

Az intenzív terápia optimalizálása újszülöttkori hypoxiás-ischaemiás encephalopathiában

Jermendy Ágnes dr.  ■ Szakmár Enikő dr. ■ Kovács Kata dr.
Méder Ünőke dr. ■ Szabó Miklós dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika,
Neonológiai Tanszék, Budapest

A perinatalis asphyxia következtében kialakuló hypoxiás-ischaemiás encephalopathia (HIE) a gyermekgyógyászat és a neonatológia jól ismert kórképe. Jelentőségére utal, hogy a fejlett országokban az érintettek kb. 5–10%-a nem éli túl az újszülöttkort, és a túlélők kb. 40%-ában a későbbiekben maradványtünetek (elsősorban cereбрalis paresis, kognitív deficit, enyhébb formában iskoláskorban tanulási zavarok) jelei észlelhetők. A középsúlyos-súlyos HIE kezelésében mérföldkőnek számít a terápiás teljesít-hypothermia előnyös voltának felismerése és az újszülöttkori intenzív terápiás protokollba való beépítése. A teljesít-hypothermia elsődleges célja a neuroprotekciónak. A prognózis az évek alatt sokat javult, de a HIE még mindig sok gondot jelent az érintett családoknak és az egészségügyi ellátóhálózatnak, ezért a HIE-vel kapcsolatos klinikai kutatások továbbra is a neonológiai érdeklődés előterében állnak. A jelenlegi közleményben az idevonatkozó eddigi kutatásaink már közölt eredményeit foglaljuk össze. A dolgozat összevontan tekinti át három kérdéskörbe rendezhető kutatási eredményeinket: 1) a terápiás hypothermia helyszíni korai megkezdésének és a neonatalis transzport alatti fenntartásának jelentősége; 2) a terápiás hypothermia és a hypocapnia összefüggése, a légzéztámogatási stratégia nehézségei, a hypocapnia elkerülése kis koncentrációjú CO₂-belélegeztetéssel; 3) a hemodinamikai instabilitás, a hypotensio és a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség jelentősége; a hypotensio terápiájának új lehetősége.

Orv Hetil. 2025; 166(38): 1483–1489.

Kulcsszavak: neonatológia, perinatalis asphyxia, terápiás hypothermia, hypotensio, hypocapnia

Optimization of intensive therapy in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) due to perinatal asphyxia is a well-recognized clinical condition, marked by a relatively high early mortality rate (5–10%) and frequent late neurological complications (40%), including cerebral palsy, cognitive impairment, and learning difficulties in school-aged children in the Western world. Current guidelines recommend whole-body therapeutic hypothermia as a neuroprotective treatment for all neonates with moderate to severe HIE. While this intervention has improved outcomes, several critical aspects remain unresolved, making HIE a key focus of ongoing clinical research. This review gives a summary of our recent clinical studies conducted in this subject. These studies, focused on neonates with moderate to severe HIE, aimed to optimize intensive care in three key areas: (1) the feasibility and safety of controlled active hypothermia during transport; (2) the association between therapeutic hypothermia and hypocapnia, challenges in respiratory management, and the potential role of inhaled CO₂ in enhancing neuroprotection; (3) hemodynamic instability, hypotension, relative adrenal insufficiency, and the therapeutic role of hydrocortisone.

Keywords: neonatology, perinatal asphyxia, therapeutic hypothermia, hypotension, hypocapnia

Jermendy Á, Szakmár E, Kovács K, Méder Ü, Szabó M. [Optimization of intensive therapy in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy]. Orv Hetil. 2025; 166(38): 1483–1489.

(Beérkezett: 2025. július 20.; elfogadva: 2025. augusztus 3.)

Rövidítések

CI = (confidence interval) megbízhatósági tartomány; EEG = elektroencefalográfia; HIE = hypoxiás-ischaemiás encephalopathia; IR = (interquartile range) interkvartilis tartomány; MAP = (mean arterial pressure) artériás középnyomás; MR = mágneses rezonancia; NIC = Neonatalis Intenzív Centrum; NNT = (number needed to treat) a kezelendő betegek száma; $p\text{CO}_2$ = parciális szén-dioxid-nyomás; SD = standard deviáció

A perinatalis asphyxia következtében kialakuló hypoxiás-ischaemiás encephalopathia (HIE) a gyermekgyógyászat és a neonatológia jól ismert kórképe, az éves előfordulási gyakoriság a fejlett országokban az élveszületések kb. 2 ezrelékére tehető [1]. Jelentőségére utal, hogy az érintettek kb. 5–10%-a nem éli túl az újszülöttkort, és a túlélők kb. 40%-ában a későbbiekben maradványtünetek (elsősorban cerebrális paresis, kognitív deficit, enyhébb formában tanulási zavarok iskoláskorban) jelei észlelhetők [2]. Ebből adódóan a betegek ellátása, gondozása nemcsak az egészségügyi rendszer, hanem a család számára is komoly kihívást jelent.

