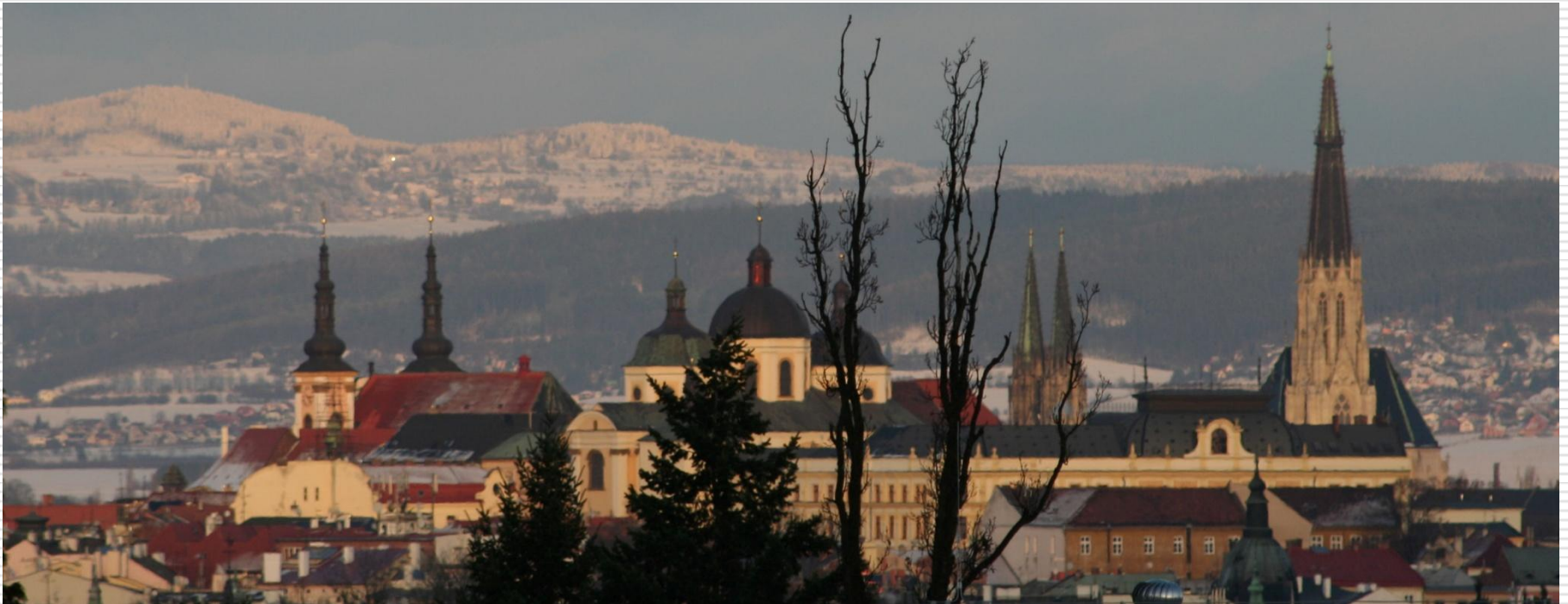


Vazopresory-rezistentní hypotenze u novorozence: etiologie a léčba



Dubrava L., Kantor L., Hálek J.
Novorozenecké odd. FN Olomouc

Vazopresory-rezistentní hypotenze u novorozence

- **Definice:** podávání dopaminu v dávce $>10-15$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. nebo adrenalinu $>0,75-1$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. nevede k udržení přijatelného TK
- **Incidence:**
 - 50% VLBWI dostává bolus tekutin a/nebo inotropní podporu během prvních 3 postnatálních dnů
 - $>50\%$ těchto novorozenců může vyžadovat dopamin >10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. k udržení TK v normálním rozmezí
 - 30-50% těchto novorozenců zůstává na dopaminu >10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. po 72 hod. léčby

Vazopresory-rezistentní hypotenze u novorozence

- Přechodná insuficience nadledvin u nedonošených (PINN)
 - Down-regulace (úbytek) kardiovaskulárních adrenergních receptorů
-

Přechodná insuficience nadledvin u nedonošených novorozenců

- Několik studií naznačilo důležitost funkce nadledvin pro přežití a pokles morbidity ELBWI

