

GDJE SMO DANAS S NEUROPROTEKCIJOM ZA HIPOKSIČNO-ISHEMIČNU ENCEFALOPATIJU U ASFIKTIČNE NOVOROĐENČADI?

DAMIR LONČAREVIĆ¹, NADA SINDIČIĆ-DESSARDO¹, ANA ČOLIĆ¹, EMILJA JURETIĆ¹, BORIS FILIPOVIĆ-GRČIĆ²

Prevenција hipoksično-ishemične encefalopatije (HIE) i posljedičnog oštećenja mozga i dalje je monumentalan problem. Ne postoji način kako predvidjeti koje će novorođenčice biti pogođene i time pokušati prenatalno farmakološki intervenirati. Terapijska hipotermija (TH) za sada je jedina široko usvojena metoda neuroprotekcije, ali je nepotpuno učinkovita. Još uvijek velik broj liječene djece umire ili ima loš neurorazvojni ishod. Provedene studije ostavile su brojne etičke dileme. Je li implementacija TH jednako sigurna i učinkovita u nerazvijenim i zemljama u razvoju, gdje je opterećenje HIE najveće, a financijske mogućnosti limitirane? Kako što preciznije identificirati novorođenčad koja bi imala koristi od ovog oblika liječenja, a istovremeno osigurati nepotrebno podvrgavanje ovom kompliciranom postupku onu koja bi i bez intervencije imala normalan ishod? Kojoj novorođenčadi i u kojem trenutku uskratiti daljnju intenzivnu skrb? Na otvorena pitanja koga, koliko dugo i kojom metodom pothlađivati pokušavaju odgovoriti studije u tijeku. Razvoj HIE je multifaktorijalan i jedino bi poznavanje potpunog biokemijskog slijeda kaskade neuronalnog oštećenja osiguralo vremenski determiniranu intervenciju dodatnim neuroprotektivima. Takav scenarij je malo vjerojatan i iz tog razloga svjedočimo sporom, ali ipak napredujućem polju istraživanja kombinirane neuroprotekcije. Svaka zemlja u kojoj je TH nov oblik liječenja treba uspostaviti nacionalnu mrežu TH koja podrazumijeva centre, transportne timove i registar liječenih. Jedino tako je moguće uočiti utjecaj namjernog ili slučajnog odstupanja od usvojenih kriterija i protokola liječenja. Postoje obećavajući neuroprotektivi osim TH, no usvajati ih u kliničkoj praksi treba s iznimnim oprezom i obaveznim uniformiranim razvojnim praćenjem.

Deskriptori: NOVOROĐENČE, HIPOKSIČNO-ISHEMIČNA ENCEFALOPATIJA, NEUROPROTEKCIJA, TERAPIJSKA HIPOTERMIIJA

UVOD

Gotovo četvrtina od 4 milijuna neonatalnih smrti diljem svijeta godišnje posljedica je perinatalne asfiksije (1). Njena pojavnost u razvijenom svijetu kreće se oko 3-5 na 1000 poroda. Postasfiktivna (hipoksično-ishemična) encefalopatija zastupljena je u 1-3 na 1000 poroda u razvijenim zemljama. Ovi brojevi su puno frapantniji u nerazvijenim i zemljama u razvoju (incidencija 8-20/1000, 1.15 milijuna HIE na svjetskoj razini, s 640.500

smrtnih ishoda i milijun djece s doživotnim, teškim neurorazvojnim odstupanjima) (2-4). HIE je peti vodeći uzrok smrtnosti u djece ispod 5 godina života (5). Perinatalna asfiksija tako ostaje globalni javnozdravstveni problem i tijekom zadnjih desetljeća joj se u razvijenom svijetu, unatoč općim naprecima u opstetričkoj skrbi i elektroničkom praćenju otkucaja srca ploda incidencija nije mijenjala (6, 7).

Ovisno o izvoru, podatci govore da uz standardne mjere intenzivnog liječenja, između 10-15% novorođenčadi s umjerenom i teškom HIE ne preživi prvih mjesec dana, a od preživjelih 25-50% ima teška i umjereni neurorazvojni odstupanja (4-7). Smrtnost je najviša u skupini teške HIE (50-75%), s tim da gotovo svi preživjeli imaju teške razvojne smetnje (cerebralna paraliza, sljepoća, gluhoća, epilepsija, mentalna retardacija, smetnje ponašanja) (8-10).

