

Hemodinamikai instabilitás asphyxiás újszülöttekben: előfordulás, pathomechanizmus, kezelési lehetőségek

Doktori tézisek

Dr. Kovács Kata

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Jermendy Ágnes PhD, egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók:

Dr. Görbe Éva PhD, habilitált egyetemi docens

Dr. Kis Éva PhD, szakorvos

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Paulin Ferenc, az MTA doktora, professor emeritus

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Harmath Ágnes, PhD, egyetemi adjunktus

Dr. Dénes Mónika, PhD, szakorvos

Budapest
2019

Bevezetés

A perinatalis asphyxia és a következményesen kialakuló hypoxiás-ischaemiás encephalopathia (HIE) előfordulása 1,5/1000 élveszülés. A súlyos állapot világszerte évente 0,7 millió újszülött halálának okozója. A középsúlyos-súlyos HIE esetek közül az újszülöttek 10%-a meghal, a túlélők között 10%-ban cerebrális paresis tünetei alakulnak ki és a gyermekek további 40%-a különböző súlyosságú pszichomotoros és mentális fogyatékoságban szenved. A HIE leghatékonyabb és világszerte elfogadott terápiája az enyhe, 33-34°C-os teljestest-hypothermia, amelyet a középsúlyos-súlyos HIE diagnosztikus kritériumainak fennállása esetén, a megszületést követően 6 órán belül elkezdve 72 órán keresztül tartanak fent, rutinszerűen a 36. gesztációs hetet betöltött vagy annál idősebb újszülötteknél. Három nagy nemzetközi vizsgálat (Total Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy (TOBY), CoolCap, National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)) metaanalízise bizonyította, hogy a hypothermia szignifikánsan növeli az egészségkárosodás nélkül túlélő gyermekek számát. A terápiás hypothermia alkalmazásának köszönhetően 8 HIE-ban szenvedő, lehűtött újszülött közül 1 esetben elmondható, hogy a kimenetel javul (number needed to treat, NNT=8). Oki terápiára alkalmas egyéb neuroprotektív ágensek kutatása napjainkban világszerte zajlik, amelyek egyedül vagy hypothermiával kombinálva mérsékelhetik az idegrendszeri károsodás mértékét, és növelhetik az egészségkárosodás nélkül túlélő gyermekek számát. Emellett az asphyxiát átélt kritikus állapotú újszülöttek szupportív terápiájának optimalizálása is a kutatások előterében áll. A hatékony idegrendszeri védelem elérése céljából kiemelten fontos a hypothermia ideje alatti keringésstabilitás fenntartása, a megfelelő agyi perfúzió biztosítására.

A hypoxiás inzultus a központi idegrendszer mellett több szervet és szervrendszert is érinthet, és a sokszervi károsodás tünetei gyakran

fordulnak elő az encephalopathia jelei mellett. Az ischaemiás myocardium és a terápiás hypothermia együttesen csökkent kamrafunkciót, alacsony perctérfogatot és alacsony szisztémás vérnyomást eredményezhet, amelynek háttérében komplex pathophysiologiai mechanizmusok állnak.

A relatív mellékvesekéreg-elégtelenség jelensége akkor alakul ki, ha a szervezetet ért inzultusok által kiváltott stresszreakciót elégtelen kortizolszekréción kísér ($<15 \mu\text{g/dl}$). Kritikus állapotú betegekben a refrakter hypotensio háttérében az alacsony kortizol szint gyakran előforduló etiológiai faktor, mely esetben a hydrocortison szupplementáció oki terápiának tekinthető. A hydrocortison vérnyomás emelő hatását számos betegpopulációban igazolták (koraszülöttek, csecsemők, gyermekek és felnőttek). Asphyxiás újszülöttekben ezidáig szisztematikusan nem vizsgálták a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség jelenségét, és a hydrocortison pótlás lehetőségére sem terveztek klinikai vizsgálatot, holott a hypotensio gyakori szövődmény ezen betegeknél.

PhD munkám során a hypothermiás kezelés alatti keringési instabilitás előfordulását, az alacsony vérnyomás kialakulásának háttérében álló relatív mellékvesekéreg-elégtelenséget és az alacsony vérnyomás kezelésére használt hydrocortison szupplementáció hatékonyságát vizsgáltam retrospektív és prospektív klinikai kutatásokban.