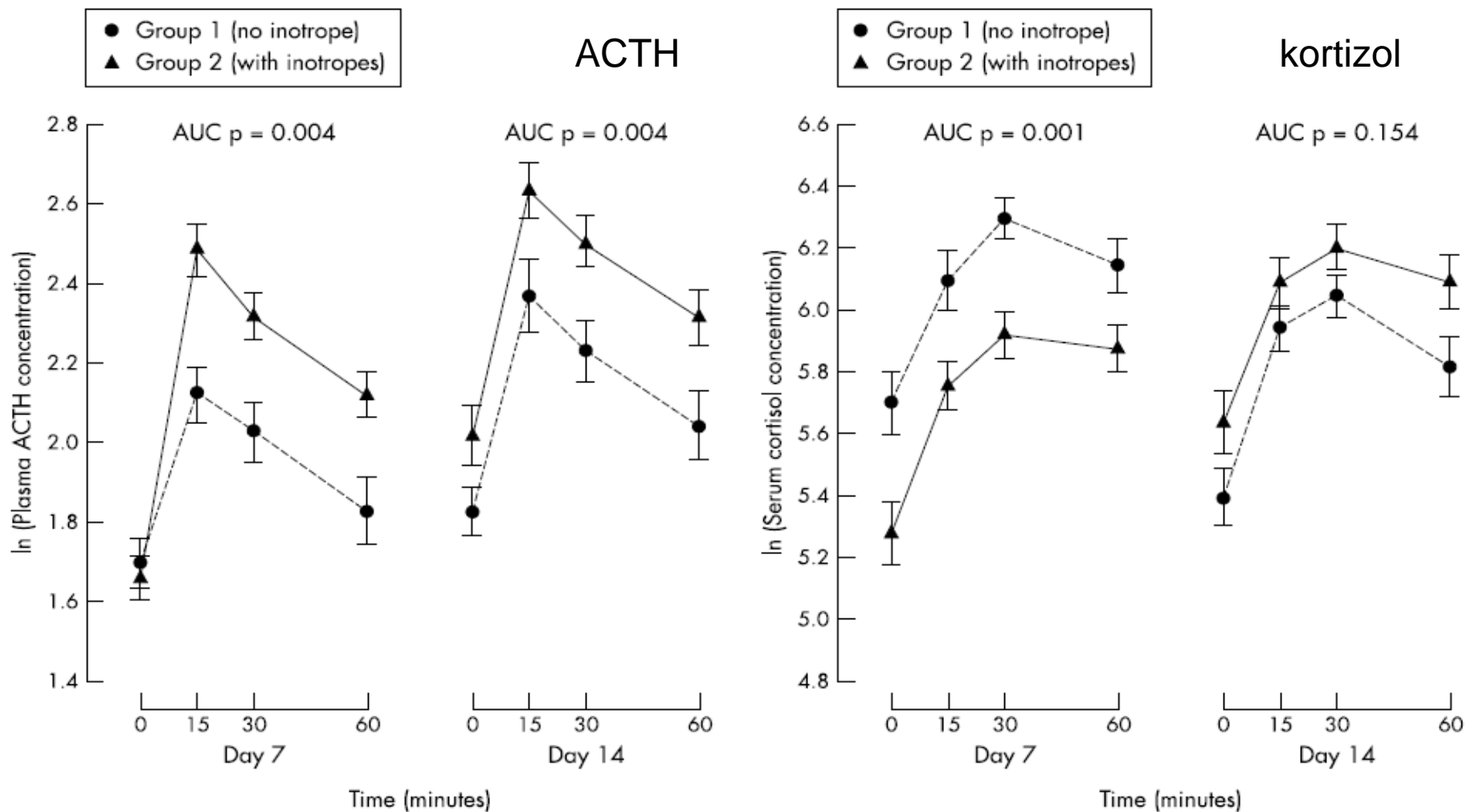
(Scott et Watterberg, *Pediatr Res* 1995;37:112; Korte et al, *J Pediatr* 1996; 128: 2576; Watterberg et al, *Pediatrics* 1999;104:1258)

- VLBWI mají sníženou produkci kortizolu v odpovědi na stres nebo na endo/exogenní kortikotropin a také menší citlivost hypotalamu na rozpoznání stresu.

(Ng et al, *ADC Fetal Neon Ed* 2004; 89:F119; Scott et al, *J Perinatol* 2004; 24:429)