A mai napig a közép- és súlyos HIE egyetlen bizonyítottan hatásos terápiája a teljes test-hypothermia. Több vizsgálat eredményének összesítése és metaanalízise igazolta ugyanis, hogy ezzel a módszerrel csökkenthető a mortalitás és a neurológiai károsodások kockázata [3]. A terápiás hypothermia alkalmazásának köszönhetően 8, HIE-ben szenvedő, hűtött újszülött közül 1 esetben elmondható, hogy a kimenetel javul (number needed to treat, NNT = 8). Nemcsak experimentális, hanem klinikai vizsgálatok igazolták azt is, hogy a terápiás teljes test-hypothermia minél korábbi időpontban történő megkezdése további előnnyel jár a késve indított terápiához viszonyítva [4, 5].

A világszerte elfogadott általános protokoll szerint a HIE terápiájában az enyhe, 33–34 °C-os teljes test-hypothermiát a születést követően 6 órán belül kell elkezdeni, és azt 72 órán keresztül kell fenntartani azoknál a 36. gestációs hetet betöltött újszülötteknél, akiknél a HIE közép- és súlyos formája igazolható [6]. A hűtés elsődleges célja a neuroprotekciónak. A szülés kapcsán különböző okokból eredően kialakult asphyxia sokszervi károsodást okoz. A központi idegrendszeri tüneteken túl renalis, hepaticus, cardialis károsodás, keringésmegingás alakulhat ki, metabolikus és hematológiai jellegű rendellenességek mellett [7]. A sokszervi elégtelenség az intenzív terápia mellett a túlélőkben rendeződik, de a neurológiai tünetek perzisztálhatnak az idegsejtpusztulás következtében. Ez utóbbi minél hatékonyabb visszaszorítását célozza a terápiás hypothermia.

A terápiás hypothermia protokollba építése nem jelenti azt, hogy ezen a téren nincs további teendők, hiszen a terápiás erőfeszítések ellenére a HIE-ben szenvedő újszülöttek egy hányadát még mindig elveszítjük a betegség akut szakaszában. További komoly gondot jelent a túlélő újszülöttek körében a maradványtünetekkel gyógyuló állapot és az, hogy az enyhébb neurológiai deficit csak csecsemő- vagy gyermekkorban válnak felismerhetővé.

A hypothermia biztosította neuroprotekciónak javítása érdekében az elmúlt évtizedekben számos farmakológiai készítményt teszteltek, de egyik adjuváns kezelés sem hozott igazi eredményt a HIE-ben szenvedő újszülöttek ellátásában [8, 9]. Így került előtérbe, hogy a terápiás hypothermia egyes részleteinek jobb megismerése, finomítása, optimalizálása hozzájárulhat a kimeneteli események javulásához. Kutatásaink célja, hogy az újszülöttkori intenzív ellátás során az érintett újszülötteknek az általános elveken túlnyúló, az egyéni tulajdonságokhoz egyre jobban igazodó, személyre szabott terápiát tudjunk biztosítani a kimeneteli mutatók javítására.

A jelenlegi közlemény azon eredményeink összefoglalását tartalmazza, amelyeket a HIE-ben szenvedő újszülöttek intenzív ellátása során az elmúlt néhány évben értünk el a terápia optimalizálása terén, és már közöltük szaklapokban. A dolgozat összevontan tekinti át három kérdés köré csoportosítható adatainkat: 1) a terápiás hypothermia helyszíni korai megkezdésének és a neonatalis transzport alatti fenntartásának jelentősége; 2) a terápiás hypothermia és a hypocapnia összefüggése, a légzéztámogatási stratégia nehézségei, a hypocapnia elkerülése kis koncentrációjú CO_2 -lélegeztetéssel; 3) a hemodinamikai instabilitás, a hypotensio és a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség jelentősége, a hypotensio terápiajának új lehetősége. Klinikai vizsgálataink során a saját fejlesztésű HIE-regiszterünk biztosabb alapokra helyezte és megkönnyítette az adatok gyűjtését/elemzését, megteremtve a szélesebb körű retrospektív elemzés mellett a prospektív jellegű klinikai vizsgálatok végzését is. A vizsgálatokat kutatás-ethikai engedéllyel (IF-56-7/2016), az adatkezelés szabályait betartva végeztük, a prospektív vizsgálatoknál a szülők beleegyezési nyilatkozata rendelkezésre állt.

A jelenlegi közlemény azon eredményeink összefoglalását tartalmazza, amelyeket a HIE-ben szenvedő újszülöttek intenzív ellátása során az elmúlt néhány évben értünk el a terápia optimalizálása terén, és már közöltük szaklapokban. A dolgozat összevontan tekinti át három kérdés köré csoportosítható adatainkat: 1) a terápiás hypothermia helyszíni korai megkezdésének és a neonatalis transzport alatti fenntartásának jelentősége; 2) a terápiás hypothermia és a hypocapnia összefüggése, a légzéztámogatási stratégia nehézségei, a hypocapnia elkerülése kis koncentrációjú CO_2 -lélegeztetéssel; 3) a hemodinamikai instabilitás, a hypotensio és a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség jelentősége, a hypotensio terápiajának új lehetősége. Klinikai vizsgálataink során a saját fejlesztésű HIE-regiszterünk biztosabb alapokra helyezte és megkönnyítette az adatok gyűjtését/elemzését, megteremtve a szélesebb körű retrospektív elemzés mellett a prospektív jellegű klinikai vizsgálatok végzését is. A vizsgálatokat kutatás-ethikai engedéllyel (IF-56-7/2016), az adatkezelés szabályait betartva végeztük, a prospektív vizsgálatoknál a szülők beleegyezési nyilatkozata rendelkezésre állt.