Pojedini nacionalni registri navode povećano preživljenje bez odstupanja za 15% uz liječenje terapijskom hipotermijom (TH), ali i dalje oko 25% liječenih umire, a 20% preživjelih također razvije senzomotorna i kognitivna odstupanja (10). Kliničke studije i metaanalize koje su prethodile ukazuju na statistički značajno smanjenje primarnog ishoda (smrtnost i teška neurorazvojni odstupanja u dobi 18-22 mjeseca) (11-15). Tipični, pulirani broj liječenih za jedno zdravo dijete (NNT, number needed to treat) kretao se oko 8. Shah i sur. pokazali su da 16%-tna redukcija rizika primarnog ishoda (sa 66% na 50%) samo u SAD-u može prevenirati isti u 1200 novorođenčadi godišnje (15).

Otklonjena je bojazan od povećanja preživljenja djece s teškim neurološkim ispadima koja bi uz standardno liječenje umrla - ono se nije desilo. U tom kontekstu, razlike u primarnom ishodu niti

¹KBC Zagreb, Klinika za ženske bolesti i porode
Zavod za neonatologiju

²KBC Zagreb, Klinika za pedijatriju
Zavod za neonatologiju i intenzivno liječenje
novorođenčadi

Adresa za dopisivanje:
Damir Lončarević, dr. med.
KBC Zagreb, Klinika za ženske bolesti i porode
Zavod za neonatologiju
10000 Zagreb, Petrova 13
E-mail: loncarevic.dr@gmail.com

ne mora biti, no stopa teškog hendikepa, cerebralne paralize, te psihomotorne retardacije je u preživjelih ipak smanjena (RR 1.53, 95% CI 1.22 to 1.93, $P < 0.001$; razlika rizika 0.12, 95% CI 0.06 to 0.18) (16). Terapijska hipotermija je daleko učinkovitija u liječenju umjerene u odnosu na tešku HIE (redukcija relativnog rizika 33% u HIE II i 17% u HIE III) (17). TOBY studija je pokazala i smanjenje stope cerebralne paralize (33% prema 48%) i potvrdila dokaz smanjenja mortaliteta bez povećavanja stope hendikepa u preživjelih (13). Efekt TH proteže se i u školsku dob, što je dokazano u američkoj (NICHD) i britanskoj (TOBY) studiji: u dobi 6-7 godina, smrtni ishod ili IQ ispod 70 opaženi su u 47% liječenih i 62% neliječenih; djeca iz TOBY studije imala su statistički značajan IQ > 85 (52% naspram 39% u neliječenih), normalan neurorazvojni ishod bio je češći (45% naspram 28%), a stopa cerebralne paralize značajno niža (21% naspram 36%) (18, 19). Zadnja metaanaliza (Jacobs et al, 2013.) 11 provedenih studija ukazuje na statistički značajno smanjenje primarnog ishoda u dobi 18-22 mjeseca (RR 0.75 (95% CI 0.68 to 0.83); RD -0.15, 95% CI -0.20 to -0.10); (NNT) 7 (95% CI 5 - 10) (20). Terapijska hipotermija je na osnovi ovih podataka postala standard liječenja novorođenčadi s HIE.

ETIČKE IMPLIKACIJE U PROVOĐENJU TERAPIJSKE HIPOTERMIIJE

Najveće opterećenje neonatalnom encefalopatijom (96%) pada na nerazvijene i zemlje u razvoju, gdje nisu provedene kliničke studije ili su one bile insuficijentne (21). Razvijene zemlje mogu ulagati u skupe kurativne intervencije koje se pokazuju učinkovitima. Postavljaju se brojna pitanja: mogu li si isto priuštiti i socioekonomski nazadnije zemlje; bi li implementacija istih u drugačijim okolnostima dala jednake rezultate? Nekoliko manjih provedenih studija pokazale su lošiji ishod pothlađivane novorođenčadi (veći mortalitet, više komplikacija) (22, 23). Ovi rezultati mogu biti refleksija lošije ili nedostupne prenatalne i intrapartalne skrbi gdje mnoga novorođenčad nemaju dostupnu jedinicu za intenzivno liječenje (JILN) zbog brojnih barijera, te se TH u tom slučaju ne može nametnuti obvezujućom na nacionalnoj razini.

Neki od razlikovnih čimbenika su i zastupljenost perinatalnih infekcija (koje, čini se, umanjuju neuroprotektivni učinak TH), populacijske razlike, opremljenost i ekspertiza neonatalnih centara. Helsinška Deklaracija govori protivno pokušajima randomizacije na normotermiju u svjetlu dokaza učinkovitosti TH. Ne-liječenje iz tog rakursa nije opcija, a kada bi se i provodila prospektivna istraživanja u ovom trenutku, svim ispitanicima morala bi se pružiti optimalna dostupna skrb.

