

Κλινική μελέτη

Προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών

Γ.Π. Ταμπακούδης
Ε.Α. Ασημακόπουλος
Α.Π. Αθανασιάδης
Ι.Ν. Μπόντης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η προγεννητική λήψη κορτικοστεροειδών βελτιώνει τη νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα, φαίνεται ότι ελαττώνει τον κίνδυνο αναπνευστικής δυσχέρειας (DRS), την παρατεταμένη χορήγηση οξυγόνου, την αναπνευστική υποστήριξη, βελτιώνει τη σταθερότητα του αναπνευστικού συστήματος, την ενδοκοιλιακή αιμορραγία, καθώς επίσης και τη θνησιμότητα κατά 50% ή περισσότερο. Πρόσφατα δεδομένα από μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες (29.557 μονήρη ζώντα νεογνά) ανέφεραν τα εξής: Η έκθεση σε παραπάνω από μία δόση κορτικοστεροειδών προγεννητικά είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική ελάττωση του βάρους γέννησης κατά 22% ($p < 0.0001$), του μήκους σώματος κατά 5% ($p < 0.0002$) και της περιφέρειας της κεφαλής κατά 6% ($p < 0.0005$) σε μονήρη πρόωρα νεογνά. Η θεραπεία με μία μόνο δόση είχε τις παραπάνω επιπτώσεις, αλλά όχι στην περιφέρεια της κεφαλής. Ο συνδυασμός προγεννητικής χορήγησης δεξαμεθαζόνης και βιταμίνης K1 ελαττώνει τη συχνότητα και τη βαρύτητα της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας. Παρατηρήθηκε ελάττωση της περιφέρειας της κεφαλής στα παιδιά των 6 και 10 ετών που έλαβαν επαναλαμβανόμενες δόσεις κορτικοστεροειδών προγεννητικά. Επίσης, η χορήγησή τους σε μονήρεις κυήσεις μεταξύ 24 και 34 εβδομάδων συνοδεύεται από χαμηλή επίπτωση αναπνευστικών διαταραχών στα νεογνά ηλικίας 34-36 εβδομάδων.

Όροι ευρετηρίου: προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών, προωρότητα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η προγεννητική λήψη κορτικοστεροειδών βελτιώνει τη νεογνική νοσηρότητα και έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο του συνδρόμου της αναπνευστικής δυσχέρειας, της ενδοκοιλιακής εγκεφαλικής αιμορραγίας και γενικά τη θνητότητα περισσότερο από 50%¹⁻⁴. Ερωτήματα, όμως, παραμένουν όσον αφορά στη διάρκεια της δράσης τους, στη δυνατότητα της μείωσής τους με τον χρόνο και στη χρησιμότητα της επαναχορήγησής τους. Παρά την έλλειψη δεδομένων, πολλοί ιατροί, σε μία προσπάθεια να εξασφαλίσουν στο να λάβουν όλες οι έγκυες τη μέγιστη δυνατή δράση της θεραπείας αυτής πριν τον πρόωρο τοκετό, ξαναχορηγούν τη θεραπεία αυτή όταν οι ασθενείς τους συνεχίζουν να μην έχουν γεννήσει για περισσότερο από 7 επιπλέον ημέρες από την αρχική χορήγηση της θεραπείας αυτής.

Πρόσφατα, έρευνες σε πειραματόζωα και σε αναδρομικές μελέτες σε ασθενείς, παρουσίασαν επιβλαβή δράση επαναληπτικών δόσεων κορτικοστεροειδών. Μερικές από τις επιβλαβείς αυτές δράσεις είναι το ελατ-

Α΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου»,
Θεσσαλονίκη

Αλληλογραφία:
Α΄ Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ
Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου»,
Θεσσαλονίκη
Περιφερειακή οδός Ν. Ευκαρπία
56403 Θεσσαλονίκη
Κατατέθηκε: 12/10/07
Εγκρίθηκε: 17/12/07

τωμένο βάρος γέννησης και της περιμέτρου της κεφαλής⁵⁻⁷. Μόνο σε μία τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη δεν αποδείχθηκε η δυσμενής δράση των επαναληπτικών δόσεων στο βάρος του νεογνού⁸.