A terápiás hypothermia helyszíni korai megkezdésének és a neonatalis transzport alatti fenntartásának jelentősége

A terápiás teljes test-hypothermia sikerességében alapvető jelentősége van az időfaktornak, a beavatkozást ugyanis 6 órán belül meg kell kezdeni, és minden késlekedés rontja a neuroprotekciónak lehetőségét. Ideális esetben a terápiát már abban az intézetben meg kell kezdeni, ahol a szülés történt, és a hűtést fenn kell tartani a neonatalis transzport alatt, egészen a NIC-osztályra (a Neonatalis Intenzív Centrumba, vagyis az újszülött intenzív terápiás osztályra) történő betegátadásig. Az asphyxiát szenvedett újszülötteket a Közép-magyarországi régióban a Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat mozgó intenzív egysége látja el a szülészeti intézményekben, a terápiás hypothermiát a helyszíni megkezdés után a transzport alatt is biztosítják (a Peter Cerny Alapítványi

Mentőszolgálat 2009 szeptemberétől vezette be a helyszínen megkezdett aktív hypothermia alkalmazását a neonatalis transzport során).

A HIE-ben szenvedő újszülöttek helyszínen megkezdett és a neonatalis transzport alatt fenntartott hypothermiás kezelésének hatékonyságát és biztonságosságát megítélendő retrospektív tanulmányunkban egy aktívan hűtött csoport ($n = 136$) transzport előtti és utáni végértékeit és élettani paramétereit regisztráltuk, és az adatokat egy történeti kontrollcsoport ($n = 78$) adataival hasonlítottuk össze; az utóbbi betegcsoportban a hűtés csak a centrumba való betegátadás után kezdődött el [10].

Eredményeink szerint az aktívan hűtött (*vs.* kontroll-) csoportban a hypothermiás kezelést 2,58 órával hamarabb sikerült elindítani (1,42 óra [IR: 0,83–2,07] *vs.* 4,0 óra [IR: 2,08–5,79], $p < 0,001$), és a hűtési hőmérséklet céltartományának felső határa (34°C) 1,83 órával hamarabb volt elérhető (2,42 óra [IR: 1,58–3,63] *vs.* 4,25 óra [IR: 2,42–6,08], $p < 0,0001$). A rectalis hőmérséklet az átadásnál $33,8^\circ\text{C} \pm 0,81^\circ\text{C}$ volt az aktívan hűtött csoportban, míg $35,3^\circ\text{C} \pm 1,4^\circ\text{C}$ a kontrollcsoportban ($p < 0,0001$) (1. ábra). Kiemelendő, hogy a szülészeti intézményben töltött „stabilizációs idő” mindössze 16 perccel volt hosszabb az aktívan hűtött csoportban, a szállítási idő pedig csak 32 perccel nyúlt meg. Átadás-kor az aktívan hűtöttek 58,1%-a (79/136) volt a $33\text{--}34^\circ\text{C}$ -os céltartományban, és 12%-uk (16/136) volt túl-hűtött ($<33^\circ\text{C}$); ez utóbbi alcsoportban több adat a túl-hűtött csoport súlyosabb klinikai állapotára utalt.

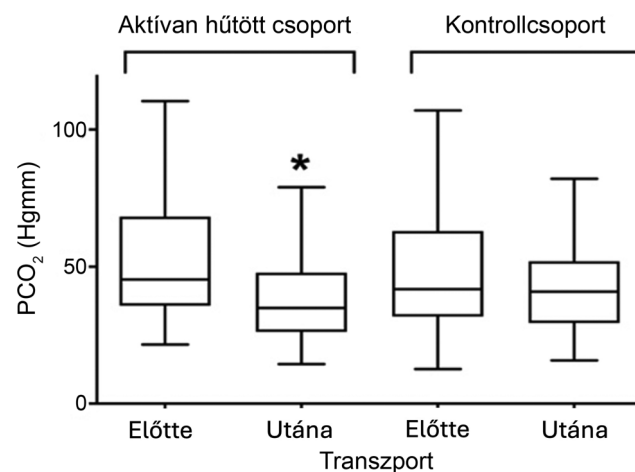
A perinatalis asphyxiát szenvedett betegek körében a stabilizációt követően a légzésszavar nem gyakori, elsősorban a meconiumaspirációs szindróma és a következményes pulmonalis hypertonia jelenthet komplikációt. Viszonylag kevésbé ismert és vizsgált jelenség, hogy az



1. ábra Rectalis hőmérséklet a transzport előtt és után az aktívan hűtött ($n = 136$) és a kontrollcsoportban ($n = 78$)
* $p < 0,0001$
Forrás: Szakmár E, et al. Pediatr Crit Care Med. 2017; 18: 1159–1165.