CRH test u VLBWI: odpověď v ACTH a kortizolu 7. a 14. den života

N=137

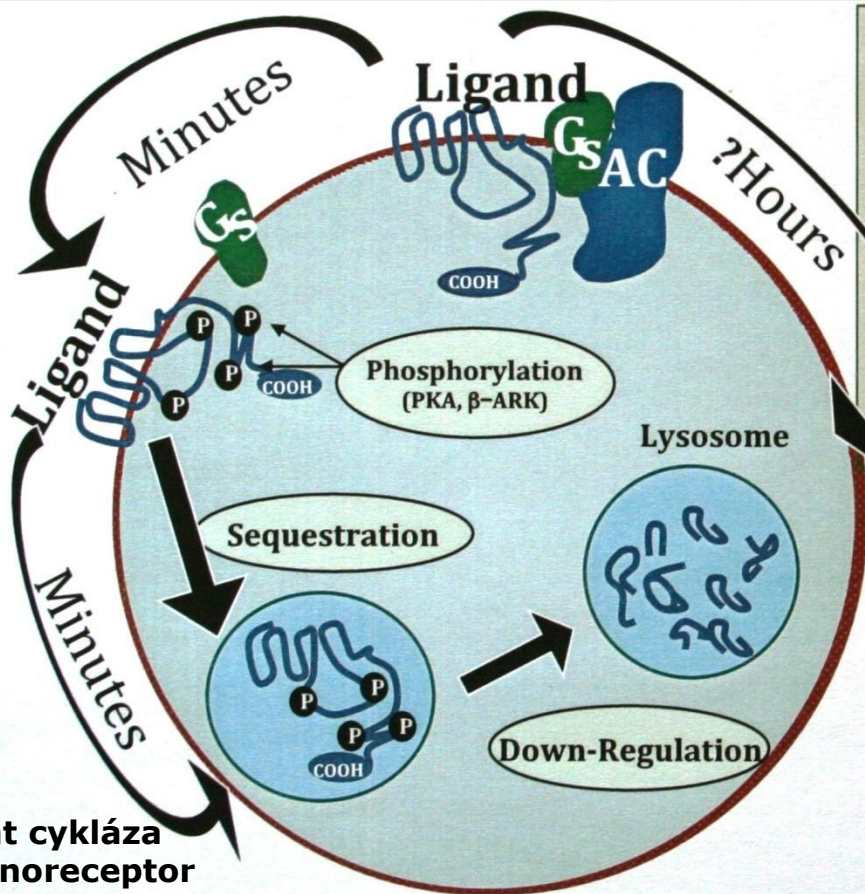


Přechodná insuficience nadledvin u nedonošených novorozenců

ZÁVĚR

1. Přes 50% hypotenzních VLBWI má projevy PINN během prvního postnatálního týdne
2. 25.-50. percentil bazální sérové hladiny kortizolu hypotenzních VLBWI koresponduje s 3.-10. percentilem jejich normotenzních protějšků (7.den života)
3. PINN během prvního postnatálního týdne je charakterizována:
 - Normální nebo přemrštěnou hypofyzární odpovědí
 - Adrenokortikální insuficiencí
 - Úpravou adrenální funkce během 14 dnů postnatálního života

Down-regulace kardiovaskulárních adrenergických receptorů



1. Phosphorylation & 2. Sequestration
 + Minutes of mM agonist exposure
 + Rapidly reversible (minutes)

3. Down-Regulation
 + Hours of agonist exposure
 + Decreased mRNA stability
 + Decreased transcription
 + Reversal of down-regulation requires new protein synthesis

1. Steroidy zvyšují počet adrenoreceptorů a transkripci genů pro AC
2. Inhibují aktivaci genu pro iNOs a produkci cytokinů / chemokinů

AC = Adenylát cykláza
 βAR = β adrenoreceptor
 βARK = β adrenoreceptor kináza
 Gs = stimulující G protein
 PAK = protein kináza A
 iNOS = indukovatelná NO syntetáza

Vazopresory-rezistentní hypotenze u novorozence

Teoretické základy použití nízké dávky HC u novorozenců s vazopresory-rezistentní hypotenzí

1. Relativní adrenální insuficience VLBWI

Léčba = suplementace kortikosteroidy

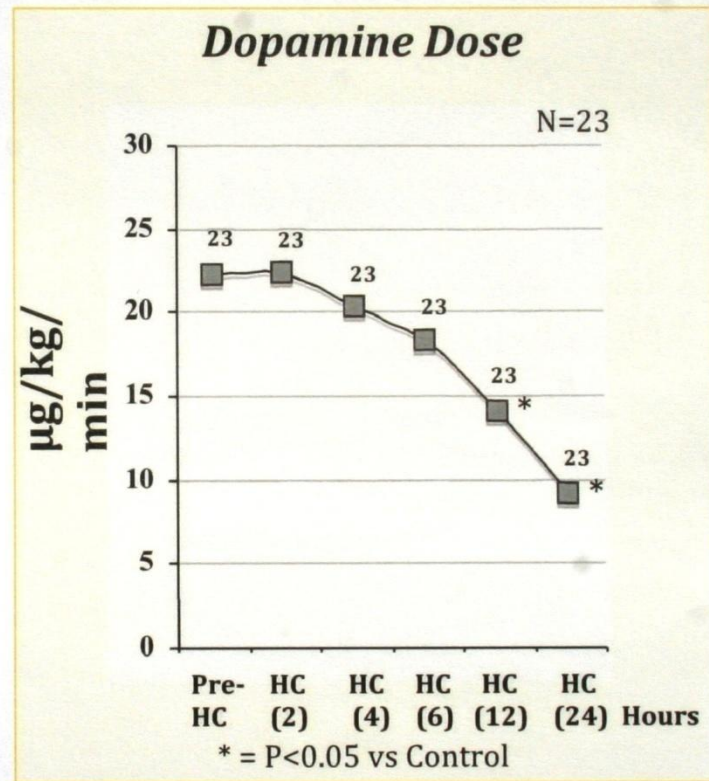
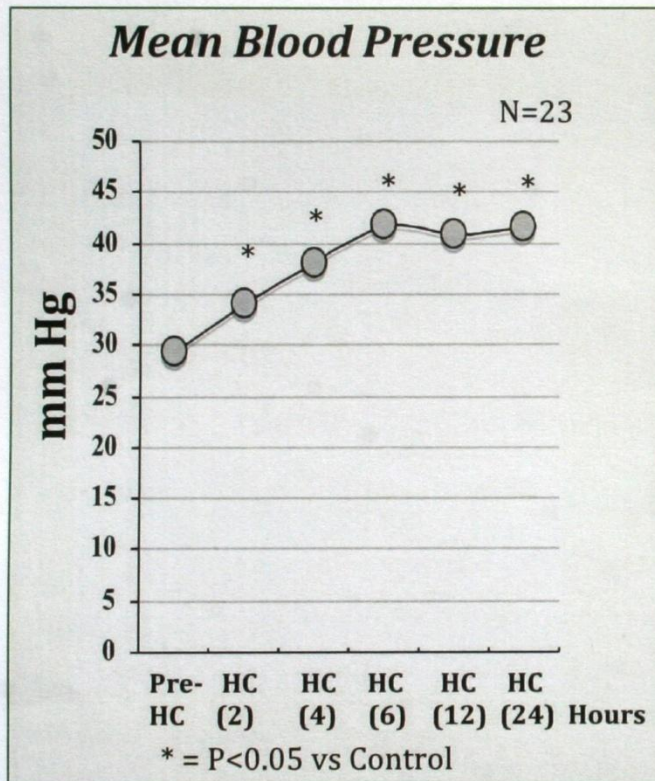
1. Down-regulace adrenergických receptorů u kritického onemocnění vede poklesu citlivosti kardiovaskulárního systému na endogenní a exogenní katecholaminy