Μία μόνο προγεννητική λήψη κορτικοστεροειδών από τη μητέρα παραμένει η πιο αποτελεσματική προγεννητική στρατηγική για τη μείωση ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων από έναν πρόωρο τοκετό⁹. Επίσης, μία μόνο λήψη κορτικοστεροειδών σε μητέρες με κίνδυνο πρόωρου τοκετού δεν έχει αποβεί αποτελεσματική σε νεογνά τα οποία γεννήθηκαν σε περισσότερες από 7 ημέρες από την αρχική θεραπεία⁹ και ο κίνδυνος για αυξημένο περιγεννητικό θάνατο αυξάνεται σημαντικά¹⁰. Στα πειραματόζωα η επαναληπτική προγεννητική δόση βηταμεθαζόνης σε σχέση με τη δοσολογία είχε όφελος για την αναπνευστική λειτουργία¹¹, αλλά όμως εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανάπτυξη των πνευμόνων¹², στη σκελετική ανάπτυξη¹¹, στη λειτουργία του άξονα υπόφυσης – υποθαλάμου – επινεφριδίων¹¹ και στη νευρωνική μυελινοποίηση¹³.

Στον άνθρωπο υπήρξε ανησυχία ότι η προγεννητική δόση κορτικοστεροειδών αυξάνει τον κίνδυνο της μητρικής μόλυνσης μετά από την πρόωρη ρήξη των υμένων⁹. Για το νεογνό, σε μερικές μη τυχαιοποιημένες μελέτες παρατηρήθηκε ότι η επαναληπτική λήψη κορτικοστεροειδών είχε ανεπιθύμητες ενέργειες σε μετρήσεις της ανάπτυξης κατά τον τοκετό¹⁴, αύξηση του κινδύνου για περιγεννητική μόλυνση, κατάργηση του άξονα υπόφυσης – υποθαλάμου – επινεφριδίων, ανεπιθύμητες ενέργειες στη συμπεριφορά του παιδιού¹⁵ και παθολογική ψυχοκινητική ανάπτυξη¹⁶. Εντούτοις, άλλες μελέτες δεν έδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη νευροαισθητηριακή διαταραχή^{14,17,18} και μία μελέτη έδειξε μάλιστα προστασία έναντι της εγκεφαλικής παράλυσης¹⁵. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια από την προγεννητική επαναληπτική λήψη κορτικοστεροειδών είναι λοιπόν αβέβαιη και γι' αυτό απαιτούνται περαιτέρω τυχαιοποιημένες μελέτες^{6,9,19,20}.

ΝΕΟΤΕΡΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Οι Warner και συν.²¹ αναφέρουν τα εξής για την επαναληπτική προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών: μείωση του βάρους γέννησης και αύξηση στα μικρά για την αντίστοιχη ηλικία νεογνά μεταξύ των νεογνών τα οποία είχαν εκτεθεί σε επαναληπτικές λήψεις κορτικοστεροειδών. Επίσης, διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση στην ειδική αναπνευστική και καρδιαγγειακή πορεία, ιδίως σε νεογνά τα οποία γεννήθηκαν πολύ πρόωρα.

Ο μηχανισμός της μεταβολής της ανάπτυξης και η κλινική της σημασία δεν είναι γνωστά. Αν και παρατηρήθηκε ανησυχιακή μείωση του βάρους και του μήκους, δεν παρατηρήθηκε μείωση σε άλλες παραμέτρους της ανάπτυξης του νεογνού, συμπεριλαμβανομένης της περι-

μέτρου της κεφαλής, του μήκους των άκρων ή του δείκτη βάρους. Από τη στιγμή που η μείωση αυτή παρατηρήθηκε σε νεογνά τα οποία είχαν εκτεθεί σε 4 ή περισσότερες λήψεις κορτικοστεροειδών, μάλλον υπήρξε ένα όριο έκθεσης στο φάρμακο το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολικές αλλαγές πριν την εμφάνιση της μείωσης του βάρους. Εναλλακτικά, μία μικρότερη έκθεση θα μπορούσε να έχει μία επίδραση στην ανάπτυξη, αλλά δεν θα μπορούσε να ανιχνευθεί λόγω του ότι οι κηφίσεις στις οποίες έλαβαν χώρα 3 ή λιγότερες λήψεις κορτικοστεροειδών ο τοκετός έγινε σχετικά γρήγορα μετά τη θεραπεία.

Υπάρχουν λίγες πληροφορίες σχετικά με τις μακροπρόθεσμες συνέπειες στην ανάπτυξη, λόγω καθυστέρησης σε σχέση με την επαναληπτική λήψη κορτικοστεροειδών στον άνθρωπο. Σε μία αναδρομική μελέτη οι French και συν.⁶ έδειξαν ότι νεογνά που γεννήθηκαν σε ηλικία μικρότερη της 10¹⁵ εκατοστιαίας αναλογίας και τα οποία είχαν εκτεθεί ενδομήτρια σε 3 ή περισσότερες λήψεις κορτικοστεροειδών πρόλαβαν να αναπτυχθούν κανονικά μέχρι την ηλικία των 3 ετών, χωρίς αυξημένο κίνδυνο νευρολογικών επιπλοκών⁶. Άλλες αναδρομικές μελέτες δεν ήταν τόσο καθησυχαστικές, αλλά σε αυτές υπήρξαν διαφορούμενοι παράγοντες, καθώς κηφίσεις που διατηρούνταν για 3 ή 4 εβδομάδες επιπλέον μετά από συμπτώματα πρόωρου τοκετού μπορεί να είχαν διαφορετική έκβαση σε σχέση από αντίστοιχες ίδιας ηλικίας κηφίσεις που είχαν όμως οξύ τοκετό⁵.