Célkitűzés

Doktori munkám célja az asphyxiás újszülöttek keringési instabilitásának vizsgálata, különös tekintettel a hypotensio hátterében előforduló relatív mellékvesekéreg-elégtelenség előfordulásának és terápiás lehetőségeinek tanulmányozására; a Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikájának Perinatális Intenzív Centrumában (PIC), hypothermiás kezelésben részesült betegek körében. Főbb kérdésfelvetéseim az alábbiak voltak:

A sokszervi károsodás és a hemodinamikai instabilitás előfordulásának vizsgálata

- a. Melyek a leggyakoribb kóroki tényezők az asphyxiás károsodás kialakulásában az általunk kezelt betegek körében?
- b. Mik a hypothermiás kezelés jellemzői az általunk vizsgált betegpopulációban?
- c. Milyen arányban fordul elő sokszervi károsodás és mely szervrendszerek érintettek leggyakrabban a hűtött, asphyxiás újszülöttekben?
- d. Milyen gyakori a hemodinamikai instabilitás előfordulása és milyen terápiás lehetőségek jönnek szóba asphyxiás újszülöttekben a hypothermia ideje alatt?

A relatív mellékvesekéreg-elégtelenség és a hydrocortison szupplementáció alkalmazásának retrospektív vizsgálata

- a. Hogyan alakulnak a szérum kortizolszintek az első élethéten és milyen gyakori a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség a vizsgált betegek körében?
- b. Van-e összefüggés a klinikai állapot súlyossága és az aktuális szérum kortizolszint között az alacsony vérnyomásban szenvedő asphyxiás újszülöttekben?
- c. Milyen gyakori a hydrocortison szupplementáció a klinikai gyakorlatban hypotensióás asphyxiás újszülöttek körében?

- d. A hydrocortison szupplementációban részesült betegek fejlődésneurológiai kimenetele különbözik-e a hydrocortison terápiában nem részesült újszülöttekétől?

Az alacsony dózisú hydrocortison szupplementáció hatékonyságának prospektív, kettősvak, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálata

- a. Hogyan változik a vérnyomás és a szívfrekvencia a hydrocortison terápiában részesült és a placebo-csoportokban? Különbözik-e az elsődleges kimeneteli pontként meghatározott minimum 5 Hgmm-es artériás középnyomás emelkedést elérő esetek száma a hydrocortison- és placebo-csoportok között 2 órával a vizsgálat indulását követően? Mely klinikai változók befolyásolják a vérnyomás és a szívfrekvencia alakulását a hypothermia ideje alatt?
- b. Különbözik-e a standardként alkalmazott dopamin-keringéstámogatás dózisa és időtartama a két csoportban?
- c. Eltérők-e a másodlagos kimenetelként meghatározott klinikai változók (cardiovascularis, respiratorikus, renalis, neurológiai és metabolikus paraméterek) és a rövidtávú kimeneteli mutatók a hydrocortison szupplementációban részesült betegekben és a kontroll csoportban?
- d. Hogyan alakulnak a szérumban a kortizolszintek a vizsgálat kezdő időpontjától a hűtés végéig a két vizsgálati csoportban?

Módszerek

Vizsgálatainkba a Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikájára utalt, az első életnapon a PIC osztályra felvett, perinatalis asphyxiát átélt, és a középsúlyos-súlyos HIE feltételeit teljesítő (TOBY tanulmányban meghatározott kritériumok szerint), 72 órás hypothermiás kezelésben részesülő újszülöttek kerültek bevonásra.

Asphyxia-regiszter

A vizsgálatok során az adatok strukturált tárolását és a statisztikai elemzéseket megkönnyítendő, egy új „Asphyxia-regisztert” fejlesztettünk (ISORT, Bioscreen Kft. bioinformatikai segítségével) amely a klinikai, képalkotó, laboratóriumi és utánkövetési adatokat egyszerűen kitölthető és kutatható, lekérdezhető formában rendszerezi.