Mnoga od otvorenih pitanja tijekom dizajniranja provedenih kliničkih studija otvorena su i danas, posebice u sredinama gdje je TH novi oblik liječenja. Primjerice, pribavljanje informiranog pristanka unutar nekoliko kritičnih sati od roditelja koji su pogođeni nepredviđenom situacijom. Mnogi istraživači odbili su prihvatiti "naknadni" informirani pristanak. Unatoč ohrabrujućim izlaznim podacima preko 1500 ispitivane novorođenčadi, nemoguće je isključiti potencijalni scenarij gdje TH ipak osigurava preživljavanje pojedinom asfiktičnom novorođenčetu koje imaju teška neurorazvojna odstupanja, a bez liječenja bi umrlo. To nas dovodi do skliskog terena rane identifikacije novorođenčadi kojoj intervencija neće pomoći (HIE 3. stupnja, moribundno stanje s multiorganskim zatajenjem), pouzdanih ranih markera lošeg ishoda i promjene smjera liječenja, o čemu je bilo riječi drugdje (24, 25). Iako je pacijentov najbolji interes u fokusu, teško je donijeti odluku o isprobavanju nove terapije (26). Hrvatski perinatalni centri (JILN) nisu sudjelovali u kliničkim istraživanjima. U implementaciji TH, postavlja se pitanje gdje se svrstavamo po standardu, opremi i ekspertizi? Ako zauzimamo stav da imamo sve preduvjete za provođenje TH, nema prepreke provoditi ju na nacionalnoj razini. Čak i u tom scenariju, postoje centri ili pojedinci koji su u najmanju ruku suzdržani. Povijest neonatologije pruža brojne primjere egzaltiranog prihvaćanja neučinkovitih, pa čak i opasnih metoda liječenja. Tu je potrebno uspostaviti balans i suzdržavati se tzv. "omission biasa" (23, 24). Riječ je o preferiranju nepoduzimanja radnje (liječenja, intervencije) unatoč znanstvenom dokazu sigurnosti i učinkovitosti, pod paradigmom "primum nil nocere". Uzimajući ju u obzir, i dalje

se možemo pitati: što novorođenče gubi od pokušaja primjene nove, obećavajuće neuroprotektivne terapije? Terapijska hipotermija je čini se svojevrsna podloga cjelovitom modelu neuroprotekcije koji se polako odmata. Tek nas očekuju brojni terapijski izazovi u novorođenčadi s HIE.

Prepoznavanje HIE i pravovremeno započinjanje TH ima ozbiljne pravno-legalne aspekte (27). Parnice za nesavjesno liječenje poprimaju epidemijske razmjere. American Academy of Pediatrics navodi da je 3013. godine 30% njihovih članova tuženo, a parnice za oštećenje mozga po porodu su u samom vrhu. Nakon uvođenja TH, pokrenut je val tužbi zbog propusta u prepoznavanja HIE i upućivanja u najbliži JILN koji pruža TH (28).

TERAPIJSKA HIPOTERMIIJA JE SAMO DJELOMIČNO UČINKOVITA

Razlika relativnog rizika za primarni ishod je 25%, a apsolutnog 15-16% (sa 65-66% na 50%) (17). Podatci ponešto variraju među metaanalizama, no 45%-55% liječene novorođenčadi i dalje ima loš ishod. To znači da su potrebna daljnja istraživanja i unaprjeđenje učinkovitosti neuroprotektivnih strategija. Jedan način je revizija kriterija uključivanja, drugi promjena ili prilagodba postojećeg protokola liječenja, a treći istraživanje učinkovitosti dodatnih neuroprotektiva. Nakon što je ILCOR objelodanio smjernice koje impliciraju započinjanje TH kod znakova HIE, mnoge zemlje publicirale su vlastite nacionalne smjernice za TH (29, 30).

One su u pravilu slijedile smjernice korištene u kliničkim studijama, koje su neznatno varirale. Pothlađivalo se terminsku novorođenčad i/ili "zrelu" nedonoščad ne stariju od 6 sati s anamnezom hipoksije-ishemije, potrebom za prolongiranom reanimacijom, biokemijskim markerima hipoksije te razvojem kliničke slike umjerene i teške (2. i 3. stupanj po Sarnat & Sarnat) HIE. Ciljna centralna temperatura bila je 33,5-34,5 °C (selektivno pothlađivanje glave), trajanje intervencije 72 sata, te utopljanje brzinom 0,5 °C/h. Kako bi se znalo koristiti se odgovarajući terapijski protokoli u svrhu napretka, neophodno je uniformno

neurološko praćenje liječene i neliječene novorođenčadi. Tu je središnja uloga nacionalnih tj. internacionalnih institucija jer čini se da je jeftinije ulagati u liječenje nego u beskrajno razvojno praćenje i rehabilitaciju (31). Nažalost, ispitanici koji nisu zadovoljili kriterije nisu bili praćeni.