Δεν ήταν δυνατό να δειχθεί αν η εβδομαδιαία λήψη κορτικοστεροειδών ήταν αποτελεσματική στο να μειώσει γενικά τη νοσηρότητα στα νεογνά στις αντίστοιχες κηφίσεις. Εντούτοις, τα ευρήματα δεν ήταν μεγάλης ισχύος, καθώς η έρευνα αυτή τελείωσε πριν να αυξηθεί το δείγμα. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει στη λανθασμένη απόρριψη μερικών παρατηρημένων επιδράσεων ως μη σημαντικές²².

Παρά το μικρό δείγμα παρατηρήθηκε μείωση της νοσηρότητας σε σχέση με το αναπνευστικό και καρδιαγγειακό σύστημα, ιδίως σε νεογνά που γεννήθηκαν πριν τις 32 εβδομάδες. Επίσης, νεογνά από μητέρες που εκτέθηκαν σε επαναληπτικές λήψεις στεροειδών είχαν μία σημαντική μείωση στην ανάγκη από αναπνευστική στήριξη, χρήσης επιφανειοδραστικού παράγοντα, επίπτωσης πνευμοθώρακα, και ανάγκης αύξησης αρτηριακής πίεσης ή όγκου πλάσματος.

Η ωφέλεια από επαναληπτικές λήψεις στεροειδών σε πολύ πρόωρα νεογέννητα έχει ήδη μελετηθεί από τον Guinn και συν.⁸ Στην τυχαιοποιημένη τους μελέτη σε σχέση με επαναληπτικές λήψεις στεροειδών παρατηρήθηκε μείωση στην πορεία σοβαρών RDS (αναπνευστικής δυσχέρειας), BPD, σήψης, σοβαρής IVH/PVL, NEC και νοσηρότητας, σε νεογέννητα τα οποία γεννήθηκαν πριν τις 28 εβδομάδες. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μία σημαντική μείωση στη συχνότητα σοβαρής αναπνευ-

στικής δυσχέρειας στο γενικότερο πληθυσμό. Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώνουν μελέτες σε πειραματόζωα, οι οποίες έδειξαν σημαντική βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας σε πρόωρα πρόβατα, τα οποία έλαβαν πολλαπλές εβδομαδιαίες λήψεις κορτικοστεροειδών σε σχέση με μία μόνο λήψη⁷.

Δεν είναι δυνατό από τα δεδομένα αυτά να προσδιοριστεί κατά πόσο η βελτιωμένη πορεία σχετίζεται με τη συσσωρευτική επίδραση των πολλαπλών χορηγήσεων ή στη μείωση του χρόνου από την τελευταία χορήγηση μέχρι τον τοκετό. Είναι πιθανό πως η βελτίωση οφείλεται και στα δύο. Από μελέτες *in vitro* αποδείχθηκε ότι η παραγωγή επιφανειοδραστικού παράγοντα ελαττώνεται με το χρόνο μετά την απομάκρυνση των στεροειδών από τα κύτταρα του πνεύμονα²³, τονίζοντας ότι ένα στοιχείο από τη βελτιωμένη πνευμονική απόδοση οφείλεται στη συνεχή παραγωγή surfactant μετά από χορήγηση κορτικοστεροειδών. Εναλλακτικά, η προγεννητική λήψη κορτικοστεροειδών επέφερε δομικές αλλαγές στην ωριμότητα του πνευμονικού παρεγχύματος, οι οποίες είναι απίθανο να είναι αναστρέψιμες και μπορεί να αυξάνουν μετά από κάθε χορήγηση⁷.

Τα ευρήματα αυτά προτείνουν ότι η εβδομαδιαία λήψη ρουτίνας στεροειδών σε όλες τις εγκύους με υψηλό κίνδυνο για πρόωρο τοκετό δεν δικαιολογείται και μάλιστα μπορεί να είναι επιβλαβής και οδηγεί σε θεραπεία πολλών νεογνών τα οποία ωφελήθηκαν λίγο ή καθόλου. Για παράδειγμα, στο δείγμα το 77% από τις κύσεις που επιλέχθηκαν για επαναληπτικές λήψεις στεροειδών οδηγήθηκε σε τοκετό από τις 32 εβδομάδες και μετά. Μεταξύ αυτών στην ομάδα placebo που οδηγήθηκαν σε τοκετό μετά τις 32 εβδομάδες η νοσηρότητα ήταν πραγματικά σπάνια. Θάνατος και χρόνια πνευμονική νόσος συνέβησαν στο 0.5% των νεογνών και σε καμία περίπτωση IVH βαθμού III/IV ή PVL.