asphyxiát követően kialakuló metabolikus acidózist az újszülöttek az első 12–24 órában respiratorikusan kompenzálják, ami hyperventilációhoz és hypocapniához vezet. Emellett a hypothermiás kezelés során kialakuló alacsonyabb testhőmérséklet az élettani metabolikus folyamatok csökkenését okozva parallel módon az oxigénfelhasználás és a szén-dioxid-képződés csökkenését eredményezi. Irodalmi adatok szerint a hypocapnia súlyosbíthatja a neurológiai károsodásokat [11], többek között a cerebralis vasoconstrictio növelésével, a cerebralis vérátáramlás csökkentésével és állatmodellek szerint az apoptosis fokozásával a corticalis régióban [12, 13]. Ugyanakkor a hyperoxia – amely az invazív gépi légzés-támogatás során kialakulhat – szintén veszélyt rejt magában, mert növeli az oxidatív stresszt, az inflammatoricus mediátorok keletkezését és az idegsejtpusztulást. A HIE-ben szenvedő újszülöttek optimális respirációs terápiájának megvalósítása így igazi kihívást jelent. A teendők alapelve egyértelmű: kerülendő a hypocapnia és a hyperoxia, de ennek optimális gyakorlati kivitelezése egy adott betegnél olykor komoly gondot jelent. A fentiekből adódik azonban, hogy a HIE-ben szenvedő újszülöttek légzési funkciójának gondos monitorozása az intenzív terápia során kiemelt figyelmet érdemel [14].

A terápiás hypothermia és a hypocapnia összefüggését munkacsoportunk is megerősítette. Az első retrospektív vizsgálat elrendezéséhez hasonlóan egy 71 fős, szállítás alatt aktívan hűtött csoportot hasonlítottunk össze egy 46 fős történelmi kontrollcsoporttal, az utóbbi esetben a terápiás hypothermia csak a betegátadás után kezdődött



2. ábra Hőmérsékletre korrigált pCO₂-értékek a neonatalis transzport előtt és után az aktívan hűtött és a kontrollcsoportban. Az aktívan hűtött csoportban a CO₂ a normáltartományból (medián 45 [IR: 36–68] Hgmm) a transzport alatt medián 35 Hgmm-re (IR: 26–48) csökkent, míg a kontrollcsoportban a pCO₂ a transzport alatt nem változott.

* $p < 0,0001$ *vs.* kontroll

IR = interkvartilis tartomány; pCO₂ = parciális szén-dioxid-nyomás

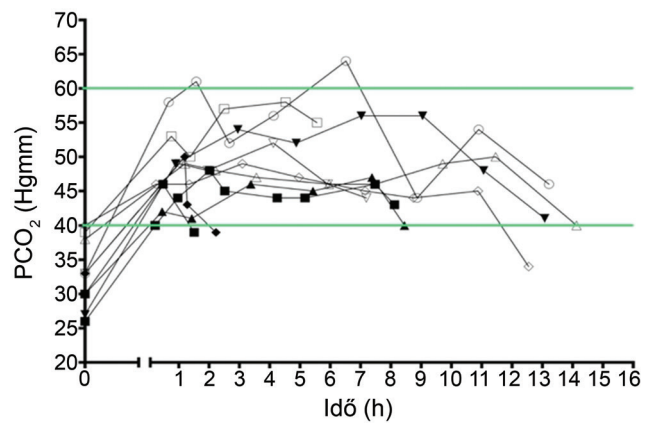
Forrás: Szakmár E, et al. Acta Paediatr. 2018; 107: 1902–1908.

meg. Az incidens hypocapnia kritériuma a szállítás alatt mért 35 Hgmm alatti $p\text{CO}_2$ -érték volt. A szállítás alatt regisztrált incidens hypocapnia előfordulása gyakoribb volt az aktívan hűtött újszülöttek (vs. kontrollok) csoportjában (36,6% vs. 17,4%, $p = 0,025$). A $p\text{CO}_2$ értéke az aktívan hűtött újszülöttek csoportjában medián 45 Hgmm-ről 35 Hgmm-re csökkent ($p < 0,0001$), míg a kontrollújszülöttek csoportjában az érték nem változott (2. ábra). A rizikófaktorokra történt korrekciót követően a hypothermiás kezelés 4,23-szoros esélyt (95% CI: 1,30–13,79) jelentett a hypocapnia kialakulására. Ugyanakkor a szedáció, feltehetően légzésdepressziós hatása miatt, védőhatásának bizonyult a hypocapnia kialakulásával szemben (esélyhányados: 0,35; 95% CI: 0,12–0,98). A vizsgálat összességében véve igazolta, hogy a terápiás hypothermia növeli a hypocapnia kialakulásának kockázatát [15].

A fenti adatok fényében kézenfekvő volt, hogy megvizsgáljuk a hypocapnia korrekciójának (a CO_2 -belélegeztetésnek) a lehetőségét és hatásosságát. A prospektív, intervenciós pilottanulmányba (HENRIC study, NCT02700854) 10, közepesúlyos-súlyos HIE-ben szenvedő újszülöttet vontunk be [16]. Kis koncentrációjú CO_2 belélegeztetése (5% CO_2 + 95% levegő) akkor indult, ha az első 6 életórán belül a hőmérsékletre korrigált $p\text{CO}_2$ bármikor 40 Hgmm alá esett. A gázkeveréket a légzőkör belégzőszárához csatlakoztattuk. A $p\text{CO}_2$ -cél tartományt 40 és 60 Hgmm között határoztuk meg. Az induló lélegeztetési beállításokon akkor változtattunk, ha a $p\text{CO}_2$ 35 Hgmm alá csökkent vagy 65 Hgmm fölé emelkedett. A CO_2 -belélegeztetés azonnali leállítása 85 Hgmm feletti artériás $p\text{CO}_2$ fölött volt indokolt. Egyes paraméterek összehasonlításakor történelmi kontrollbetegcsoportot használtunk, ebben a csoportban az újszülötteknél CO_2 -belélegeztetés nem történt.

