

הנחייה קלינית האיגוד הישראלי לניאונטולוגיה

וועדת ההנחייה הקלינית

פרופ' יעקב קוינט – יו"ר

ד"ר קיילה מרכס – חברה

ד"ר לאה ליבוביץ – חברה

נושא : טיפול ביילודים שסובלים מאנצפלופתיה היפוקסית איסכמית באמצעות היפותרמיה בינונית

מטרה

קביעת נוהל אחיד ומוסכם לטיפול בהיפותרמיה בינונית ביילודים שנולדו בשבוע 36 ומעלה ואשר אובחנו כסובלים מאנצפלופתיה היפוקסית איסכמית לאחר תשניק סב-לידתי, ביחידות לטיפול נמרץ/מיוחד יילודים במדינת ישראל.

הגדרת הטיפול

הורדת טמפרטורת הגוף, הנמדדת ברקטום של היילוד, ל- 34-33 מעלות למשך 72 שעות רצופות

מבוא

תשניק סב לידתי גורם למוות ופגיעה נוירולוגית ביילודים רבים ברחבי העולם. עד עתה לא היה טיפול ייעודי ביילודים אלה ששיפר באופן משמעותי את הישרדותם ואת סיכויי פגיעתם הנוירולוגית (1). הטיפול היה תומך בעיקרו, נועד לשמור על מדדי חיים יציבים (חום, לחץ דם, דופק, נשימות וחמצון תקינים), ועל ערכי סוכר ואלקטרוליטים תקינים, למנוע היפוקפניה והיפותרמיה, ולטפל בפרכוסים.

מחקרים בעשור האחרון הוכיחו שהנזק האמור ליילודים אלו עלול להחמיר או להיות בלתי הפיך וטיפול בהיפותרמיה עשוי להציל חיים ולצמצם את הנזק הנוירולוגי אם ניתן תוך מספר שעות לאחר הלידה (2).

אין הטיפול ניתן במקום הטיפולים התומכים המקובלים והוא נועד להוסיף עליהם. הטיפול יכול להינתן ליילודים מונשמים או ליילודים הנושמים הכוחות עצמם.

הערה: במחלקה בה נולד יילוד העומד בקריטריונים לטיפול בהיפותרמיה, ואין ביכולתה מסיבה כלשהי לבצע הטיפול ע"פ נייר זה, מומלץ לקרר את היילוד ע"י הפשטתו. יש לעשות מאמץ להעביר את היילוד, ללא חימום, באמצעות ליווי רפואי והמשך מתן טיפול כנדרש, למחלקה בה ניתן לתת טיפול בהיפותרמיה ע"פ נייר זה. במידה והדבר לא מתאפשר, יש להמשיך בקירור פסיבי, ולשאוף להגיע לטמפרטורת גוף של בין 33 ל- 34 מעלות צלזיוס.

הנחייה קלינית זו עוסקת ב :

1. קריטריונים לאבחון אנצפלופתיה בינונית וקשה לאחר תשניק סב לידתי, המתאימים לטיפול בהיפותרמיה בינונית (להלן: "הטיפול").
2. עקרונות הטיפול
3. תופעות לוואי והטיפול בהן
4. הנחיות למעקב בעת מתן הטיפול
5. הנחיות לחימום
6. הנחיות למעקב לאחר סיום הטיפול
7. הנחיות למעקב לאחר שחרור היילוד מבית החולים.

1. קריטריונים לאבחון אנצפלופתיה בינונית וקשה לצורך התחלת טיפול בהיפותרמיה ביילודים שנולדו לאחר 36 שבועות היריון.

תנאים מוקדמים (נדרש תנאי אחד לפחות)

1. ציון אפגר של 5 או נמוך ממנו, בגיל 10 דקות
2. החיאה שנמשכה מעל 10 דקות וכללה לפחות הנשמה במפוח ומסיכה, או הנשמה לאחר אינטובציה.
3. חמצת מטבולית בערך PH נמוך מ – 7.0 אשר נמדד בדם טבורי (עורקי או ורידי) או בדמו של היילוד (דם עורקי, וורידי או קפילרי) עד לגיל שעה.
4. חסר בסיס של 16 מא"ק לליטר או יותר בדם טבורי או בדם מהתינוק עד גיל שעה.

בהתקיים אחד התנאים המוקדמים לעיל, נדרש קיומם של התנאים הבאים:

א. שינוי במצב ההכרה (לטרגיות, סטופור או חוסר הכרה)

ב. התקיימות תנאי אחד לפחות מהתנאים הבאים:

1. היפוטוניה
2. פגיעה בהחזרים, כולל פגיעה באישונים ובתנועות העיניים
3. חוזר מציצה חלש או שלא ניתן להפקה
4. פרכוסים קליניים

ג. טרם חלפו 12 שעות מהלידה (יש לשאוף להתחלת טיפול תוך 6 שעות).