U međuvremenu, izvan kliničkih studija, ne čudi da se dogodio svojevrsni terapijski "pomak", te su liječena i djeca koja nisu zadovoljavala usko definirane kriterije, odnosno nije se pratilo striktnih protokole, što zbog (neopravdanog?) očekivanja uspjeha, što ograničene (nepostojeće?) terapijske alternative. Tako su neka djeca pretjerano pothlađivana (<33 °C), neka su uključena u dobi do 12. sata života itd. Opservacijske studije TH upućuju na bolje rezultate ishoda nego u originalnim studijama. Mogući razlog je regrutiranje više novorođenčadi s blažim kliničkim slikama encefalopatije (32, 33). Širenje ulaznih kriterija je u opservacijskim studijama pokazalo jednaku učinkovitost: "zrela" nedonoščad, postnatalna hipoksija, kongenitalne kirurški korektibilne anomalije, prirodne srčane mane i započinjanje TH iza 6. sata života; liječeni su imali podjednake rezultate kao u prethodnim studijama (31).

No, nacionalne (institucionalne) preporuke i nakon 17 godina od prvog protokola ostale su iste i ne preporuča se lokalno, samoinicijativno mijenjati ih bez strogo opravdanog razloga. Temelj ovakvog stava je nepoznavanje potencijalnog ishoda odnosno moguće škodljivosti intervencije u danom slučaju.

Po pitanju optimizacije postojećeg protokola poznato je slijedeće. Intervenciju treba započeti čim ranije, ako je moguće već unutar 3 sata od poroda jer su analizom podgrupa tako dobiveni bolji rezultati. Trajanje i dubinu hipotermije se ne savjetuje mijenjati. Odnos težine inzulta, odgode indukcije i trajanje hipotermije su kompleksni i utječu na konačni ishod. Utopljavati se ne savjetuje brže od navedenoga zbog većeg broja komplikacija.

Najobjektivniji način iznalaženja kandidata i modela postupaka neuroprotekcije bio bi poznavanje točnog biokemijskog slijeda posthipoksične neuronalne

ne lezije, što je malo vjerojatan scenarij zbog multiplih nezavisnih involviranih lančanih reakcija.

Dugo očekivani rezultati studije Laptook i sur. o učinkovitosti "kasno" započete TH (6.-24.- sat života) pokazali su neznačajan učinak na primarni ishod (smrtnost i teška neurorazvojna odstupanja s 18-22 mjeseca). Zaključak je da intervencija može imati benefita, ali učinkovitost joj je nesigurna (34). NICHD studija pokušala je utvrditi bilo se duljom (120 sati) i dubljom (32 °C) TH postigli bolji rezultati. Prekinuta je iz etičkih razloga, jer je uočena veća smrtnost u oba ispitivana pravca, s tim da je komentar mnogih autora iznenađujuće disproporcionalno niska smrtnost u svim skupinama (35). Ovo su poučni primjeri koji pokazuju da samostalno prilagođavanje smjernica i protokola nije uputno.

OBEĆAVAJUĆE DODATNE NEUROPROTEKTIVNE STRATEGIJE

Paralelno sa studijama TH provode se i nastavlja se razvijati pretkliničke i kliničke studije neuroprotekcije u HIE (36, 37). Uglavnom je riječ o farmakološkim agensima kojima je cilj zaustaviti reperfuzijsko oštećenje, oksidativni stres, aktivaciju mikroglije i proapoptotske mehanizme. Magnezij je dugo bio u fokusu istraživanja s varijabilnim, inkonzistentnim rezultatima. Zaključak je da nema dokaza da je neuroprotektivan, a jedna klinička studija ukazala je i na veću pojavnost komplikacija (hipotenzija, respiratorna depresija) (38-40). S obzirom na činjenicu da je opterećenje konvulzijama povezano s lošijim ishodom, za očekivati je potencijalna augmentacija neuroprotekcije uz TH antikonvulzivima. Postoje pretklinički dokazi o smanjenju neuronalnog oštećenja izlaganjem antiepilepticima prije hipoksije, no isti model u novorođenčadi nije rezultirao boljim ishodom (smrtnost i abnormalnosti na MR-u) (41). Kroz zadnje desetljeće, izrazito je povećan interes za matične stanice u amelioraciji posthipoksičnog oštećenja. Trenutno je 12 studija u tijeku. Mediji su na temelju sporadičnih uspjeha povećali očekivanja brojnih obitelji djece s cerebralnom paralizom i pritisak na znanost. Jedna manja studija pokazala je da uz rehabilitaciju,