Down-regulace adrenergických receptorů = reverzibilní kortikosteroidy

Mechanismy kardiiovaskulárního působení a účinnosti hydrokortizonu (1)



Změny v krevním tlaku a inotropní podpora u nedonošených novorozenců se šokem: odpověď na hydrokortizon



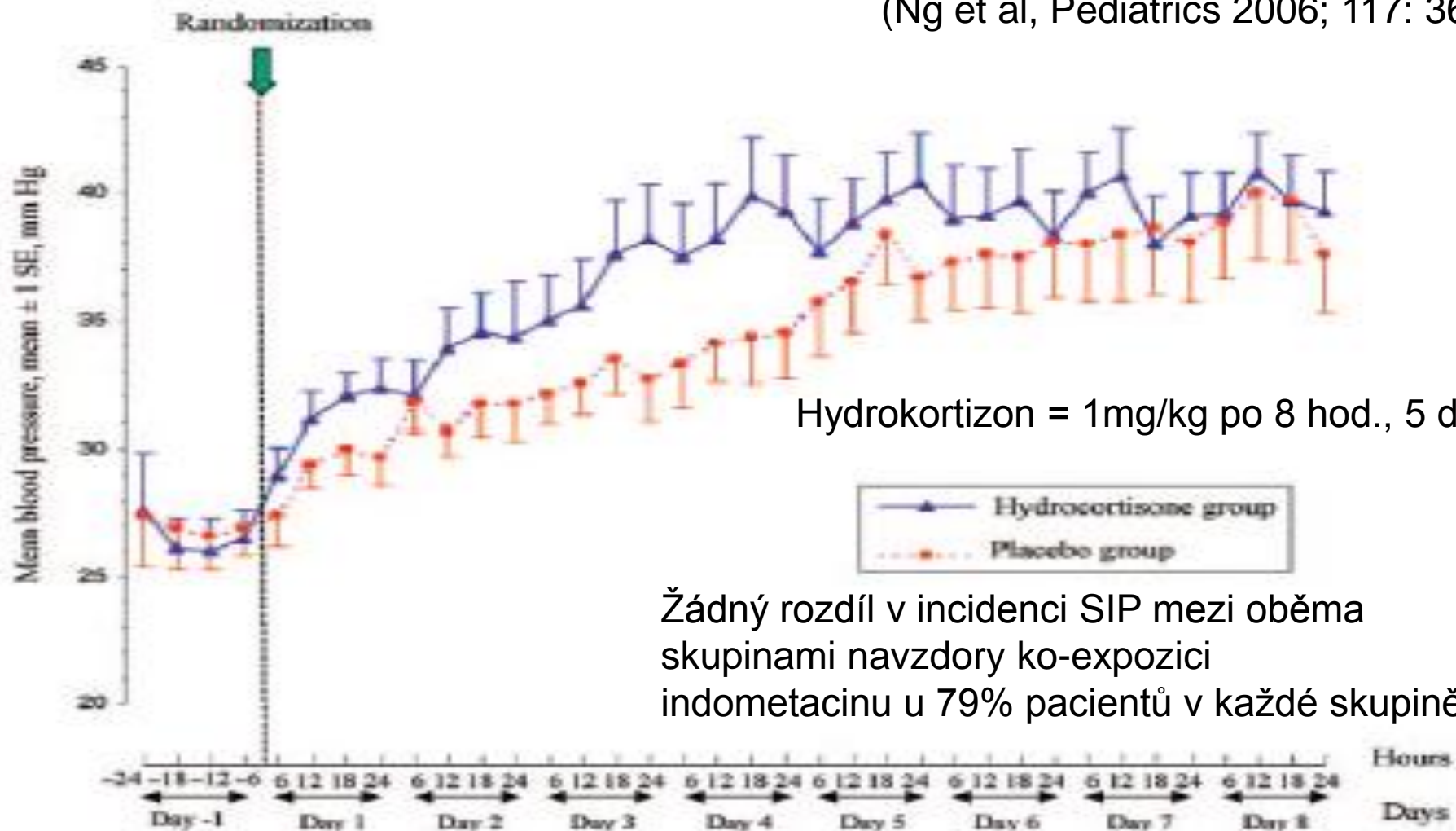
Negenový účinek gluko/mineralokortikoidů:

