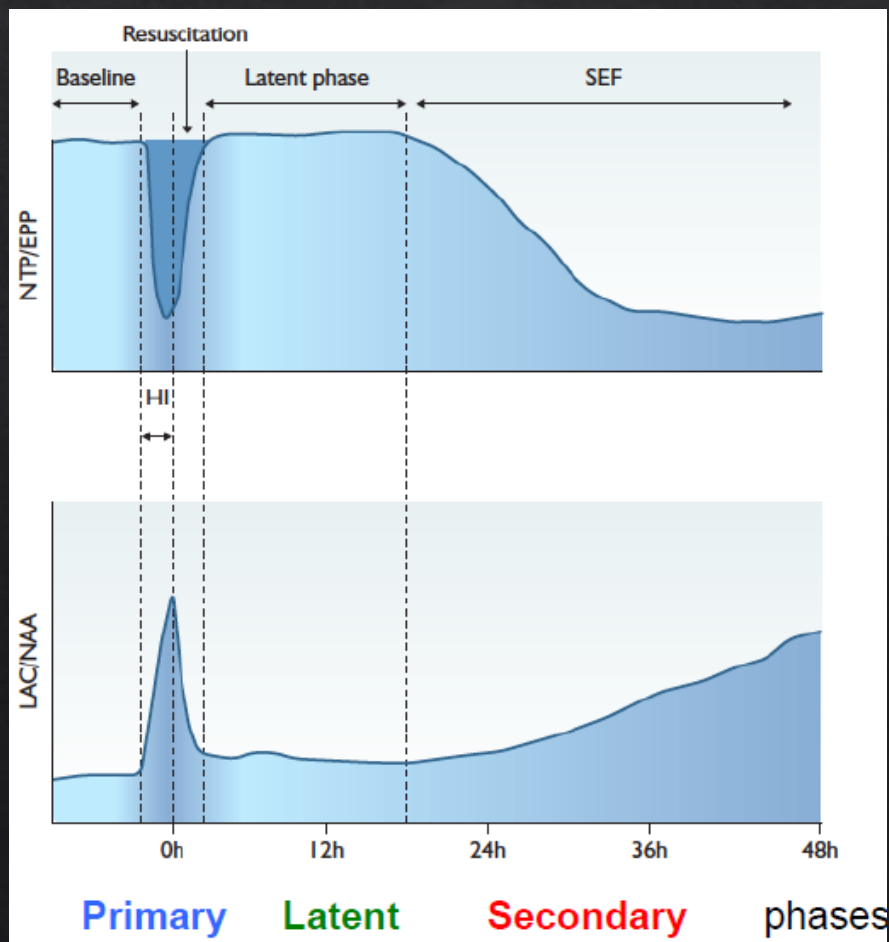




Zakładanie czepka Cool-Cap



Na poziomie komórkowym wyróżniamy 2 fazy uszkodzeń biochemicznych



Faza początkowa (minuty): wyczerpanie zasobów ATP, obrzęk, cytotoksyczność, Ca, wolne rodniki tlenowe

Faza utajona(godziny): reperfuzja, powrót metabolizmu tlenowego, odtworzenie ATP. Ustąpienie obrzęku. Okienko terapeutyczne

Faza wtórna(dni):ekcytotoksyczność, uszkodzenie mitochondriów, powolny spadek ATP, apoptoza, procesy zapalne, zahamowanie wzrostu i produkcji białek

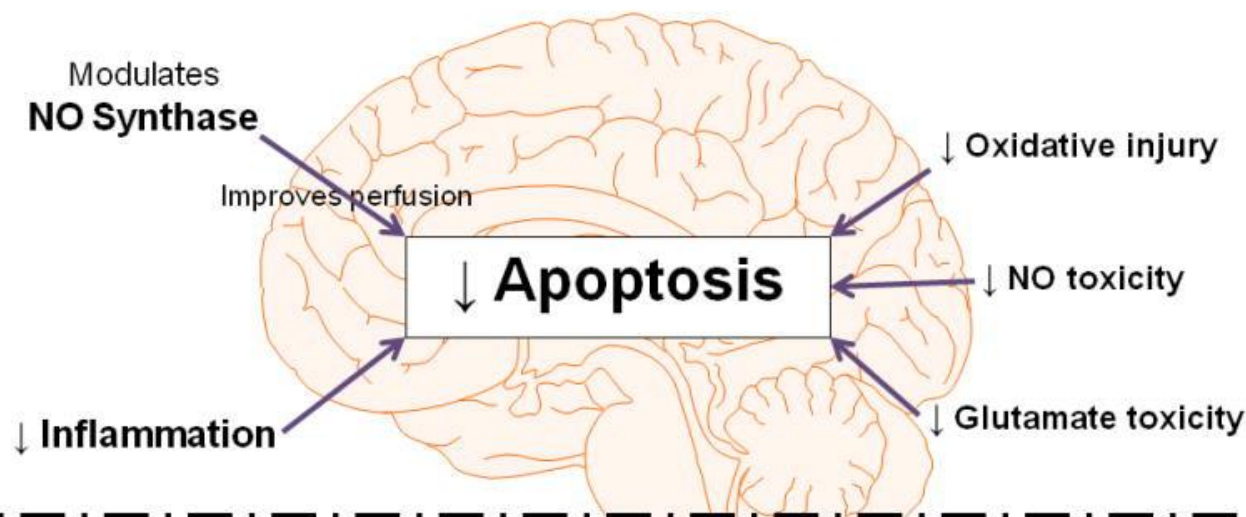
Pomimo zastosowania hipotermii nadal >45% dzieci z umiarkowaną lub ciężką ENN umiera lub ma zaburzenia neurologiczne.