A belélegeztetés indulásakor a medián $p\text{CO}_2$ 33 Hgmm volt (min.–max.: 26–40 Hgmm). A belélegeztetés a medián 5,5. életórán indult és a medián 12,9. órában fejeződött be. A 10 beteg az idő 95,1%-át töltötte a céltartományban (3. ábra), míg a kontrollcsoportban a céltartományban töltött idő szignifikánsan kevesebbnek bizonyult (medián 45,3%; $p = 0,002$). A 10 fő aktív csoportban a regressziós egyenlet szerint a bázis-hiány 0,61 mmol/l, a laktát 0,55 mmol/l értékkel csökkent óránként, míg a pH az idő múlásával nem változott szignifikánsan. A párosított kontrollokban az acidózis rendeződése hasonló tendenciát mutatott. A vizsgálat újszerűsége miatt számos cardiovascularis és lélegeztetési paramétert, illetve EEG-t regisztráltunk a CO_2 -belélegeztetés előtt, közben és után (szívfrekvencia, vérnyomás, cerebrális véráramlás, perifériás oxigénszaturáció, légzésszám, légzési térfogat, amplitúdóintegrált EEG), és koponya-MR-vizsgálatot is végeztünk. A 10 beteg fejlődését a 16–22 hónapos korban felvett Bayley II. teszt alapján ítéltük meg.

Pilótvizsgálatunk eredménye alapján megállapítható, hogy az 5%-os CO_2 belélegeztetése kivitelezhető és biz-



3. ábra

Hypoxiás-ischaemiás encephalopathiában szenvedő újszülöttek-nél a kis koncentrációjú (5%) CO_2 belélegeztetésének eredménye: a hőmérsékletre korrigált $p\text{CO}_2$ -szintek változása az idő függvényében. A 10 beteg az idő 95,1%-át töltötte a céltartományban ($p\text{CO}_2$ 40–60 Hgmm)

$p\text{CO}_2$ = parciális szén-dioxid-nyomás

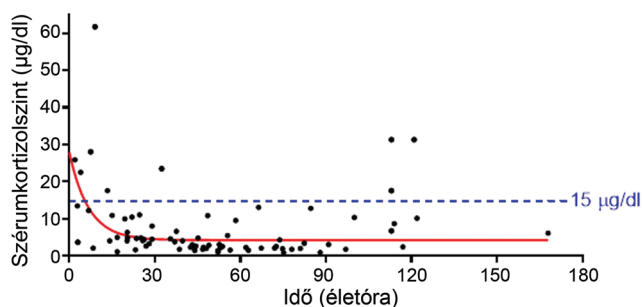
Forrás: Szakmár E, et al. *Pediatr Res.* 2020; 87: 1025–1032.

tonságos. Eredményeink nyomán célszerű lenne nagyobb esetszámú, prospektív vizsgálatot tervezni annak érdekében, hogy a HIE-ben szenvedő újszülöttek légzéstámogatási stratégiájában a kis koncentrációjú CO_2 belélegeztetésének klinikai hatékonyságáról a fejlődés-neurológiai kimenetel tekintetében nyilatkozni lehessen. Publikációnk a *Pediatric Research* folyóiratban szerkesztőségi kommentár (editorial) kíséretében jelent meg, rámutatva arra, hogy első eredményünk nyomán indokolt a klinikai kutatás folytatása, kiterjesztése [17].

A hemodinamikai instabilitás, a hypotensio és a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség jelentősége; a hypotensio terápiájának új lehetősége

A HIE-ben szenvedő újszülöttek a sokszervi elégtelenség klinikai jeleit mutathatják, és a szervi károsodások között komoly jelentősége van a cardialis érintettségnek, amely hypotensio, keringési instabilitás klinikai képében jelentkezhet. Mindez tovább ronthatja az agyi perfúziót, súlyosbítva a kórkép előterében álló idegrendszeri károsodást. Kritikus állapotú betegnél a hypotensio hátterében állhat a stresszreakciót kísérő elégtelen kortizolszekréció is, a relatív hypadrenia jelensége (szérumkortizol $< 15 \mu\text{g/dl}$) [18, 19]. Felmerül, hogy az utóbbi körülményre számíthatunk HIE-ben szenvedő újszülöttek körében is. Ezt a körülményt érdemesnek látszott vizsgálni, mert ha ez igazolható, akkor ebben az esetben szteroid adása oki terápiát jelenthet, a keringéstámogató gyógyszerek szupportív adása mellett.