מומלץ להיעזר ב - CFM ככלי עזר נוסף לצורך אבחון פרכוסים ואנצפלופתיה במחלקות בהן קיים המכשיר אך אין הוא מהווה תנאי להתחלה או הימנעות מטיפול.

מדדים נהוגים לאבחון אנצפלופתיה באמצעות CFM :

ניטור פעילות מוחית עם CFM) Amplitude integrated EEG (למשך 30 דקות לפחות עם עדות לאנצפלופתיה ע"פ אחד מהסימנים הבאים:

- א. פעילות רקע תקינה אך עם עדות לפעילות פרכוסית
- ב. סימני דיכוי הפעילות החשמלית המוחית:
 - a. רישום לא רציף המתקיים באופן רציף מעל 6 שעות
 - b. תבנית של דיכוי התפרצות (Burst suppression)
 - c. מתח נמוך או איזואלקטרי
- ג. פעילות פירכוסית מתמשכת (סטטוס אפילפטיקוס)

מצבים בהם יש לשקול אם לתת טיפול

1. במצבים של HIE דרגה 3 והחלטה משותפת של **הצוות המטפל וההורים** שיש להמשיך בטיפול תומך בלבד (כיוון שהמשך טיפול נמרץ לא יכול להועיל), מקובל לחמם את התינוק לחום גוף תקין.
2. קיום מומים קשים הגורמים לפגיעה מוחית קשה כמו טריזומיה 13,18, מומי מוח קשים כמו הולופרוזנצפליה, מיקרו-פוליגיריה, פכיגיריה, הידרוצפלוס קשה, אנאנצפליה וכיו"ב.
3. צורך בניתוח שאינו סובל דיחוי של 72 שעות.

2. עקרונות הטיפול

1. הטיפול יינתן ביחידות לטיפול נמרץ/מיוחד ביילודים
2. הטיפול יכול להינתן באמצעים טכנולוגיים שונים שאושרו ע"י גופים מוכרים כמו ה – FDA או הרשות האירופאית המקבילה והחברות המייבאות קיבלו את האישור לשימוש במכשיר להתוויה זו ממשרד הבריאות.
3. הטיפול יכול להיעשות באמצעות קירור כל הגוף או קירור הראש אך בתנאי שבכל מקרה טמפרטורת הגוף הנמדדת רקטלית תהיה 33-34 מעלות צלזיוס.
4. אין צורך בקירור הדרגתי. יש להשיג טמפרטורה הנמדדת רקטלית של 33-34 מעלות במהירות האפשרית (תהליך הקירור נמשך בד"כ מספר דקות עד שעה בהתאם לטמפרטורת הגוף שהייתה לפני התחלת הקירור).
5. יש להקפיד על שינויי תנוחה על מנת למנוע התפתחות פצעי לחץ הנובעים מבצקת תת עורית עקב פרפוזיה ירודה.

התופעות הבאות ושכיחותן דווחו בתינוקות המטופלים בהיפותרמיה ונגרמות ע"י המחלה עצמה או ע"י ההיפותרמיה (מקור הנתונים: Von Encephalopathy Registry 2006-2008, 67 מרכזים בארה"ב, 495 תינוקות שטופלו):

- 1) אריתמיות שונות בעיקר סינוס ברדיקרדיה – 24% מהמקרים
- 2) פרכוסים בעת החימום מהיפוטרמיה – 10%
- 3) בצקת של הקרקפת (בעיקר בקירור ראש) – 34%
- 4) חתכים בעור – 5%
- 5) סקלרמה – 1%
- 6) טרומבוזיס – 1%
- 7) תת לחץ דם – 33%
- 8) טרומבוציטופניה – 33%

3. תופעות לוואי

3.1 תופעות לוואי הדורשות התערבות או מעקב אך אינן מחייבות הפסקת הטיפול:

- (1) תת לחץ דם
- (2) טרומבוציטופניה
- (3) הפרעות בתפקודי קרישה
- (4) בצקת תת עורית ופצעי לחץ
- (5) היפוקלמיה - מומלץ לשמור את ערכי האשלגן בתחום הנמוך של הנורמה לקראת עלייה צפויה של האשלגן בעת החימום. עלייה מתונה זו בעת החימום לא דורשת בד"כ טיפול.
- (6) במקרים של רעד מומלץ לתת הרגעה עם מורפין או פנטניל.