1. Inhibice katechol-O-metyltransferázy a reabsorpce noradrenalinu
2. ↑ dostupnost intracelulárního Ca^{++} cestou PLC-PKC nebo aktivací Ca-kanálů kalmodulinem
3. ↑ integrita kapilár v důsledku ↓ produkce cytokinů/chemokinů

(Seri et al; Pediatrics 2001; 107: 1070)

Dvojitě slepá randomizovaná kontrolovaná studie s nízko dávkovaným HC v léčbě refrakterní hypotenze VLBW novorozenců během prvních 24 hodin života

(Ng et al, Pediatrics 2006; 117: 367)



Hydrokortizon = 1mg/kg po 8 hod., 5 dnů

Žádný rozdíl v incidenci SIP mezi oběma skupinami navzdory ko-expozici indometacinu u 79% pacientů v každé skupině

Hydrokortizon pro hypotenzi a závislost na vazopresorech u nedonošených novorozenců: metaanalýza

Předpoklady: Nebyla dosažena plná shoda kolem hemodynamické účinnosti podání hydrokortizonu u hypotenzních a vazopresory-dependentních nedonošených novorozenců.

Cíl: Vyšetřit účinnost hydrokortizonu v léčbě hypotenze a redukci vazopresorické potřeby u nedonošených novorozenců.

Metoda: Standartní techniky metaanalýzy, včetně modelů náhodných a fixních jevů, byly použity k výpočtu vzájemné korelace míry účinku a hladin významnosti.

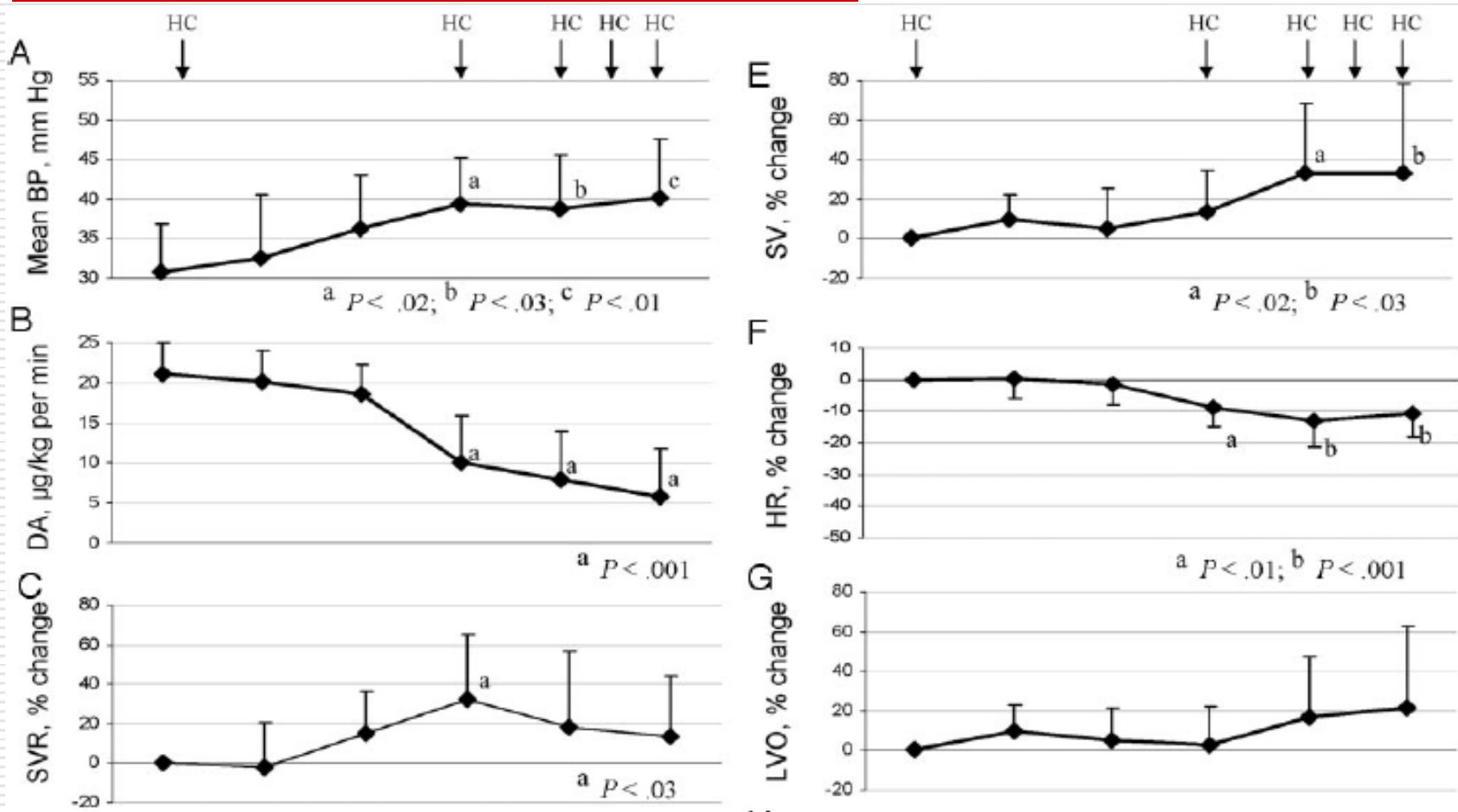
Výsledek: Metaanalýza náhodných jevů ukázala, že hydrokortizon zvyšuje krevní tlak (7 studií, N=144; $r=0,71$, 95%CI=0,18-0,92) a redukuje potřebu vazopresorů (5 studií, N=93; $r=0,74$, 95%CI=0,0084-0,96). Počet nových studií vyrovnávajících nulové výsledky, potřebných k vzestupu celkové hodnoty p na 0,05, je $k=78$ pro vzestup krevního tlaku a $k=47$ pro redukci vasopresorické potřeby.