Ebben a kérdéskörben először a HIE-ben szenvedő hypotensiós újszülöttek szérumkortizolszintjét vizsgáltuk [20]. A HIE-regiszterünkben rendelkezésre álló,



4. ábra

Hypoxiás-ischaemiás encephalopathiában szenvedő, standard hypothermiás kezelésben részesülő, hypotensiós újszülöttek ($n = 79$) szérumkortizolszintjei exponenciálisan csökkentek az első 168 életórán belül (első élethétben). A görbeillesztési technika segítségével, a kiugró értékek kizárását követően, az alábbi egyenlet írja le a kortizolszint-életóra összefüggést:

$$y = (27,9 - 4,315) * \exp. (-0,1467 * x) + 4,315,$$

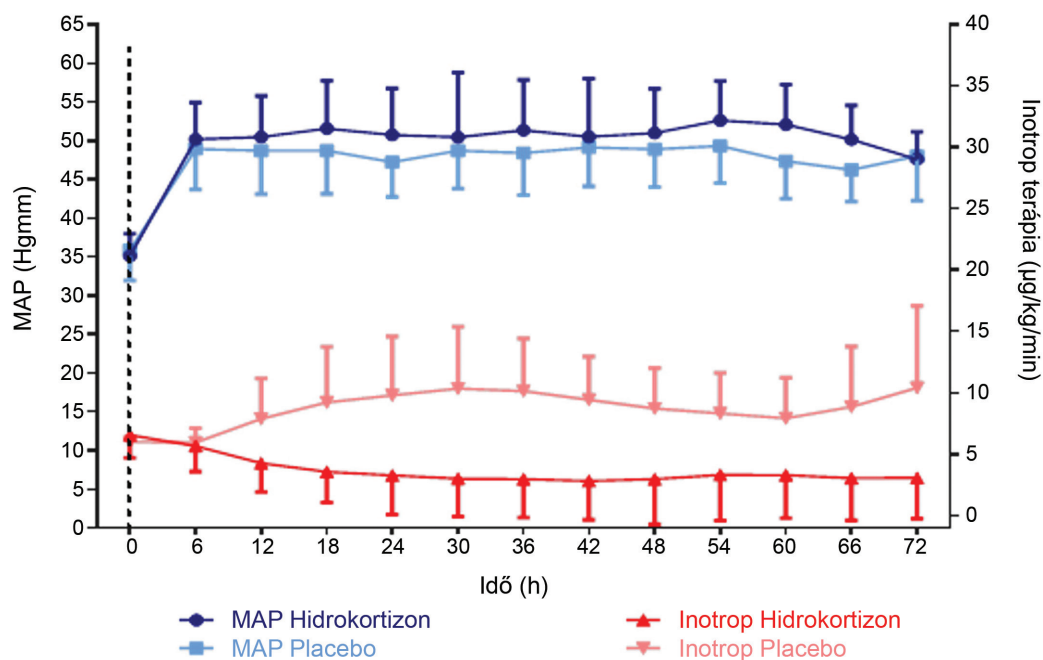
ahol 27,9 µg/dl y-értékről indul a görbe, és a platósztint 4,3 µg/dl; $R^2 = 0,460$

Forrás: Kovács K, et al. Early Human Development 2018; 120: 404–445.

2007 és 2016 között terápiás hypothermiában részesült hypotensiós újszülöttek ($n = 79$) szérumkortizolértékét retrospektíven elemezve azt találtuk, hogy a kortizolértékek exponenciálisan csökkentek a betegek életkorának növekedésével a születést követő órákban (4. ábra). Az összes kortizolszint 89%-a 15 µg/dl (a relatív mellékvesekéreg-elégtelenség diagnosztikus határa) alatt volt. A klinikai szempontból közepesúlyos-súlyos betegek alcsoportjában ($n = 17$) szignifikánsan ($p = 0,002$) magasabb (5,0 µg/dl) kortizolszinteket találtunk a hűtés ideje

alatt, mint az enyhe tünetekkel rendelkezők alcsoportjában (2,8 µg/dl), bár megjegyzendő, hogy mindkét mediánérték jelentősen a 15 µg/dl határérték alatt volt.

A kis dózisú (0,5 mg/kg/6 óra) hidrokortizon-szupplementáció hatékonyságát prospektív, kettős vak-, randomizált, placebokontrollos vizsgálatban tanulmányoztuk (CORTISO study, NCT02700828) [21]. A vizsgálatban az aktív ágra 16, a kontrollágra szintén 16, HIE-ben szenvedő, terápiás hypothermiában részesült, hypotensiós (MAP értéke < gestációs hét számszerű értéke) újszülött került, akik dopamin-keringéstámogatást igényeltek. Az aktív vs. kontrollágon szereplő betegek szignifikánsan nagyobb hányada érte el az elsődleges végpontot (a MAP legalább 5 Hgmm-es emelkedése a randomizációt követően 2 órán belül) (84% vs. 58%, $p = 0,02$) (5. ábra). A 0,5 mg/kg/6 óra dózisú hidrokortizon hatására a betegek dopaminigénye csökkent, keringéstámogatásra rövidebb ideig volt szükség ($p = 0,001$), a kumulatív dopaminigény csökkent ($p < 0,001$), és a csúcscsökkentés is kisebb ($p < 0,001$) volt, mint a placeboágon. Regressziós analízis eredménye alapján az aktív ágon szereplő betegek (vs. kontroll) MAP-értéke 4 Hgmm-rel magasabb volt a felmelegedés végéig tartó vizsgálati időtartam alatt, ami kb. 15 µg/kg/perc dopaminterápia hatásával egyezik meg. A kiinduláskor mért kortizolszintek 75%-a a relatív hypadrenia határa (15 µg/dl) alatt volt mindkét csoportban (hidrokortizon-csoport: 3,5 [IR 2,2–14,5] µg/dl vs. placebo-csoport: 3,3 [IR 2,4–11,3] µg/dl; $p = 0,87$), majd a további mérések során a placebo-csoport értékei tovább csökkentek. Ez utóbbi adatok elégtelen mellékvesekéreg-funkcióra utalnak. Kiemelendő, hogy kétoldali mellékveseérzést nem detektáltunk.