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΙΑΣ ΜΟΝΟ ΕΝΑΝΤΙ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΧΟΡΗΓΗΣΕΩΝ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΣΕ ΠΡΩΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ

Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η σύγκριση της έκβασης μεταξύ της χορήγησης μίας μόνο έναντι πολλαπλών χορηγήσεων κορτικοστεροειδών προγεννητικώς σε πρόωρα νεογνά. Η μελέτη συμπεριέλαβε 704 νεογνά μεταξύ 24-32 εβδομάδων. Το μητρικό και περιγεννητικό αποτέλεσμα συγκρίθηκε μεταξύ 294 (42%) νεογνών, τα οποία δεν έλαβαν κορτικοστεροειδή προγεννητικά (antenatal corticosteroids - AC), 257 (36%) τα οποία έλαβαν μία μόνο δόση (AC) και 153 (22%) τα οποία έλαβαν πολλαπλές δόσεις (AC). Οποιαδήποτε χορήγηση (AC) συγκρινόμενη με μη χορήγηση (AC) έδειξε ελαττωμένη μικτή νεογνική νοσηρότητα (51% έναντι 62%), νεογνικό θάνατο (52% έναντι 62%), νόσο της υαλοει-

δούς μεμβράνης (45% έναντι 57%), αυξημένη επίπτωση χοριοαμνιονίτιδας (17% έναντι 11%) και πνευμονικό οίδημα (12% έναντι 1%). Πολλαπλές χορηγήσεις AC σε σύγκριση με μία μόνο χορήγηση AC σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό θετικών καλλιεργείων στη μητέρα (44% έναντι 31%), μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά (35% έναντι 21%) και ενδοκοιλιακή αιμορραγία (45% έναντι 34%). Οι πολλαπλές χορηγήσεις κορτικοστεροειδών σε σύγκριση με μία μόνο χορήγηση δεν ελαττώνουν την περαιτέρω μικτή νεογνική νοσηρότητα, αλλά αυξάνουν τον κίνδυνο θετικών καλλιεργείων στη μητέρα, τη γέννηση νεογνών μικρών για την ηλικία κύησης και πιθανή εμφάνιση ενδοκοιλιακής αιμορραγίας²⁴.

ΑΛΛΑΓΗ ΤΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΣΕ ΠΡΩΩΡΟ ΤΟΚΕΤΟ

Αυτή η μελέτη στοχεύει στην παρακολούθηση και τον έλεγχο της αλλαγής της προγεννητικής χορήγησης κορτικοστεροειδών σε πρόωρο τοκετό, προσδιορισμό του τρόπου που θα έπρεπε οι ιατροί να ορίσουν και να αναγνωρίσουν παράγοντες που σχετίζονται με μία τέτοια εντολή. Τα ιατρικά ιστορικά ανασκοπήθηκαν ποσοτικά, καθώς και η συνεχής παρακολούθηση από τους ιατρούς οι οποίοι και έδωσαν συνέντευξη. Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν ότι η προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών σε πρόωρους τοκετούς αρχικά διπλασιάστηκε αφότου η απόδειξη έγινε διαθέσιμη και τριπλασιάστηκε μετά τη διάδοση των οδηγιών. Η προγεννητική χρήση κορτικοστεροειδών σε γυναίκες με ηλικία κύησης μικρότερη των 34 εβδομάδων αυξήθηκε σημαντικά από 41% σε 71% και 73%, ($p < 0.01$)²⁵.

ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΝΗΛΙΚΟ ΖΩΗ

Τόσο η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών στη μητέρα, όσο και η μητρική πρωτεϊνική διαίτα ή η απαγόρευση τροφής κατά την κύηση επιβαρύνουν τη νεφρική λειτουργία με τη δημιουργία λιγότερων νεφρώνων, συντελώντας στην εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης στους ενήλικες απογόνους. Σε έμβρυα αρουραίων χορηγήθηκε θεραπεία με δεξαμεθαζόνη (dexamethazone) (100mg/kg/day sc) σε 1-10 ημέρες (ED - πρόωμη χορήγηση δεξαμεθαζόνης) ή 15-20 ημέρες (LD - όψιμη χορήγηση δεξαμεθαζόνης) κατά την κύηση. Επιπρόσθετα, τρεις ομάδες εγκυμονούντων αρουραίων χωρίστηκαν κατά ζεύγη, η μία έλαβε πρόωμα δεξαμεθαζόνη (α), η δεύτερη έλαβε όψιμα (β) και η τρίτη δεν έλαβε καμία θεραπεία (γ). Οι μητέρες - αρουραίοι που τους χορηγήθηκε δεξαμεθαζόνη ελάττωσαν την πρόσληψη τροφής και έχασαν ή απέτυχαν να αυξήσουν το βάρος τους κατά τη διάρκεια της