Závěr: Účinky hydrokortizonu na vzestup krevního tlaku a snížení potřeby vazopresorů u nedonošených novorozenců jsou nezlomné s velkou tolerancí pro budoucí nulové výsledky. Skutečné klinické výhody vzestupu krevního tlaku a poklesu vazopresorické potřeby však zůstávají neznámé. Dlouhodobé následky podávání hydrokortizonu musí být ještě plně objasněny.

Mechanismy kardiiovaskulárního působení a účinnosti hydrokortizonu (2)

- Způsobuje hydrokortizon vzestup krevního tlaku primárně zvýšením systémové vaskulární rezistence?
 - Jestliže ano, může podání hydrokortizonu vést k poklesu systémového průtoku krve, navzdory vzestupu krevního tlaku.
-

Hemodynamické účinky hydrokortizonu u nedonošených novorozenců s vazopresory-rezistentním šokem



N=15; BW=695g (495-2095); GA=26wks (23-34); PMA=28wks (24-35)

(Nori et al, Pediatrics 2006; 118: 1456)

Hemodynamické účinky hydrokortizonu u nedonošených novorozenců s vazopresory-rezistentním šokem

ZÁVĚR

U nedonošených novorozenců, kteří vyžadují vysokou dávku dopaminu k udržení krevního tlaku na nejnižší přijatelné hodnotě:

hydrokortizon zlepšuje krevní tlak, aniž by byly ohroženy srdeční funkce, systémová perfúze a průtok krve mozky a ledvinami.

Vybrané potenciální vedlejší účinky podávání HC

1. Abnormality elektrolytů
 2. Hypertenze
 3. Systémové nebo lokální infekce (baktérie, viry, plísně)
 4. Metabolické abnormality (hyperglykémie)
 5. **Spontánní perforace ilea (SIP)**
 6. Abnormality neurologického vývoje
-

Profylaxe časně insuficience nadledvin k prevenci BPD

Perforace GIT bez NEC během studie (ELBWI, 1.-18.den života):

Medikace	Počet dětí	Perforace
Celkový soubor	360	21 (6%)
1. Incidence během přiřazené studie		
Hydrokortizon + indometacin	139	16 (12%) *
Hydrokortizon samotný	41	1 (2%)
Placebo + indometacin	136	2 (1%)
Placebo samotné	44	2 (5%)
2. Incidence po podání jakéhokoliv glukokortikoidu		
Glukokortikoid + indometacin	184	16 (9%) **
Glukokortikoid samotný	50	1 (2%)
Indometacin samotný	91	2 (2%)
3. Žádná	35	2 (6%)

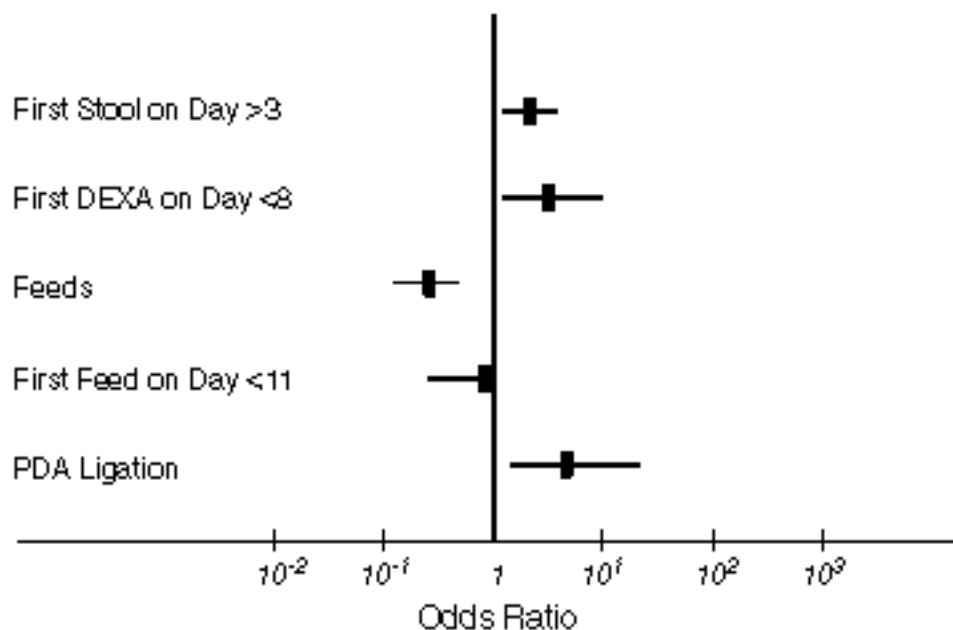
*Signifikantní rozdíl mezi léčenými skupinami u dětí, které dostali indometacin (P=,0009)