Betegpopulációk

A sokszervi károsodás és a hemodinamikai instabilitás előfordulásának vizsgálata

2013. január 1. és 2015. december 31. között 97 beteg teljesítette a középsúlyos-súlyos HIE-ra vonatkozó diagnosztikus kritériumokat és részesült 72 órás hypothermiás kezelésben a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján. Az asphyxiás újszülöttek klinikai adatait egy saját fejlesztésű online regiszterben gyűjtöttük, majd retrospektíven elemeztük a születés körüli eseményeket, az esetleges újraélesztés részleteit, az induló vérgázadatokat, a hűtési kezelési részleteit, a klinikai paramétereket, a sokszervi károsodás előfordulását és a keringéstámogatás gyakoriságát.

A relatív mellékvesekéreg-elégtelenség és a hydrocortison szupplementáció alkalmazásának retrospektív vizsgálata

Az első, leíró jellegű tanulmány folytatásaként a 2007 és 2016 között született, hypothermiás kezelésben részesült 79 asphyxiás újszülött

szérum kortizolszintjét elemeztük retrospektíven. Az analízisben azon betegek vettek részt, akiknél az ellátó klinikus döntése alapján szérum kortizolszint vizsgálat történt keringési instabilitás és/vagy vazopresszor-rezisztens hypotensio miatt az első élethéten (0-168. életóra között). A vizsgált betegpopuláción belül 58 beteggel egy alcsoport analízist is végeztünk, amelynek során a 12-85. életóra között levett kortizolszinteket elemeztük, annak érdekében, hogy egy klinikai szempontból egységes (intenzív ellátást igénylő, hypothermiával kezelt) betegcsoportot vizsgálhassunk. Az első 12 életóra kizárása mellett azért döntöttünk, mert a születés miatt ekkor fiziológiásan magasabbak a szérum kortizolszintek, így az akkor történt vizsgálatok nem lennének összehasonlíthatóak a későbbi mérési adatokkal. A 85. életóra magyarázata pedig a hypothermiás kezelés vége, amit protokoll szerint az első 6 életórán belül kell megkezdeni, 72 órán keresztül fenntartani, majd a felmelegedés fázisa körülbelül 7 órán keresztül tart ($6+72+7=85$). Alcsoportos analízisünk betegeit a SNAP-II pontrendszer (Score for Neonatal Acute Physiology, második kiadás) alapján osztottuk enyhe és közép-súlyos-súlyos csoportokba, és ennek megfelelően hasonlítottuk össze statisztikailag a klinikai változókat. Elemeztük ezt követően a hűtés ideje alatti keringéstámogató gyógyszerek használatát és a hydrocortison szupplementáció gyakoriságát, valamint összehasonlítottuk a fejlődésneurológiai kimeneteli eredményeket a hydrocortison terápiában részesült és nem részesült betegek között. Retrospektív elemzéseinkből kizártuk a komplex fejlődési rendellenességgel vagy igazolt genetikai eltéréssel született újszülötteket. A neurológiai kimenetel megítélésére a 18–42 hónapos kor között történő fejlődésneurológiai vizsgálat, a Bayley-II teszt szolgált. Az adatfeldolgozásokat a 11790-2/2016/EKU ügyiratszámú etikai engedély alapján végeztük el.

Az alacsony dózisú hydrocortison szupplementáció hatékonyságának prospektív, kettősvak, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálata

A retrospektív adatok alapján terveztük prospektív vizsgálatunkat, amelybe 35 esetet vontunk be 2016. február és 2017. novembere között. Az etikai engedélyt a kutatás kivitelezéséhez az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága adta (5705-1/2016/EKU). A kutatási protokollt a nemzetközi klinikai vizsgálatokat regisztráló ClinicalTrials.gov honlapra is feltöltöttük az NCT02700828 azonosító számon.

A prospektív vizsgálat beválasztási kritériumai a következők voltak:

- Gesztációs kor ≥ 36 hét
- Teljestest-hypothermia kezelés
- Artériás középnyomás (MAP) < gesztációs hetek száma, volumenpótlást (10-20 ml/kg) követően
- Aláírt szülői beleegyező nyilatkozat

Kizárási kritériumok:

- Keringéstámogató kezelés az osztályra érkezéskor
- Hematokrit érték $\leq 35\%$
- Fejlődési rendellenesség, genetikai eltérés

Az esetszám-kalkulációt korábbi retrospektív adatokat feldolgozó pilot-tanulmányunk eredményeire alapoztuk, amelyben 20%-os MAP-emelkedést tapasztaltunk 0,5 mg/kg hydrocortison adását követően 2-6 órával, dopamin-terápia jelenlétében. Ez alapján határoztuk meg az elsődleges kimeneteli pontot, ami a minimum 5 Hgmm-es MAP-emelkedést jelentette 2 órával a „study gyógyszer” (hydrocortison vagy placebo) első beadását követően. A kalkuláció alapján 16-16 eset volt szükséges a hydrocortison- és placebo-csoportba, hogy 80%-os statisztikai erősséggel kimutatható legyen a hydrocortison vérnyomásemelő hatása, legalább $p=0,05$ szignifikancia mellett.