θεραπείας. Το βάρος σώματος των α μητέρων έφτασε στα φυσιολογικά όρια μετά από την περίοδο θεραπείας, ενώ το βάρος των β μητέρων όχι. Στην ενηλικίωση (περίπου 21 εβδομάδες), χρονικά οι άρρηνες απόγονοι των α μητέρων είχαν φυσιολογική αρτηριακή πίεση ($125 \pm 2\text{mmHg}$ έναντι $126 \pm 1\text{mmHg}$ στις γ), ενώ οι απόγονοι των β μητέρων ήταν υπερτασικοί ($136 \pm 3\text{mmHg}$). Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης δεν ήταν σημαντικά διαφορετικός μεταξύ των ομάδων. Ποσοτικά παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν σε θηλυκούς απογόνους. Παρόλ' αυτά, οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της διαχείρισης των γλυκοκορτικοειδών σ' αυτές τις δόσεις στην αρτηριακή πίεση των απογόνων μπορεί σε μεγάλο μέρος να εξηγηθεί από την ελάττωση της πρόσληψης τροφής από τη μητέρα. Αυτά τα στοιχεία προτείνουν ότι η λήψη γλυκοκορτικοειδών και τροφής από τη μητέρα ή η απαγόρευση πρωτεϊνών μπορεί, τουλάχιστον κατά μέρος, να μοιραστούν έναν κοινό μηχανισμό για τον κληρονομικό προγραμματισμό της υπέρτασης²⁶.

ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ: ΟΦΕΛΗ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΙ

Μια ευνοϊκή αναλογία οφέλους - κινδύνου είναι καλά εδραιωμένη για μία μόνο δόση κορτικοστεροειδών προγεννητικά σε έγκυες με κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Παρατηρείται σημαντική ελάττωση της νοσηρότητας και της θνητότητας. Κανένας δυσμενής παράγοντας δεν περιγράφηκε μετά από μία μόνο χορήγηση. Πιθανά οφέλη επαναλαμβανόμενων χορηγήσεων περιλαμβάνουν χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης της αναπνευστικής δυσχέρειας (RDS), καθώς και ελάττωση της χρήσης οξυγόνου. Αναφέρονται μακροπρόθεσμες συνέπειες, κυρίως νευρολογικές. Οι Saizου και συν.²⁷ προτείνουν τη χορήγηση βηταμεθαζόνης έναντι της δεξαμεθαζόνης, λόγω των καλύτερων επιδράσεων.

ΕΠΙΠΕΔΑ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ ΣΤΗΝ ΟΜΦΑΛΙΚΗ ΦΛΕΒΑ ΚΑΙ ΟΜΦΑΛΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑ ΜΕ Ή ΧΩΡΙΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ

Μελετήθηκαν τα επίπεδα κορτιζόλης στην ομφαλική φλέβα και ομφαλική αρτηρία σε 35 νεογνά, ηλικίας κύησης 23-41 εβδομάδων, με ή χωρίς προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών. Η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων κορτιζόλης στην ομφαλική φλέβα και το βάρος γέννησης ήταν αρνητική στα πρόωρα νεογνά. Τα επίπεδα κορτιζόλης στην ομφαλική φλέβα στα νεογνά με προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών ήταν χαμηλότερα από αυτά που δεν έλαβαν προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών, αλλά η σχέση δεν ήταν σημαντική. Τα επίπεδα κορτιζόλης της ομφαλικής φλέβας και της ομφαλικής αρτηρίας ήταν στις ίδιες περίπου συγκυτώσεις. Επιπλέον, δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ των

επιπέδων κορτιζόλης στην ομφαλική φλέβα, στο βάρος του πλακούντα και στο Apgar score στο 1' και 5'. Σε νεογνά των οποίων το βάρος γέννησης ήταν $< 2.000\text{g}$ χωρίς προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών, υπήρχε μία αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων κορτιζόλης στην ομφαλική φλέβα και το βάρος γέννησης, αλλά δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων κορτιζόλης στην ομφαλική φλέβα και της ηλικίας κύησης²⁸.