3.2 תופעות לוואי המחייבות הפסקה מיידית של הטיפול:

על אף שלא תוארו בספרות תופעות המחייבות להפסיק את הטיפול בקירור, כאשר הרופא המטפל מתרשם שמצב התינוק מידרדר תוך הטיפול, מבלי שקיים לכך הסבר סביר אחר, עליו לשקול את הפסקת הטיפול וחימום הדרגתי. לציין שבמבוגרים דווח על דמם גסטרואינטסטינאלי המחייב הפסקת טיפול.

4. הנחיות למעקב בעת מתן הטיפול

טבלה 1 : מעקב נוירולוגי של תינוק עם HIE שמתופל בהיפותרמיה בינונית
מבוסס על THOMPSON SCORE בשימוש ב: TOBY STUDY (Thompson CM et al Acta Paediatr 1997; 86: 757-61)

49-72 hr	25-48 hr	0-24 hr	
			טונוס תקין 0=(N) מוגבר 1=(Hyper) ירוד 2=(Hypo) רפוי 3=(Flaccid)
			מצב הכרה תקין 0=(N) עירנות יתר 1=(Hyperalert) לטארגי 2= מחוסר הכרה 3=(Coma)
			פרכוסים ללא 0=(N) פחות מ-3 ביום 1= יותר מ-3 ביום 2=
			תנוחה תקין 0=(N) 1 = cycling, fisting 2 = strong distal flexion 3 = decerebrate
			Moro תקין 0=(N) חלקי 1= חסר 2=
			Grasp תקין 0=(N) חלש 1= חסר 2=
			Suck תקין 0=(N) חלש 1= חסר או נושך 2=
			תבנית נשימה תקין 0=(N) היפרוונטילציה 1= אפניאות קצרות 2= מונשם עקב אפניאות 3=
			מתח מרפס תקין 0=(N) מלא ולא תפוח 1= תפוח 2=
			Daily Score

				תרופות שמקבל
--	--	--	--	--------------

טבלה 2: מעקב דמים ובדיקות עזר אחרות המומלצות בזמן טיפול בהיפוטרמיה.

מדיד	התחלת טיפול	כל שעה	כל טיפול	כל 12 שעות	פעם ביום	לפי אנדיקציה
בדיקות דם*	√				√	
US מוח					√ או פחות	
ECG						√
לבדוק לפצעי לחץ			√			√
גזים בדם	√			√		√
איסוף שתן		√				
רישום חום CORE (רקטלי)	√	√				
רישום חום SURFACE (עור)	√	√				
לחץ דם (diast/syst/mean)	√	√				
קצב לב	√	√				
בירור ספסיס						√

* = T, PTT/PT, INR, Fibrinogen, ALT, Gluc, Creat, K, Na

6. הנחיות לחימום

- (1) יש לחמם באופן הדרגתי, בקצב של 0.4°C עד 0.5 בשעה.
- (2) אם קיים מכשיר זמין, מומלץ לנטר את הפעילות המוחית (EEG/aEEG) באופן רציף בזמן החימום ו-4ש' לאחר מכן על מנת לאפשר זיהוי מוקדם של פרכוסים.
- (3) אם מופיעים פרכוסים (מאובחנים קלינית או באמצעות ה- CFM) ניתן להפסיק את תהליך החימום, לטפל בפרכוסים ולהמשיך בחימום לאחר שחלפו הפרכוסים.
- (4) יש לבצע מעקב אחר לחץ הדם לזיהוי מוקדם של לחץ הדם, עקב הרחבת כלי דם פריפריים. טיפול יינתן ע"פ שיקול קליני.

7. הנחיות למעקב לאחר סיום הטיפול

- (1) המשך ניטור של חום הגוף במדידה רקטלית במשך 24 שעות לאחר החימום על מנת לוודא שמירה על חום גוף של $36-36.5$ ולהימנע מעלייה של חום הגוף.
- (2) המשך ניטור מוחי באמצעות CFM, אם קיים מכשיר זמין, או מעקב קליני אחר הופעת פרכוסים (אם אין מכשיר זמין) למשך 24 שעות לאחר החימום.
- (3) ביצוע MRI מוח בגיל 7-14 יום באם קיים מכשיר זמין בבית החולים. באם לא קיים מכשיר ניתן להסתפק בבדיקת אולטראסאונד מוח.
- (4) ביצוע הערכה נוירו-התפתחותית/נוירולוגית לפני שחרור.