A hypotensio kezelése a hűtés ideje alatt

Az alacsony vérnyomást abban az esetben állapítottuk meg, ha az artériás középnyomás 30 percen keresztül alacsonyabb volt, mint a születéskor betöltött gesztációs hetek száma. Ezt követően az alábbi séma szerint folytatódott a „study betegek” alacsony vérnyomásának kezelése:

1. volumen bolus: 10 ml/kg izotóniás sóoldat 15 perc alatt, a klinikai előzményektől függően egy vagy két alkalommal a feltételezett hypovolaemia kezelésére

Amennyiben a hypotensio továbbra is fennállt:

2. szérum kortizolszint meghatározásra vérminta levétel
3. randomizáció és „study gyógyszer” előkészítés
4. dopamininfúzió indítása 6 µg/kg/min dózisban és ezzel egy időben 0,5 mg/kg hydrocortison vagy ennek megfelelő mennyiségű fiziológiás sóoldat beadása (napi 4 alkalommal ismételve ezt követően a hypothermia ideje alatt).

Amennyiben a hypotensio a „study gyógyszer” és a dopamin adása után 30 perccel még mindig fennállt, a gyermeket ellátó klinikus döntése alapján a dopamin dózisa emelhető volt a randomizációtól függetlenül, és a rutin klinikai ellátás tovább folytatódott. Egyéb keringéstámogató szert, például dobutamint, abban az esetben kaptak a vizsgálatban résztvevő betegek, ha a megfelelő vérnyomás a dopaminterápia emelésével sem volt elérhető és/vagy szívultrahang-vizsgálattal igazolódott a súlyosan károsodott balkamra-funkció.

A „study gyógyszert” a terápiás hypothermia végéig kapták az újszülöttek változatlan (0,5 mg/kg) dózisban, utoljára a felmelegedés ideje alatt.

Az alacsony vérnyomás észlelésének idejében, a randomizációkor szérum kortizolszint meghatározáshoz vérmintát vettünk le. A kortizol mérése electrochemiluminescens immunoassay (Elecsys, Cobas E411, Roche, Basel, Svájc) technikával történt a Semmelweis Egyetem Endokrinológiai genetikai laboratóriumában.

Ezen kívül a rutin klinikai vérvételi időpontok alkalmával (6., 24., 48. és 72. életórában) történtek további szérumszint meghatározások, de ezen eredmények ismerete nélkül történt a klinikai ellátás a hűtés ideje alatt, hogy a kettős vak vizsgálat szabályai alapján a klinikai döntéshozatalt ne befolyásolja az aktuális kortizolérték.

Statisztikai elemzés

A csoportok összehasonlítására t-próbát, Mann-Whitney U tesztet, Wilcoxon-féle előjeles rangszámösszeg próbát, Bernard-féle egzakt tesztet vagy khi-négyzet próbát alkalmaztunk. A kortizolszintek időbeli változásának jellemzésére retrospektív vizsgálatunkban görbe illesztési módszert alkalmaztunk (a kiugró értékek automatikus eltávolítását követően). A prospektív vizsgálatban az artériás középnyomás, a szívfrekvencia és a pulzusnyomás változásának predikciójára regressziós trendanalízist végeztünk (ismételt méréses lineáris kevert modell).