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΝΗΛΙΚΟ ΖΩΗ ΤΗΣ ΜΙΑΣ Ή ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΩΝ ΧΟΡΗΓΗΣΕΩΝ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΣΕ ΠΡΟΒΑΤΟ

Περιγράφονται οι επιδράσεις ενέσεων βηταμεθαζόνης στη μητέρα ή στο έμβρυο προβάτου που σχετίζονται με την ανάπτυξη και την αρτηριακή πίεση μετά τον τοκετό. Υπολογίστηκε το βάρος σώματος, η αρτηριακή πίεση και ο καρδιακός ρυθμός στο πρόβατο-νεογνό μετά από μία ή επαναλαμβανόμενες δόσεις κορτικοστεροειδών στη μητέρα και το έμβρυο αντίστοιχα. Επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις βηταμεθαζόνης στη μητέρα προκάλεσαν ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη, χαμηλό βάρος σώματος και χαμηλή αρτηριακή πίεση στους τρεις μήνες ζωής.

Από τους 6 μήνες ως τα 3 έτη το βάρος σώματος, η αρτηριακή πίεση και ο καρδιακός ρυθμός δεν επηρεάστηκαν από τη θεραπεία. Στα 3,5 έτη ζωής, το βάρος του εγκεφάλου ελαττώθηκε μετά από μία ή επαναλαμβανόμενη χορήγηση βηταμεθαζόνης στη μητέρα, κατά 13% και 18%, αντίστοιχα ($p=0.001$). Η εμβρυϊκή χορήγηση βηταμεθαζόνης ελάττωσε το βάρος του εγκεφάλου από 7% σε 8% ($p=0.018$). Το βάρος άλλων οργάνων δεν επηρεάστηκε από τη θεραπεία. Το βάρος του εγκεφάλου δεν ήταν σχετιζόμενο με αυτό του σώματος στα 3,5 χρόνια ($p=0.649$), αλλά σχετιζόταν με το βάρος γέννησης ($p=0.029$)²⁹.

ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΓΙΑ ΩΡΙΜΑΝΣΗ ΤΩΝ ΕΜΒΡΥΪΚΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ ΚΑΙ Η ΜΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΒΑΡΟΥΣ, ΤΟΥ ΜΗΚΟΥΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΣ ΤΗΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ

Η μελέτη των επιδράσεων της προγεννητικής θεραπείας με κορτικοστεροειδή για την προαγωγή της ωρίμανσης των εμβρυϊκών πνευμόνων κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη εξαρτάται από τον αριθμό των χορηγήσεων. Η μελέτη βασίστηκε σε στοιχεία από Ισπανικές μελέτες συνεργασίας για τις συγγενείς ανωμαλίες (Spanish Collaboration Study of Congenital Malformations), αναλύοντας ένα δείγμα 29.557 μονήρων ζώντων νεογνών χωρίς συγγενείς ανωμαλίες. Μία κατά ομάδες ανάλυση της ηλικίας κύησης πραγματοποιήθηκε για τη σύγκριση του βάρους, του μήκους και της περιφέρειας της κεφαλής κατά τον τοκετό, σε νεογνά που εκτέθηκαν και σε νεογνά που δεν εκτέθηκαν σε δεξαμεθαζόνη/βη-

ταμεθαζόνη. Συμπερασματικά, η έκθεση σε παραπάνω από μία δόση χορήγησης κορτικοστεροειδών προγεννητικά είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική ελάττωση του βάρους γέννησης, του μήκους και της περιφέρειας της κεφαλής σε μονήρη πρόωρα νεογνά. Το βάρος γέννησης ελαττώθηκε κατά 22% ($p < 0.0001$), το μήκος κατά 5% ($p < 0.0002$) και η περιφέρεια της κεφαλής κατά 6% ($p < 0.0005$). Η θεραπεία με μία μόνο δόση χορήγησης ελάττωσε επίσης σημαντικά το βάρος, το μήκος, αλλά όχι την περιφέρεια της κεφαλής. Επιπροσθέτως, παρατηρήθηκε μία σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της θεραπείας και της ηλικίας κύησης κατά τον τοκετό, τονίζοντας ότι η επίδραση των κορτικοστεροειδών είναι ισχυρότερη στα περισσότερα πρόωρα νεογνά³⁰.

ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΤΑΧΥΝΣΗ ΤΗΣ ΩΡΙΜΑΝΣΗΣ ΤΩΝ ΕΜΒΡΥΪΚΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ ΓΙΑ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΠΡΩΡΟ ΤΟΚΕΤΟ