Trwają poszukiwania nowych terapii które w połączeniu z hipotermią dadzą dalszy postęp w leczeniu ENN:

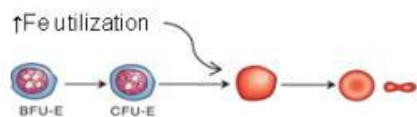
- ◇ leki hamujące toksyczność neurotransmiterów
- ◇ antyoksydanty
- ◇ przeciwzapalne
- ◇ hamujące apoptozę
- ◇ czynniki stymulujące wzrost i regenerację
- ◇ komórki macierzyste

Erythropoetyna

Acute Epo Effects



Brain Repair



Erythropoiesis



Angiogenesis



Neurogenesis

Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Pathophysiology and Experimental Treatments, Kimberly A. Allen, MSN, RN and Debra H. Brandon, PhD, RN, CCNS, FAAN

EPO improved neurologic outcomes in newborns with HIE

ZHU C, Kang W et al.
Pediatrics.2009;124:e218-226

167 noworodków donoszonych z umiarkowaną/ciężką ENN

- 83- otrzymało EPO 300/500U/kg co drugi dzień przez 2 tyg., start <48godz.
- 84- grupa kontrolna

Badanie neurologiczne - 7,14, 28 dzień życia, 18 miesiąc życia

Wynik → zgon/zaburzenia neurologiczne:

- grupa kontrolna 43.8%
- grupa EPO 24.6% ($p<0.02$)

Wniosek → Powtarzalne, niskie dawki EPO obniżają ryzyko zaburzeń neurologicznych w umiarkowanej ENN ale nie w ciężkiej postaci ENN.

High-dose EPO and Hypothermia for HIE: A Phase II Trial

Yvonne W.Wu

Pediatrics. 2016;137(6):1-11

50 noworodków donoszonych z umiarkowaną lub ciężką ENN

- 24 - otrzymało 1000U/kg EPO: 1, 2, 3, 5, 7 dniu(średnio 16 godzinie) + hipotermia
- 26 - noworodków – grupa kontrolna, tylko hipotermia

MRI 4-7(średnio 5,1) dzień życia ocena 8 regionów mózgu
(minimum po 3 dawkach EPO)

Badanie neurologiczne

- 12 miesiącu życia skala Albert-AIMS
- 6-12 miesiącu skala Warnera-WIDEA

Charakterystyka obu grup podobna(grupa EPO 2 zgony, placebo 5 zgonów - 8%-19%, $P=0.42$)

WYNIK

- ocena ogólna tkanki mózgowej w badaniu MRI → stopień uszkodzenia umiarkowany lub ciężki
grupa EPO- 4%, grupa kontrolna- 44%, $P=.002$
- uszkodzenia struktur podkorowych grupa EPO-30%, grupa kontrolna- 68%, $P=.02$
- uszkodzenie mózdzku grupa EPO-0%, grupa kontrolna 20%, $P=.05$
- uszkodzenie kory grupa EPO-17%, grupa kontrolna 36%, $P=.26$

Ocena rozwoju:

- ruchowego skala Albert-AIMS (53.2 vs 42.8, $P=.03$)
- Warnera-WIDEA 28.6 vs 23.8, $P=.05$)

Wnioski → zastosowanie w ENN dużych dawek EPO wraz hipotermią zmniejsza uszkodzenia mózgu w MRI i poprawia rozwój ruchowy w 1 roku życia