A statisztikai próbák elvégzéséhez IBM SPSS Statistics 22.0, SSI SigmaPlot 11.0 és R statisztikai softwareket használtunk, az ábrákat a GraphPad Prism 6.01 verziójú programban készítettük el. Az eltérést $p < 0,05$ esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Eredmények

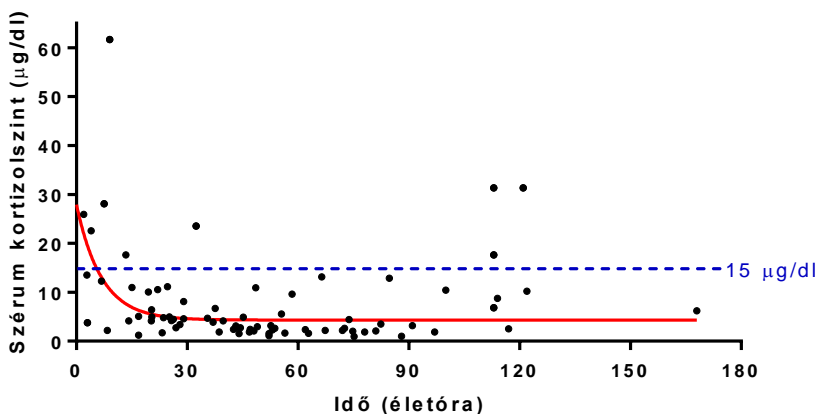
A hypothermiás kezelésben részesülő asphyxiás újszülöttek ellátásában Magyarországon a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika PIC-osztálya nemzetközi szinten is elismert és a magas éves esetszámra való tekintettel hazai viszonylatban is egyedülálló. A PhD éveim alatt fejlesztett és feltöltött „Asphyxia-regiszter” 2006 óta a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján hypothermiás kezelésben részesített valamennyi, mintegy 600 asphyxiás újszülött adatát tartalmazza. Ezen regiszter segítségével valósítottuk meg retrospektív vizsgálatainkat.

A sokszervi károsodás és a hemodinamikai instabilitás előfordulásának vizsgálata

Vizsgálatainkat egy átfogó felméréssel kezdtük, hogy az osztályunkon 2013-2015 között kezelt 97 középsúlyos-súlyos HIE-ban szenvedő újszülöttet általánosságban jellemezzük. A leíró jellegű analízis során feltártuk a leggyakoribb tényezőket, amelyek az asphyxiás károsodás kialakulásában szerepet játszhattak az általunk kezelt betegek körében, így megfigyeltük, hogy a meconiumos magzatvíz, a köldökzsinór eltérések (csomó, nyakra csavarodás, prolapsus) és az elhúzódó kitolás állt leggyakrabban a primer hypoxiás inzultus hátterében. Ebben a betegcsoportban a terápiás hypothermiát 94%-ban a neonatális transzport során megkezdték, így a hűtési célhőmérsékletet már a 3. életórán elértek az újszülöttek. A sokszervi károsodás előfordulása 83%-os volt ebben a tanulmányban, melynek részeként a keringéstámogatási igény 79%-ban volt jelen. Hydrocortison szupplementációban 52 (55%) beteg részesült, amit ebben az időszakban a vazopresszor-rezisztens hypotensio és/vagy a feltételezett relatív mellékvesekéreg-elégtelenség kezelésére adtak. A betegek további szelektálása nélkül 6% volt a korai, perinatális mortalitás ebben a felmérésben.

A relatív mellékvesekéreg-elégtelenség és a hydrocortison szupplementáció alkalmazásának retrospektív vizsgálata

Az általános jellemzést követően specifikusabb kutatási kérdésre kerestük a választ egy retrospektív adatfeldolgozás keretein belül. Kíváncsiak voltunk a szérumban a kortizolszintek alakulására és a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség előfordulására a 2007-2016 között Klinikánkon kezelt, hypotensiós asphyxiás újszülöttek körében. Megfigyeltük, hogy azon betegeket vizsgálva (n=79), akiknél az ellátó klinikus döntése alapján szérumban kortizolszint mérés történt az első életheten, a kortizolértékek exponenciális csökkenést mutattak, a betegek életkorának növekedésével, a születést követő órákban (1. ábra). Az összes kortizolszint 89%-a 15 µg/dl alatt volt, ami a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség diagnosztikus határát jelenti.



1. ábra: A szérumban a kortizolszintek exponenciális csökkenése az asphyxiás újszülöttekben az első életheten

A görbeillesztési technika segítségével, a kiugró értékek kizárását követően az alábbi egyenlet írja le a kortizolszint – életóra összefüggést: $y = (27,9 - 4,315) * \exp. (-0,1467 * x) + 4,315$, ahol 27,9 µg/dl y értékről indul a görbe és a platósztint 4,3 µg/dl. $R^2 = 0,460$.