**Signifikantní rozdíl mezi skupinami s/bez glukokortikoidu u dětí, které dostali indometacin (P=,041)

(Watterberg et al; Pediatrics 2004;114:1649)

Signifikantní prediktory spontánní perforace ilea u VLBW novorozenců

Jednoveriační analýza*



Multivariační logistická regresní analýza

Po nastavení klinicky relevantních proměnných, pacienti, kteří dostali **≥3 dávky indometacinu a ≥3 dávky nízko dávkovaného dexamethasonu** (0,3 mg/kg/3 dny) pro refrakterní hypotenzi během 1. postnatálního týdne měli **9,6x větší pravděpodobnost rozvoje SIP** (95% CI 1,22-75,71).

* Samotná expozice indometacinem nezvýšila riziko SIP

N=16+32

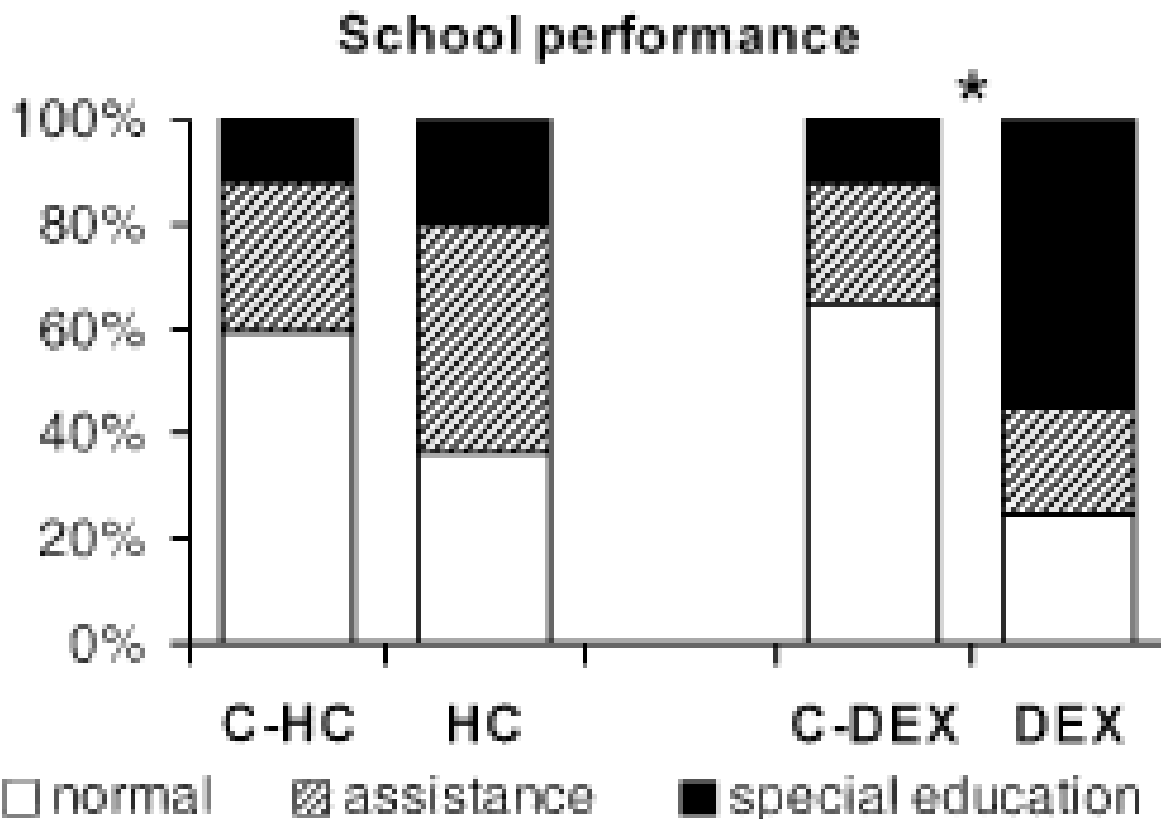
(Paquette et al; J Perinatol 2006; 26: 486)

Vybrané potenciální vedlejší účinky podávání HC

1. Abnormality elektrolytů
 2. Hypertenze
 3. Systémové nebo lokální infekce (baktérie, viry, plísně)
 4. Metabolické abnormality (hyperglykémie)
 5. Spontánní perforace ilea (SIP)
 6. **Abnormality neurologického vývoje**
-

Vliv postnatálně podávaných steroidů na školní výkon

- HC= 5-1 mg/kg/den
snižující se během 22. dnů
- DEX=0,5-0,1 mg/kg/den
snižující se během 21. dnů
- **Control-HC skupina**
N=25; GA=28,4±1,5 t.
- **Hydrocortison skupina**
N=25; GA=28,3±1,4 t.
- **Control-DEX skupina**
N=23; GA=27,7±1,7 t.
- **Dexamethasone skupina**
N=23; GA=27,5±1,5 t.