8. הנחיות למעקב לאחר השחרור מבית החולים

במכתב השחרור יש להמליץ על:

- (1) מעקב במכון התפתחות הילד לפחות מגיל חודשיים.
- (2) מעקב נוירולוג ילדים החל מגיל חודש
- (3) מעקב מרפאת עיניים (כדי לשלול: Cortical Blindness)
- (4) מעקב מכון שמיעה לבדיקת BERA
- (5) מעקב נפרולוג ילדים אם היו סימנים של ACUTE TUBULAR NECROSIS (עליה בקריאטינין, דם סמוי בשתן ואוליגוריה לאחר הלידה).
- (6) הערכה נוירו-התפתחותית במשך השנים הראשונות לחיים לפחות עד כניסה לבית הספר

נספח : סקירת ספרות

החל משנת 2002 פורסמו 10 עבודות מבוקרות (Randomized Control Trials - RCT) (3—12) שבדקו את יעילות ובטיחות הטיפול בהיפותרמיה בהשוואה לטיפול שמרני, חלקן באמצעות קירור הגוף כולו וחלקן באמצעות קירור סלקטיבי של הראש. ארבע עבודות (6-3) בדקו תוצאים קצרי טווח של הטיפול ושש עבודות (12-7) בדקו תוצאים ארוכי טווח שבין 12 ל – 24 חודשים. בחודש פברואר 2010 התפרסמה ב – BMJ עבודה שהתבססה על 10 עבודות אלה. שלוש עבודות (767 תינוקות) שעמדו בקריטריונים למעקב ארוך טווח (18 חודשים ומעלה) שימשו את מחברי המאמר לצורך ביצוע meta-analysis של תמותה ופגיעה נירולוגית קשה בגיל 18 חודשים ומעלה. כל עשר העבודות שימשו את מחברי המאמר ל – meta-analysis – שבדקה תמותה בלבד. מחברי המחקר (Edwards et al BMJ 2010;340:c363) הסיקו שהיפותרמיה בינונית בתינוקות שנולדו עם אנצפלופתיה היפוקסית איסכמית מורידה באופן עקבי ומשמעותי את אחוז התמותה ואת אחוז התינוקות עם פגיעה נירולוגית קשה בהשוואה לתינוקות דומים שטופלו שמרנית. בנוסף חשוב לזכור שהיפותרמיה אצל תינוקות אלו יכולה להעלות תמותה ושיתוק מוחין ויש להימנע ממנה בכל מחיר.

תינוקות הסובלים מ- HIE נמצאים בסיכון לסבול מנזק היפוקסי-איסכמי במערכות שונות בגוף כגון כליות, מח עצם, לב ומערכת הנשימה, מערכת העיכול כפי שמפורט למטה. במחקרים רבים **לא נמצאו הבדלים בשכיחות** של הפגיעות הבאות בהשוואה שנעשתה בין תינוקות אספיקטיים שקוררו לתינוקות אספיקטיים שקיבלו טיפול תומך רגיל.

- (1) אוליגוריה עקב אי ספיקה כליתית
- (2) ספסיס מאוחר (late sepsis)
- (3) הפרעות מטבוליות כגון: היפוקלמיה, היפוגליקמיה או חמצת מטבולית
- (4) אירועים הקשורים לקרישות יתר
- (5) הפרעות קצב לבביות פרט לברדיקרדיה
- (6) חמצת מטבולית
- (7) יתר לחץ דם ריאתי
- (8) פירכוסים

References

1. Lawn J et al. No cry at birth: global estimates of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths. *Bull World Health Organ* 2005;83:409-172.
2. Gunn AJ et al. The 'pharmacology' of neuronal rescue with cerebral hypothermia. *Early Hum Dev* 1998;53:19-35
3. Eicher DJ et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol* 2005;32:11-7.
4. Gluckman PD et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005;365:663-70.

5. Shankaran S et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;353:1574-84.
6. Azzopardi DV et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;361:1349-58.
7. Jacobs SE et al: the Australian cooling trial for hypoxic-ischemic encephalopathy—in hospital outcomes. Proceedings of the Hot Topics in Neonatology Conference, Washington, DC, Dec 7-9 2008.
8. Simbruner G et al. European nEURO.network trial. Proceedings of the Hot Topics in Neonatology Conference, Washington, DC, Dec 7-9 2008.
9. Robertson NJ et al. Therapeutic hypothermia for birth asphyxia in low-resource settings: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:801-3
10. Lin ZL et al. Mild hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: an experience from a single neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2006;26:180-4
11. Akisu M et al. Selective head cooling with hypothermia suppresses the generation of platelet-activating factor in cerebrospinal fluid of newborn infants with perinatal asphyxia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003;69:45-50
12. Shankaran S et al. Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: animal observations as a basis for a randomized, controlled pilot study in term infants. *Pediatrics* 2002;110:377-85
13. Roka A et al. Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for HIE. *Pediatrics* 2008;121:e844-9.
14. Thompson CM et al. The value of a scoring system for HIE in predicting neurodevelopmental outcome. 1997;86:757-61.