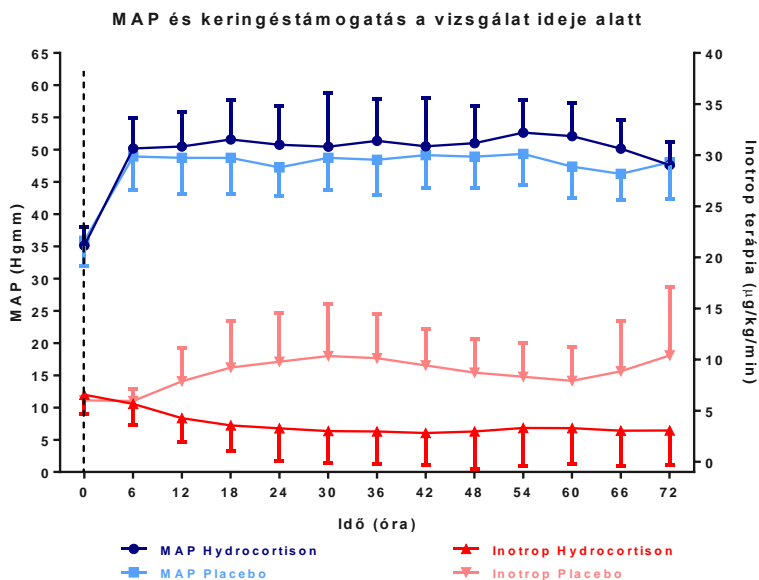
A klinikai szempontból középsúlyos-súlyos csoportban magasabb kortizolszinteket mértünk a hűtés ideje alatt (enyhe: 2,8 [2,0; 4,6] µg/dl vs középsúlyos-súlyos: 5,0 [3,9; 10,9]; $p=0,002$). Ez utalhat a nagyobb stressz jelenlétére, és arra, hogy a mellékvese a súlyosabb állapot miatt próbált magasabb kortizolszékreciót biztosítani, bár bizonyára nem elégséges mértékben. Ebben az analízisben a betegek 57%-a részesült hydrocortison szupplementációban az alacsony kortizolszint és a kritikus klinikai állapot miatt. A Bayley-II hosszútávú fejlődésneurológiai vizsgálat eredményei szerint a hydrocortison szupplementációban részesült betegek (HCS) mentális és pszichomotoros fejlettségi szintje nem különbözött a hydrocortison-terápiát nem kapott (non-HCS) újszülöttekétől. (Mentális (MDI) és pszichomotoros (PDI) fejlettségét jelző pontszámok: 103 ± 16 vs 94 ± 19 MDI pont ($p=0,14$) és 103 ± 13 vs 99 ± 9 PDI pont ($p=0,31$) a HCS és non-HCS csoportban.)

Az alacsony dóziséű hydrocortison szupplementáció hatékonyságának prospektív, kettősvak, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálata

A retrospektív analíziseink után egy prospektív kutatási tervet készítettünk elő, amelyben az alacsony dóziséű (0,5 mg/kg) hydrocortison szupplementáció hatékonyságát vizsgáltuk randomizált körülmények között a hypotensiós asphyxiás újszülöttekben a hypothermiás kezelés ideje alatt.

A randomizált vizsgálat 22 hónapja alatt (2016. február és 2017. november között) 67 asphyxiás újszülöttet vettünk fel az I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikára, akik közül 35-en feleltek meg a beválasztási kritériumoknak. Három újszülöttet a vizsgálatba való bevonást követően ki kellett zárni a súlyos klinikai állapotra való tekintettel (akut veseelégtelenség, súlyos keringési elégtelenség, nagyfokú kamrafunkció-csökkenés) és mindhárman hydrocortison terápiát kaptak az ellátó neonatológus és gyermekkardiológus döntése alapján a vizsgálatától függetlenül. Ebben az analízisben a