5. ábra

A MAP (artériás közepnyomás) értéke és a keringéstámogató szerek dózisa 6 órás időintervallumokban átlagolva a vizsgálat ideje alatt (a „study készítmény” első adásától – „0” időpont – a felmelegedés végéig, átlag ± standard deviáció)

Forrás: Kovács K, et al. J Pediatrics 2019; 211: 13–19.e3.

Következtetés

Vizsgálataink során igazoltuk, hogy közép-súlyos-súlyos HIE-ben szenvedő újszülöttek körében a helyszínen megkezdett és a neonatalis transzport alatt fenntartott hypothermiás kezelés – a hűtést végző centrumban megkezdett terápiához képest – a teljestest-hypothermia korábbi és hatékonyabb kivitelezését biztosítja. Továbbá kimutattuk, hogy a terápiás hypothermia növeli a hypocapnia kialakulásának kockázatát. Az előnytelen kockázatnövekedés 5%-os CO₂ belélegeztetésével mérsékelhető. Regiszteradataink alapján a standard hypothermiás kezelésben részesülő újszülöttek negyedénél relatív hypadenia áll fenn, amely a keringési instabilitás egyik kóroka lehet. Randomizált, placebokontrollos vizsgálatban igazoltuk, hogy a hypothermiás kezelés során a hypotensiós betegeknek a kis dózisú hidrokortizon-szupplementáció hatékonyan emeli a vérnyomást. Hidrokortizon adása mellett csökkenthető a keringéstámogatás hossza és kumulatív dózisa. A fent részletezett egyes klinikai kutatások eredményei remélhetőleg a hazai és a határon túli kutatócsoportok, gyakorló klinikusok érdeklődésére is számot tarthatnak. A kutatómunka további eredményei közé sorolható, hogy az évek során fiatal kollégák is csatlakoztak munkacsoportunkhoz, és eredményeink több tudományos értékezést is megalapoztak. Az irodalom a HIE-t átélt újszülöttek ellátásának fontos további kérdéseként tartja számon a fejlődés-neurológiai kimenetel korai, újszülöttkori predikcióját. Szülőkkel való konzultáció során visszatérő kérdés, hogy mi várható az adott újszülött későbbi fejlődése alatt, milyen esélye van annak, hogy az újszülöttkorban HIE-t átélt gyermek élete a későbbiekben ne térjen el lényegesen az egészséges kortársakétól. Munkacsoportunk ezzel a kérdéskörrel kapcsolatban is végzett klinikai kutatásokat, elsősorban élettani, neurofiziológiai és képalkotó vizsgálatok felhasználásával [22–25], ezek eredményeit a közeljövőben közöljük.

Anyagi támogatás: 2016–2019: MTA Prémium Poszt-doktori Ösztöndíj támogatás (PPD460004), 2018–2021: FIKP Neurológia Tématerület, Asphyxia-munkacsoport 2020–2024: OTKA FK_20 (135222), 2022–2026: OTKA PD_22 (142288), 2021–2024: Felfedező, klinikai és kognitív idegtudományi kutatások a Semmelweis Egyetemen (TKP2021-EGA-25), 2022–2026: Idegtudományi Nemzeti Labor (RRF-2.3.1-21-2022-00011).

Szerzői munkamegosztás: J. Á.: A kézirat terve, írása és véglegesítése. A vizsgálatsorozat koncepciója, egyes vizsgálatok tervezése, irányítása. Statisztikai analízis, eredmények interpretációja. Sz. E., K. K., M. Ü.: Egyes vizsgálatok végzése, irodalomkutatás. Statisztikai analízis, eredmények interpretációja. Sz. M.: A kézirat kritikai

átnézése, kiegészítése, egyes vizsgálatok irányítása. A közlemény végső változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondunk Seri István professzor úrnak, aki szakmai és mentori támogatásával segítette kutatásainkat az elmúlt évek során. Hálával tartozunk a Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinikájának Neonatális Intenzív Centrumában dolgozó valamennyi munkatársnak, akik nagyban segítették klinikai kutatásaink kivitelezését. Köszönettel tartozunk a Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálatnak a tudományos együttműködésért.