kombinacija humanog rekombinantnog eritropoetina (rhEPO) s matičnim stanicama iz pupkove pospješuje motoričke i kognitivne funkcije liječene djece (42). Pretklinički modeli govore u prilog imunomodulatornoj i antiinflamatornoj ulozi matičnih stanica u HIE (drugim riječima "engrafting" nije primarni mehanizam) (43). Za istaknuti su i istraživanja s melatoninom, prirodnim biogenim aminom, neurohormonom koji posjeduje snažna antioksidativna, antiinflamatorna i antiapoptotska svojstva. Recentnija studija pokazala je da kombinacija TH i infuzije melatonina smanjuje pojavnost konvulzija, abnormalnosti na MR-u i povećano preživljenje bez neuroloških sekvela u dobi 6 mjeseci (44).

Nešto konkretniji rezultati dobiveni su s rhEPO i ksenonom. Nakon hipoksije, povećana je ekspresija receptora za EPO i na neuronima i na gliji, a isti djeluje antiapoptotski, antiinflamatorno i neurotrofički. Pretkliničke studije pokazale su poboljšanja, histološka i funkcionalna. NEAT i NEATO studije (visoke doze EPO za neuroprotekciju u neonatalnoj encefalopatiji) pokazale su sigurnost, učinkovitost i poboljšanje kratkoročnih ishoda (abnormalnosti na MR-u, neurološki ishod u dobi jedne i dvije godine) (45, 46).

Ksenon je inertni plemeniti plin koji je do sada našao primjenu u medicini kao anestetik; blokira NMDA receptore. Istim mehanizmom umanjuje glutamatu ekscitotoksičnost. Značajni rezultati u pretkliničkim studijama (75%-tno histološko poboljšanje i funkcionalni ishod) bili su dovoljni za početak kliničkih istraživanja (47). Manja studija izvedivosti TH i inhaliranog ksenona pokazala je ostvarivost i sigurnost, a 7 od 11 preživjelih ispitanika imalo je IQ >70 (48). Rezultati multicentrične TOBY-Xe studije nisu pak toliko ohrabrujući. Rani indikatori na MR-u i neurološki ishod nisu se bitnije razlikovali (49). Treba istaknuti da su se studije metodološki razlikovale (46). Potrebna su daljnja istraživanja da bi se ustanovilo u kojih ispitanika (klinička slika, evolucija HIE), u kojem trenutku započeti i koliko dugo isporučivati inhalirani ksenon.

TERAPIJSKA HIPOTERMIJA -
UNAPRJEĐENJE REZULTATA STVARANJEM
NACIONALNE MREŽE I REGISTRA

Translacija novih oblika liječenja temeljenih na dokazima učinkovitosti u praksi je iscrpljujuća. Za zemlje poput Hrvatske, koje nisu sudjelovale u kliničkim istraživanjima, ključno je uspostaviti nacionalnu mrežu i "cooling" registar, kako bi imale procjenu u učinkovitost i temelj za promjene kliničke prakse (50). Svrha bi im bila davanje jasnih smjernica za kliničare, osiguravanje standardiziranog postupka, provjeru primjene i provođenja TH, kontrolu nuspojava i najvažnije - praćenje ishoda.

Prije svega, potrebno je na nacionalnoj razini, unutar stručnog društva razviti konsenzus o praktičnim smjernicama (konzistentnim s međunarodnim) za implementaciju TH kompatibilan s domaćom perinatalnom organizacijom. Samo deklarativno usvajanje smjernica nije dovoljno, to je tek početak. Potrebno je uspostaviti sustav koordinacije svih rodilišta kako bi se svakom novorođenčetu s umjerenom i teškom HIE osiguralo pothlađivanje na terapijsku temperaturu unutar 6 sati od poroda. Odmah nakon reanimacije bi trebalo započeti barem pasivno pothlađivanje. Svi timovi koji upućuju novorođenčad morali bi biti educirani u reanimaciji (koristeći najrecentnije preporuke) i prepoznavanju rane encefalopatije. U tu svrhu korisno je služiti se standardiziranim preglednikom. Kriteriji uključivanja i isključivanja, kao i postupci za pasivno i aktivno pothlađivanje moraju biti jednoznačni i jasni svima