protokoll szerint ellátott 32 eset adatait (16 vs 16 eset) dolgoztuk fel. Megfigyeltük, hogy az artériás középnyomás 5 Hgmm-es emelkedését nagyobb arányban érték el a hydrocortison-csoportban (94%) a placebo-csoporthoz képest (63%) a „study gyógyszer” adását követő 2. órában. A 0,5 mg/kg dózisú hydrocortison hatására a betegek dopaminigénye szignifikánsan csökkent (rövidebb időtartam, alacsonyabb kumulatív és csúcs dopamindózis), mindamelllett, hogy a regressziós analízisünk eredménye alapján a MAP-értékük 4 Hgmm-rel magasabb volt a felmelegedés végéig tartó vizsgálati időtartam alatt (2. ábra), ami körülbelül 15 µg/kg/perc dopamin-terápia hatásával egyezik meg. A regressziós modellben további változóként elemeztük a HIE súlyosságát, de nem találtuk szignifikáns hatását a vérnyomás predikciójában ($p=0,47$).



2. ábra: A MAP és a keringéstámogató szerek dózisa 6 órás időintervallumokban átlagolva a vizsgálat ideje alatt (a „study gyógyszer” első adásától – ”0” időpillanattól – a felmelegedés végéig)

Külön elemeztük a szisztolés, diasztolés és pulzusnyomás változásait a vizsgálat időtartama alatt. A trendanalízis eredménye szerint az idő és az inotrop terápia nem befolyásolta a pulzusnyomás változását ($p=0,09$ és $p=0,64$), de 2,2 Hgmm-rel nagyobb szisztolés-diasztolés nyomáskülönbség volt tapasztalható a hydrocortison-csoportban ($p=0,02$), ami már a kiindulásnál is fennállt. A trendanalízis eredménye továbbá kimutatta, hogy a hydrocortison-csoportban megközelítőleg 13/perccel alacsonyabb a szívfrekvencia a placebo-csoportéhoz képest ($p<0,001$), ami valószínűleg az alacsonyabb dopamin dózissnak tudható be.

A prospektív, randomizált vizsgálat keretein belül mért kortizolszintek 75%-a a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség határa alatt volt mindkét csoportban (hydrocortison-csoport: 3,5 [2,2; 14,5] $\mu\text{g}/\text{dl}$ vs placebo-csoport: 3,3 [2,4; 11,3] $\mu\text{g}/\text{dl}$; $p=0,87$), majd a további mérések során a placebo-csoport értékei tovább csökkentek.

A rövidtávú kimeneteli eredmények, mint a kizárólagos enterális táplálás felépítésének ideje, a kórházi ápolási idő és a hazabocsátás aránya is megegyeztek a hydrocortison- és placebo-csoportokban. Perinatális haláleset nem fordult elő a vizsgálatban résztvevő 32 asphyxiás újszülött körében. A hosszútávú neurológiai kimenetel értékelése ebben a kohorszban is kulcsfontosságú, ezek a vizsgálatok azonban még nem zárultak le, az adatgyűjtés jelenleg is zajlik az I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika fejlődésneurológiai ambulanciájának közreműködésével.

Következtetések

Eredményeinket összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a 2013-2015 között kezelt középsúlyos-súlyos HIE-ban szenvedő újszülöttekben a sokszervi károsodás előfordulása 83%-os volt, amelynek részeként keringéstámogatási igény 79%-ban volt jelen.

Munkánk következő részében kimutattuk, hogy a 2007-2016 közötti időszakban a hypothermiás kezelésben részesült asphyxiás újszülöttek szérum kortizolszintjei exponenciálisan csökkentek az első élethéten. A kortizolszintek 89%-a a relatív mellékvesekéreg-életelenség diagnosztikus határa, vagyis 15 µg/dl alatt volt. Ebben az analízisben a betegek 57%-a részesült hydrocortison kezelésben az alacsony kortizolszint és a kritikus klinikai állapot miatt. A hosszútávú fejlődésneurológiai vizsgálat eredményei szerint a hydrocortison szupplementációban részesült betegek mentális és pszichomotoros fejlettségi szintje nem különbözött a hydrocortison terápiát nem kapott újszülöttekétől, a kezelés tehát ezen betegcsoportban észlelték alapján biztonságosnak tekinthető.