Neurologické výsledky mezi 5-7 roky věku
Control-HC a Hydrocortison = 20; Control-DEX a Dexamethasone = 17
* = P<0,05 vs Control

Vyloučení pacienti S IVH II-III

(Heide-Jalving et al; Acta Paediatr 2003; 92: 827)

Strukturální a funkční vývoj mozku po léčbě Hydrokortizonem pro CLD novorozence

Hydrocortison byl podáván VLBW novorozencům k prevenci nebo léčbě BPD po 1. postnatálním týdnu po dobu >22 dnů v kumulativní dávce dosahující 50mg/kg

Kvantitativní 3-rozměrné MRI objemy mozkových tkání a WISC skóre (\pm SE) v 8 letech věku u předčasně narozených dětí s/bez HC

skupina	s HC ** (n=23)	bez HC (n=35)	P*
Šedá hmota ***	650 \pm 7,0	640 \pm 5,6	0,31
Bílá hmota ***	503 \pm 6,1	510 \pm 4,9	0,424
Mozkomíšní mok ***	227 \pm 7,4	224 \pm 6,0	0,77
Objem hippocampu ***	5,92 \pm 0,15	5,81 \pm 0,12	0,563
WISC-R skóre	100,8 \pm 13	98,6 \pm 12,3	0,53

* analýza vzájemné korelace zahrnující skupinu a pohlaví jako faktory a intrakraniální objem jako proměnou

** žádné rozdíly v 15-slovním paměťovém testu a skóre IQ mezi oběma skupinami

***průměr \pm SE (ml)

Růst a výsledky neurologického vývoje po časně léčbě nízkodávkovaným Hydrokortizonem u ELBWI

outcome	Hydrokortizon (N=126)	Placebo (N=126)	Odds ratio (95% CI) nebo P
DMO, n (%)	16 (13)	18 (14)	0,71 (0,73-1,57)
Bayley MDI, mean ± SD	80 ± 19	77 ± 19	0,08
Bayley PDI, mean ± SD	83 ± 19	84 ± 20	0,82
Bayley BRS, mean ± SD	36 ± 27	36 ± 27	0,76
Vědomí neměnnosti objektu, %	89	79	2,19 (1,06-4,52) *
Bayley MDI <70, %	27	37	0,47 (0,25-0,87) **
Bayley PDI <70, %	26	23	1,03 (0,55-1,91)
NDI	39	44	0,66 (0,37-1,14)
NDI nebo úmrtí, n/N (%)	81/156 (52)	88/158 (56)	0,68 (0,41-1,10)
Normální funkční hrubá motorika, n (%)	97 (77)	93 (74)	1,36 (0,74-2,51)
Normální chůze, n (%)	90 (71)	84 (67)	1,36 (0,75-2,44)
Samostatné krmení, n (%)	90 (73)	82 (65)	1,72 (0,96-3,08)

Analýzy Odds ratio a hodnoty P byly nastaveny pro stratifikaci proměnných

Signifikantně rozdílné mezi skupinami: * = P=,03; ** = P=,017 (Watterberg et al; Pediatrics; 2007;120: 40-48)

Růst a výsledky neurologického vývoje po časně léčbě nízkodávkovaným Hydrokortizonem u ELBWI

ZÁVĚRY

1. Časná léčba nízkodávkovaným hydrokortizonem nebyla spojena se zvýšením DMO
2. Léčené děti měly známky zlepšeného neurologického vývoje

Použití Hydrokortizonu u VLBW novorozenců během prvních 2 postnatálních týdnů k léčbě vasopresory-rezistentní hypotenze

1. Ko-expozice nízké dávky HC (nebo dexamethasonu) a indometacinu nebo ibuprofenu významně zvyšuje riziko spontánní gastrointestinální perforace u ELBW novorozenců během prvních 2 postnatálních týdnů (později?)
 2. Vyšší bazální sérové hladiny kortizolu mohou identifikovat pacienty s vyšším rizikem GI perforace (SIP)
 3. Časná podání nízké dávky HC bez expozice indometacinu nezvyšuje incidenci SIP
 4. Ačkoliv časná a pozdní léčba HC asi nemá dlouhodobé vedlejší vlivy na neurologický vývoj, jsou potřebná další data
-

Použití Hydrokortizonu u VLBW novorozenců během prvních 2 postnatálních týdnů k léčbě vasopresory-rezistentní hypotenze

PRAXE ???

1. Je-li to možné, nepodávat nízké dávky hydrokortizonu u VLBW novorozenců během několika prvních postnatálních dnů, dokud není vyloučena potřeba podávat indometacin k uzávěru PDA.
 2. Před nasazením HC odeslat krev na vyšetření bazální hodnoty kortizolu v séru. Je-li vysoká, pokusit se pak HC rychle ukončit.
-

.....?