Potrebno je redovno ažurirati promjene kriterija proizašle iz najrecentnijih studija. Nužno je imenovati regionalne referentne "cooling" centre (JILN 3. razine) i razviti koordinirani sustav lokalnog (regionalnog) transporta. Optimalno rješenje su "cooling" transportni timovi, koji idu u matično rodilište, preuzimaju stabilizaciju i provode aktivno pothlađivanje tijekom transporta. Oni tako postaju pivotalni u organizaciji regionalne mreže jer su spona komunikacije između rodilišta i prihvatnog centra, osiguravaju minimalne oscilacije temperature pothlađenog djeteta, a služe i kao tumač

te informacija roditeljima o programu TH i onome što slijedi. "Cooling" centar mora raspolagati logistikom (uključujući educirani kadar) za potpuno intenzivno liječenje teško bolesne novorođenčadi. Obavezno je imati razvijen protokol za provedbu TH. To uključuje i standardizirani protokol za EEG/aEEG, dostupnost neurofiziologa te jedinice za magnetsku rezonancu s protokolima za oslikavanje. Kombinirano, neurološki pregled zajedno s aEEG-om daje puno višu prediktivnu vrijednost nego svaka metoda za sebe (51). Centralizacija "cooling" centara je uobičajena u Europi (1 centar na 20 000-40 000 poroda). Za očekivati je bolje uspjehe centra koji skrbi za čim veći broj asfiktične novorođenčadi ("high volume center"). Posjedovanje opreme ne garantira uspjehe, dapače, entuzijazam pojedina koji će skrbiti za nekoliko slučajeva godišnje može se pokazati hazardnim. Centralizacija i jedinstveni transportni timovi su najracionalnije rješenje.

Nadalje, potrebno je osigurati uniformno neurološko praćenje liječene novorođenčadi preferencijalno jednim (istim) neurološkim preglednikom radi mogućnosti unutar i internacionalne komparacije. Nacionalne registre TH uspostavilo je nekoliko zemalja u Europi: Ujedinjeno Kraljevstvo, Nizozemska, Švicarska i Francuska. Svi podatci, antenatalni, intrapartalni i postnatalni unosili bi se u jedinstveni Registar. Ako se ne započne TH, a novorođenče zadovoljava kriterije, to je potrebno obrazložiti i unijeti u Registar. Vrijedi i obrnuto - razlozi započinjanja TH u slučajevima kad kriteriji nisu zadovoljeni, a kliničari smatraju da je opravdana.

Registar TH treba biti jedinstven i prikupljati konkretizirane uniformirane podatke o svakom pacijentu (poput trajanja reanimacije, biokemijskog profila, vremena indukcije, dubine i trajanja hipotermije, nuspojava, incidencije konvulzija, ranog i kasnog ishoda itd.). Riječ je o epidemiološkom registru gdje se mogu pratiti odnosi izloženosti i ishoda. Rezultati novih neuroprotektivnih mjera također bi bili dostupni u Registru. Manjkavosti, odnosno, neunošenje podataka bi iskrivilo podatke koji ne bi bili reprezentativni za danu populaciju. Zbog toga bi bilo poželjno u svakoj re-

gionalnoj mreži imenovati osobu koja će se pobrinuti za što potpunije unošenje podataka, njihovu analizu, znanstveni i stručni doprinos.

ZAKLJUČAK

Terapijska hipotermija je još uvijek relativno nov način liječenja. Ako se neracionalno koristi nosi i rizik suboptimalnog ishoda te zahtjeva stručnost, uvježbanost, opremljenost i visok stupanj svijesti svih uključenih o važnosti adekvatnog inicijalnog zbrinjavanja asfiktičnog novorođenčeta. Brojna pitanja ostaju otvorena, prvenstveno oko selekcije novorođenčadi koja bi imala koristi od intervencije. Cilj današnjih istraživanja je augmentirati učinak hipotermije, što će se postići preciznijim definiranjem vremenskog slijeda posthipoksičnog biokemijskog lanca. Neuroprotekcija će podrazumijevati svojevrsnu kombinaciju TH i ne nužno svih dokazano učinkovitih već ovisno o pretpostavljenom glavnom patogenetskom putu, ciljanih farmakoloških agensa u preciziranom vremenskom posthipoksičnom intervalu. Brojne studije ohrabruju i svjedočimo uvođenju novih oblika liječenja u kliničku praksu već nakon preliminarnih studija sigurnosti i provedivosti. Razvijanje nacionalne mreže TH je obavezno, treba mu pristupiti organizirano s glavnim ciljevima da svako ugroženo novorođenče, bez obzira na mjesto rođenja ima šansu biti liječeno, da se stvore preduvjeti za jedinstveno standardizirano razvojno praćenje ove djece te uoče razlike u ishodu prilagođavanjem postojećih protokola ili uvođenjem novih oblika liječenja. Jedino tako možemo znati gdje mi stojimo s neuroprotekcijom za HIE u novorođenčadi.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili ak-

tivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

- Lee AC, Kozuki N, Blencowe H et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res* 2013; 74 (1): 50-72.
- Levene MI, Sands C, Grindulis H, Moore JR. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet*. 1986; 1 (8472): 67-9.
- Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev*. 2010; 86 (6): 329-38.
- Pierrat V, Haouari N, Liska A, Thomas D, Subtil D, Truffert P; Groupe d'Etudes en Epidémiologie Périnatale. Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy: population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005; 90 (3): 257-61.
- Lawn JE, Cousens S, Zupan J; Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 2005; 365: 891-900.
- Wang H, Liddell CA, Coates MM, Mooney MD, Levitz CE, Schumacher AE et al: Global, regional, and national levels of neonatal, infant, and under-5 mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 957-79.
- Perlman JM. Intrapartum hypoxic-ischemic cerebral injury and subsequent cerebral palsy: medicolegal issues. *Pediatrics* 1997; 99: 851-9.
- Gunn AJ, Gunn TR. Changes in risk factors for hypoxic-ischaemic seizures in term infants. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1997; 37: 36-9.
- Ellenberg JH, Nelson KB. Cluster of perinatal events identifying infants at high risk for death or disability. *J Pediatr* 1988; 113 (3): 546-52.
- Azzopardi D, Strohm B, Linsell L et al. Implementation and conduct of therapeutic hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy in the UK analysis of national data. *PLoS One* 2012; 7: 38504.
- Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005; 365 (9460): 663-70.
- Shankaran S, Laptook AR, 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 (15): 1574-84.
- Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD et al. TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med*. 2009; 361 (14): 1349-58. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010; 362 (11): 1056.
- Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ*. 2010; 340: 363.
- Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010; 15 (5): 238-46.
- Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012; 166 (6): 558-66.
- Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: 3311.
- Shankaran S, Pappas A, McDonald SA et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med*. 2012; 366 (22): 2085-92.
- Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med*. 2014; 371 (2): 140-9.
- Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 1: 3311.
- Lee ACC, Kozuki N, Blencowe H, Vos T, Bahalim A, Darmstadt GL et al. Intrapartum related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res*. 2013; 74 (1): 50-72.
- Horn A, Thompson C, Woods D et al. Induced hypothermia for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy using a servo-controlled fan: an exploratory pilot study. *Pediatrics* 2009; 123: 1090-8.
- Robertson NJ, Nakakeeto M, Hagmann C et al. Therapeutic hypothermia for birth asphyxia in low-resource settings: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 801-3. 2013; 74 (1): 50-72.
- Lončarević D, Čolić A, Juretić E, Gverić-Ahmetašević S, Filipović-Grčić B. Terapijska hipotermija u asfikične novorođenčadi. *Paediatr Croat*. 2012; 56 (2): 56-62.
- Lončarević D, Čolić A, Juretić E, Gverić-Ahmetašević S, Filipović-Grčić B. Terapijska hipotermija: standard liječenja novorođenčadi s hipoksično-ishemičnom encefalopatijom. *Gynaecol Perinatol*. 2015; 24 (2): 65-72.
- Tagin M, Zhu C, Gunn AJ. Beneficence and Nonmaleficence in Treating Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Dev Neurosci*. 2015; 37 (4-5): 305-10.
- Wyatt JS. Ethics and hypothermia treatment. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010; 15 (5): 299-304.
- Donn SM, Chiswick ML, Fanaroff JM. Medico-legal implications of hypoxic-ischemic birth injury. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014; 19 (5): 317-21.
- UK Resuscitation Council. Newborn life support. London: UKRC; 2010.
- British Association of Perinatal Medicine. Position statement on therapeutic cooling for neonatal encephalopathy. London: BAPM; 2010.
- Thoresen M. Who should we cool after perinatal asphyxia? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015; 20 (2): 66-71.
- Orbach SA, Bonifacio SL, Kuzniewicz MW, Glass HC. Lower incidence of seizure among neonates treated with therapeutic hypothermia. *J Child Neurol* 2014; 29: 1502-7.
- Thoresen M, Hellstrom-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics* 2010; 126: 131-9.
- Abbot R, Laptook MD, Seetha Shankaran, MD, Jon E. Tyson et al. Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *JAMA*. 2017; 318 (16): 1550-60.
- Seetha Shankaran, MD, Abbot R, Laptook MD, Athina Pappas et al. Effect of Depth and Duration of Cooling on Deaths in the NICU Among Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014; 312 (24): 2629-39.
- Davidson JO, Wassink G, van den Heuvel LG, Bennet L, Gunn AJ. Therapeutic Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy - Where to from Here? *Front Neurol*. 2015; 6: 198.
- McAdams RM, Juul SE. Neonatal Encephalopathy: Update on Therapeutic Hypothermia and Other Novel Therapeutics. *Clin Perinatol*. 2016; 43 (3): 485-500.
- Galinsky R, Bennet L, Groenendaal F et al. Magnesium is not consistently neuroprotective for perinatal hypoxia-ischemia in term-equivalent models in preclinical studies: a systematic review. *Dev Neurosci* 2014; 36: 73-82.