Irodalom

- [1] Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010; 15: 238–246.
- [2] Pierrat V, Haouari N, Liska A, et al. Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy: population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90: F257–F261.
- [3] 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: c363.
- [4] Sabir H, Scull-Brown E, Liu X, et al. Immediate hypothermia is not neuroprotective after severe hypoxia-ischemia and is deleterious when delayed by 12 hours in neonatal rats. *Stroke* 2012; 43: 3364–3370.
- [5] Thoresen M, Tooley J, Liu X, et al. Time is brain: starting therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology* 2013; 104: 228–233.
- [6] Kovács K, Szakmár E, Méder Ü, et al. Hypothermia treatment in asphyxiated neonates – a single center experience in Hungary. [Terápiás hypothermia alkalmazása az asphyxiás újszülöttek kezelésében. Egy hazai neonatológiai centrum eredményei.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 331–339. [Hungarian]
- [7] Kovács K, Pászthy-Szabó B, Dobi M, et al. Role of early laboratory parameters in treatment of cooled asphyxiated infants. [A korai laboratóriumi vizsgálatok jelentősége hűtött asphyxiás újszülöttek kezelésében.] *Orv Hetil.* 2024; 165: 1843–1853. [Hungarian]
- [8] Kelen D, Robertson NJ. Experimental treatments for hypoxic ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2010; 86: 369–377.
- [9] Molloy EJ, El-Dib M, Juul SE, et al. Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Neuroprotective therapies in the NICU in term infants: present and future. *Pediatr Res.* 2023; 93: 1819–1827.
- [10] Szakmár E, Kovács K, Méder Ü, et al. Feasibility and safety of controlled active hypothermia treatment during transport in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Crit Care Med.* 2017; 18: 1159–1165.
- [11] Pappas A, Shankaran S, Laptook AR, et al. Hypocarbica and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2011; 158: 752–758.e1.
- [12] Vannucci RC, Towfighi J, Heitjan DF, et al. Carbon dioxide protects the perinatal brain from hypoxic-ischemic damage: an experimental study in the immature rat. *Pediatrics* 1995; 95: 868–874.
- [13] Lasso Pirot A, Fritz KI, Ashraf QM, et al. Effects of severe hypocapnia on expression of Bax and Bcl-2 proteins, DNA frag-

- mentation, and membrane peroxidation products in cerebral cortical mitochondria of newborn piglets. *Neonatology* 2007; 91: 20–27.
- [14] Szakmár E, Jermendy Á, El-Dib M. Respiratory management during therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinatol*. 2019; 39: 763–773. Erratum: *J Perinatol*. 2019; 39: 891.
- [15] Szakmár E, Kovács K, Méder Ü, et al. Asphyxiated neonates who received active therapeutic hypothermia during transport had higher rates of hypocapnia than controls. *Acta Paediatr*. 2018; 107: 1902–1908.
- [16] Szakmár E, Kovács K, Méder Ü, et al. Neonatal encephalopathy therapy optimization for better neuroprotection with inhalation of CO₂: the HENRIC feasibility and safety trial. *Pediatr Res*. 2020; 87: 1025–1032.
- [17] Molloy EJ, Cummins EP. Carbon dioxide as a drug in neonatology. *Pediatr Res*. 2021; 89: 1049–1050.
- [18] Fernandez EF, Watterberg KL. Relative adrenal insufficiency in the pre-term and term infant. *J Perinatol*. 2009; 29(Suppl 2): S44–S49.
- [19] Kerekes R, Dobi M, Jermendy Á, et al. Association between serum cortisol levels and multiple organ dysfunction in neonates with perinatal asphyxia. [A szérumbkörtizolszintek és a sokszervi működészavar összefüggése oxigénhiányt átélt újszülöttekben.] *Orv Hetil*. 2025; 166: 942–952. [Hungarian]
- [20] Kovács K, Szakmár E, Méder Ü, et al. Serum cortisol levels in asphyxiated infants with hypotension. *Early Hum Dev*. 2018; 120: 40–45.
- [21] Kovács K, Szakmár E, Méder Ü, et al. A randomized controlled study of low-dose hydrocortisone versus placebo in dopamine-treated hypotensive neonates undergoing hypothermia treatment for hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2019; 211: 13–19.e3.
- [22] Méder Ü, Csekő AJ, Szakács L, et al. Longitudinal analysis of amplitude-integrated electroencephalography for outcome prediction in hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2022; 246: 19–25.e5.
- [23] Balog V, Vatai B, Kovács K, et al. Time series analysis of non-invasive hemodynamic monitoring data in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Front Pediatr*. 2023; 11: 1112959.
- [24] Barta H, Jermendy Á, Kolossváry M, et al. Prognostic value of early, conventional proton magnetic resonance spectroscopy in cooled asphyxiated infants. *BMC Pediatr*. 2018; 18: 302.
- [25] Barta H, Jermendy Á, Kovács L, et al. Predictive performance and metabolite dynamics of proton MR spectroscopy in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res*. 2022; 91: 581–589.

(Jermendy Ágnes dr.,
Budapest, Bókay J. u. 53–54., 1083
e-mail: jermendy.agnes@semmelweis.hu)

„*Quam quisque norit artem, in hac se exerceat.*” (Cicero)
(Ki-ki azt a mesterséget folytassa, amit kitanult.)