Ezt követően prospektív, kettősvak, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatot végeztünk 2016-2017 között és igazoltuk az alacsony dózisú hydrocortison szupplementáció vérnyomás emelő hatását a hűtött asphyxiás újszülöttek körében. Az artériás középnyomás 5 Hgmm-es emelkedését nagyobb arányban érték el a hydrocortison-csoportban (94%) a placebo-csoporthoz képest (63%) a vizsgálat kezdetét követő 2. órában. A 0,5 mg/kg dózisú hydrocortison hatására a betegek inotrop igénye szignifikánsan csökkent, regressziós analízisünk eredménye alapján pedig az artériás középnyomás értékük 4 Hgmm-rel magasabb volt a felmelegedés végéig tartó vizsgálati időtartam alatt. A megfigyelt alacsonyabb szívfrekvencia a hydrocortison-csoportban szintén kedvező, a hypoxiás károsodást átélt myocardium csökkent oxigén- és energiaigénye miatt. Ezenkívül a magasabb pulzusnyomás indirekt módon a jobb pumpafunkcióra utalhat a hydrocortison terápiát kapott csoportban. A kortizolszintek 75%-a a relatív

mellékvesekéreg-elégtelenség határa alatt volt mindkét csoportban, majd a további mérések során a placebo-csoport értékei tovább csökkentek, igazolva kiinduló feltevésünket, hogy hydrocortison pótlás oki terápia lehet hypotensios asphyxiás újszülöttekben.

A hydrocortison terápia jelentőségét asphyxiás betegekben az adja, hogy a tüneti terápiaként alkalmazott keringéstámogató szerek helyett a hydrocortison személyre szabott oki terápiaként alkalmazható. Segítségével javítható a szív kamrafunkciója, javulhat az erek ellenállása, emelhető az agyi és szöveti perfúzió és mindezek mellett a nem kívánatos mellékhatások (a magas dózisú inotrop terápia következményei) is elkerülhetők.

Mindezen kutatási eredmények alapján, és ha további, nagyobb esetszámú multicentrikus vizsgálatok is megerősítik adatainkat, az alacsony dózisú hydrocortison új terápiaként a rutinellátás részét képezheti hypotensió, hypothermiás kezelésben részesülő asphyxiás újszülöttekben, amennyiben az alacsony szérumszintű kortizolszintek alapján a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség kóros szerepe felmerül.

Saját publikációk jegyzéke

A doktori értekezés témájához kapcsolódó közlemények:

Kovacs K, Szakmar E, Meder U, Szakacs L, Cseko A, Vatai B, Szabo AJ, McNamara PJ, Szabo M, Jermendy A. (2019) A Randomized Controlled Study of Low-Dose Hydrocortisone Versus Placebo in Dopamine-Treated Hypotensive Neonates Undergoing Hypothermia Treatment for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr*, 211: 13-19 e13.

IF: 3,739

Kovacs K, Szakmar E, Meder U, Cseko A, Szabo AJ, Szabo M, Jermendy A. (2018) Serum cortisol levels in asphyxiated infants with hypotension. *Early Hum Dev*, 120: 40-45.

IF: 1,853

Kovacs K, Szakmar E, Meder U, Kolossvary M, Bagyura Z, Lamboy L, Elo Z, Szabo A, Szabo M, Jermendy A. (2017) [Hypothermia treatment in asphyxiated neonates - a single center experience in Hungary]. *Orv Hetil*, 158: 331-339.

IF: 0,322

A doktori értekezés témájához nem kapcsolódó közlemények:

Zakarias D, Marics G, **Kovacs K**, Jermendy A, Vatai B, Schuster G, Toth-Heyn P, Szabo JA, Lodi C. (2018) [Clinical application of the electric cardiometry based non-invasive ICON(R) hemodynamic monitor]. *Orv Hetil*, 159: 1775-1781. (összefoglaló közlemény)

IF: 0,564

Szakmar E, **Kovacs K**, Meder U, Bokodi G, Szell A, Somogyvari Z, Szabo AJ, Szabo M, Jermendy A. (2018) Asphyxiated neonates who

received active therapeutic hypothermia during transport had higher rates of hypocapnia than controls. *Acta Paediatr*, 107: 1902-1908.

IF: 2,265

Szakmar E, **Kovacs K**, Meder U, Nagy A, Szell A, Bundzsity B, Somogyvari Z, Szabo AJ, Szabo M, Jermendy A. (2017) Feasibility and Safety of Controlled Active Hypothermia Treatment During Transport in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatr Crit Care Med*, 18: 1159-1165.

IF: 3,092