39. Levene M, Blennow M, Whitelaw A, Hankø E, Fellman V, Hartley R. Acute effects of two different doses of magnesium sulphate in infants with birth asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 73: 174-7.
40. Greenberg MB, Penn AA, Whitaker KR, Kogut EA, El-Sayed YY, Caughey AB et al. Effect of magnesium sulfate exposure on term neonates. *J Perinatol* 2013; 33: 188-93.
41. Sarkar S, Barks JD, Bapuraj JR, Bhagat I, Dechert RE, Schumacher RE et al. Does phenobarbital improve the effectiveness of therapeutic hypothermia in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy? *J Perinatol* 2012; 32: 15-20.
42. Min K, Song J, Kang JY, Ko J, Ryu JS, Kang MS et al. Umbilical cord blood therapy potentiated with erythropoietin for children with cerebral palsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Stem Cells* 2013; 31: 581-91.
43. Bennet L, Tan S, Van den Heuvel L, Derrick M, Groenendaal F, van Bel F et al. Cell therapy for neonatal hypoxia-ischemia and cerebral palsy. *Ann Neurol* 2012; 71: 589-600.
44. Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, Rowisha M, Awany M, El-Gohary T et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol*. 2015; 35 (3): 186-91.
45. Wu YW, Bauer LA, Ballard RA, Ferriero DM, Glidden DV, Mayock DE et al. Erythropoietin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: safety and pharmacokinetics. *Pediatrics*. 2012; 130 (4): 683-91.
46. Rogers EE, Bonifacio SL, Glass HC, Juul SE, Chang T, Mayock D et al. Erythropoietin and Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatr Neurol*. 2014; 51 (5): 657-62.
47. Chakkarapani E, Dingley J, Liu X, Hoque N, Aquilina K, Porter H et al. Xenon enhances hypothermic neuroprotection in asphyxiated newborn pigs. *Ann Neurol* 2010; 68: 330-41.
48. Dingley J, Tooley J, Liu X, Scull-Brown E, Elstad M, Chakkarapani E, Sabir H, Thorsen M. Xenon ventilation during therapeutic hypothermia in neonatal encephalopathy: a feasibility study. *Pediatrics*. 2014; 133 (5): 809-18.
49. Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, Cady E, Charles-Edwards G, Deierl A et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015.
50. Saliba E, Fakhri N, Debillon T. Establishing a hypothermia service for infants with suspected hypoxic-ischemic encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015; 20 (2): 80-6.
51. Shalak LF, Lupton AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics*. 2003; 111 (2): 351-7.

Summary

WHERE DO WE STAND WITH NEUROPROTECTION FOR HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY IN NEWBORNS TODAY?

Damir Lončarević, Nada Sindičić-Dessardo, Ana Čolić, Emilija Juretić, Boris Filipović-Grčić

Preventing hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) and related brain damage remains a monumental problem. There is no way to predict which infant will be affected and in that particular case introduce prenatal pharmacological intervention. Therapeutic hypothermia (TH) is the only widely accepted neuroprotective method so far, but is incompletely effective. Countless treated infants still die or survive with severe disability. Clinical studies conducted left many ethical dilemmas. For instance, would implementation of TH in developing countries with major burden of HIE and limited resources be safe and equally effective? How to identify newborns at risk that would have benefit from this treatment more precisely, and exclude those that would end up with normal neurological outcome without intervention? When and in which infant to withdraw further intensive care? Studies underway are trying to elucidate whom, for how long and using what method to cool. HIE is a multifactorial process and only by delineating precise biochemical pathways leading to neuronal damage would ensure timely mannered intervention with additive neuroprotection. Such a scenario is less likely and explains why current studies on combined neuroprotection are advancing slowly. Every country which faces TH as a novel therapeutic strategy should develop national cooling network, including transport teams and a register of cooled infants. This is the optimal way to compare effects of changes made to entry criteria or treatment protocol, whether by chance or intentionally. There are few promising neuroprotective agents besides TH. Introducing them into clinical practice should be done with extreme caution and mandatory structured, uniformed follow-up.

Descriptors: NEWBORN, HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY, NEUROPROTECTION, THERAPEUTIC HYPOTHERMIA

Primljeno/Received: 2. 2. 2018.

Prihvaćeno/Accepted: 21. 3. 2018.