Εικοσιένα μελέτες (3.885 έγκυες και 4.269 νεογνά) συμπεριλήφθηκαν. Η προγεννητική θεραπεία με κορτικοστεροειδή δεν αυξάνει τον κίνδυνο για μητρικό θάνατο, χοριοαμνιονίτιδα ή επιλόχειο λοίμωξη. Επίσης, η προγεννητική θεραπεία με κορτικοστεροειδή σχετίζεται με υπερβολική ελάττωση του νεογνικού θανάτου (σχετικός κίνδυνος – ΣΚ 0.69, εύρος 0.58 έως 0.81, 18 μελέτες – 3.956 νεογνά), RDS (ΣΚ 0.66, εύρος 0.59 έως 0.73, 21 μελέτες – 4.038 νεογνά), αιμορραγία των κοιλιών του εγκεφάλου (ΣΚ 0.54, εύρος 0.43 έως 0.69, 13 μελέτες – 2.872 νεογνά), νεκρωτική εντεροκολίτιδα (ΣΚ 0.46%, εύρος 0.29 έως 0.74, 8 μελέτες – 1.675 νεογνά), αναπνευστική υποστήριξη, είσοδος στην εντατική θεραπεία (ΣΚ 0.80, εύρος 0.65 έως 0.99, 2 μελέτες - 277 νεογνά) και συστηματικές μολύνσεις κατά τις πρώτες 48 ώρες της ζωής (ΣΚ 0.56, εύρος 0.38 έως 0.85, 5 μελέτες – 1.319 νεογνά). Η προγεννητική χρήση κορτικοστεροειδών είναι αποτελεσματική σε γυναίκες με πρόωρη ρήξη εμβρυϊκών υμένων και κύηση σχετιζόμενη με υπερτασικά σύνδρομα. Συνιστάται χρήση μίας μόνο δόσης προγεννητικής χρήσης κορτικοστεροειδών για την επιτάχυνση της ωρίμανσης των εμβρυϊκών πνευμόνων σε γυναίκες με κίνδυνο πρόωρου τοκετού³¹.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΜΙΑΣ ΔΟΣΗΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΣΤΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΠΡΩΡΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ

Ερευνήθηκαν 170 νεογνά (41.4%) που εκτέθηκαν σε μία μόνο δόση βηταμεθαζόνης των 12mg πριν τον τοκετό, ενώ 241 νεογνά (58.6%) δεν έλαβαν καμία προγεννητική αγωγή. Η μέση ηλικία κύησης κατά τον τοκετό ήταν 30.4 ± 2.4 εβδ. έναντι 31.2 ± 2.9 εβδ. $p=0.004$ και το μέσο βάρος γέννησης 1.375 ± 454 g έναντι $1.625 \pm$

580g, $p < 0.001$) ήταν μικρότερα στην ομάδα που έλαβε κορτικοστεροειδή.

Συμπερασματικά, στην υποομάδα των 25-27 εβδομάδων η διασωλήνωση, η θεραπεία με επιφανειοδραστικό παράγοντα και η παρουσία ανοικτού αρτηριακού πόρου ήταν λιγότερο συχνή στην ομάδα των νεογνών που έλαβαν προγεννητικά κορτικοστεροειδή. Επίσης, τα παραπάνω νεογνά είχαν συντομότερη διάρκεια διασωλήνωσης και χορήγησης οξυγόνου. Στην υποομάδα 30-31 εβδομάδων που έλαβαν κορτικοστεροειδή είχαν μικρότερη συχνότητα μηχανικού αερισμού και μικρότερη διάρκεια θεραπείας με οξυγόνο. Ωστόσο, δεν βρέθηκαν διαφορές στην υποομάδα των 28-29 εβδομάδων και στην υποομάδα των 32-34 εβδομάδων³².

ΝΕΟΓΝΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΔΥΣΧΕΡΕΙΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ: ΜΙΑ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ

Σ' αυτή τη νοσοκομειακή μελέτη, 982 έγκυες κάτω των 32 εβδομάδων, με κίνδυνο πρόωρου τοκετού, έλαβαν μετά από 7 ή περισσότερες ημέρες από την πρώτη χορήγηση κορτικοστεροειδών τυχαιοποιημένα μία επαναλαμβανόμενη ενδομυϊκή χορήγηση 11.4mg βηταμεθαζόνης ή placebo. Αυτό επαναλαμβανόταν κάθε εβδομάδα που οι γυναίκες δεν παρουσίαζαν συμπτώματα πρόωρου τοκετού. Αυτή η έρευνα καταγράφεται ως διεθνής τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη με αριθμό ISRCTN48656428.

Λιγότερα βρέφη που εκτέθηκαν σε επαναλαμβανόμενες δόσεις κορτικοστεροειδών είχαν σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (33% έναντι 41%) και ακόμη λιγότερα είχαν σοβαρές πνευμονικές νόσους (12% έναντι 20%) σε σχέση με την ομάδα placebo. Τα νεογνά στα οποία χορηγήθηκαν επαναλαμβανόμενες δόσεις κορτικοστεροειδών χρειάζονταν μικρότερη διάρκεια για θεραπεία με οξυγόνο ($p=0.03$) και μηχανικό αερισμό ($p=0.01$). Τα αποτελέσματα για το βάρος ($p=0.04$) και την περιφέρεια της κεφαλής ($p=0.03$) κατά τον τοκετό ήταν χαμηλότερα στα νεογνά τα οποία έλαβαν επαναλαμβανόμενες δόσεις κορτικοστεροειδών σε σχέση με αυτά της ομάδας placebo. Προγεννητική χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων κορτικοστεροειδών ελαττώνει τη νεογνική νοσηρότητα³³.

ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΚΑΙ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΠΕΡΙΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ (ΡΙΝΗ) ΣΕ ΠΡΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ ΜΙΚΡΟΤΕΡΑ ΤΩΝ 35 ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ

Εκτιμήθηκε αν η συνδυασμένη θεραπεία με προγεν-

νητική χορήγηση κορτικοστεροειδών και βιταμίνη Κ είχε κάποια οφέλη, απ' ότι αν η κάθε μία από αυτές χορηγείται χωριστά, σε σχέση με την ελάττωση της συχνότητας και του βαθμού της ΡΙΥΗ σε πρόωρα νεογνά < των 35 εβδομάδων. Όλες αυτές οι 280 έγκυες διαιρέθηκαν τυχαία σε πέντε ομάδες. Η ομάδα Α (ομάδα βιταμίνης Κ) περιελάμβανε 38 έγκυες (40 νεογνά) και έλαβε προγεννητικά i.m. ή i.v. βιταμίνη Κ1 10mg ανά ημέρα για 2-7 ημέρες. Η ομάδα Β (ομάδα που έλαβε μία μόνο δόση κορτικοστεροειδών) περιελάμβανε 57 έγκυες (63 νεογνά) και έλαβε προγεννητικά i.m. ή i.v. 10mg βηταμεθαζόνης για μία μόνο ημέρα. Η ομάδα Γ (ομάδα που έλαβε δύο δόσεις κορτικοστεροειδών) περιελάμβανε 62 έγκυες (70 νεογνά) και έλαβε προγεννητικά i.m. ή i.v. 10mg βηταμεθαζόνης ανά ημέρα για δύο ημέρες. Η ομάδα Δ (συνδυασμός χρήσης δεξαμεθαζόνης και βιταμίνης Κ1) περιελάμβανε 41 έγκυες (44 νεογνά) και έλαβε 10mg δεξαμεθαζόνης για μία ημέρα και 10mg βιταμίνης Κ1 ανά ημέρα για 2-7 ημέρες. Η ομάδα ελέγχου που περιελάμβανε 82 έγκυες (87 νεογνά) δεν έλαβε δεξαμεθαζόνη ή βιταμίνη Κ1. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ΡΙΥΗ διαγνώστηκε σε 17 από τα 40 νεογνά (42.5%) στην ομάδα Α, 34 στα 63 (54%) στην ομάδα Β, 36 στα 70 (51.4%) στην ομάδα Γ, 14 στα 44 (31.8%) στην ομάδα Δ και 57 στα 87 (65.2%) στα νεογνά της ομάδας ελέγχου ($p=0.004$). Περισσότερα νεογνά στην ομάδα ελέγχου είχαν ενδοκρανιακή αιμορραγία βαθμού 3 και 4 μετά τον τοκετό ($p=0.049$). Μετά το προγεννητικό συμπλήρωμα δεξαμεθαζόνης και βιταμίνης Κ1, τόσο οι συνολικές επιπτώσεις της ΡΙΥΗ, όσο και η συχνότητα σοβαρής ΡΙΥΗ ελαττώθηκαν σημαντικά. Η συνολική και σοβαρή επίπτωση του ΡΙΥΗ στην ομάδα Β και στην ομάδα Γ δεν είχαν σημαντική διαφορά. Η μελέτη έδειξε ότι μετά από συνδυασμό προγεννητικής χορήγησης δεξαμεθαζόνης και βιταμίνης Κ1 ελαττώνεται η συχνότητα και η βαρύτητα της ΡΙΥΗ³⁴.

ΑΠΩΤΕΡΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΕΣ ΔΟΣΕΙΣ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ

Η προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών σε περιπτώσεις πρόωρου τοκετού συνοδεύεται από ελάττωση του βάρους των νεογνών και αύξηση του κινδύνου για ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη. Έγκυες μεταξύ 23–31 εβδομάδων μετά την αρχική δόση (προ επταήμερου) έλαβαν τυχαίοποιημένα εβδομαδιαίες δόσεις βηταμεθαζόνης των 12mg i.m. που επαναλήφθηκαν μετά από 24 ώρες. Επίσης, υπήρχε ομάδα placebo. Μελετήθηκαν τα παιδιά ηλικίας μεταξύ 2-3 ετών σε σχέση με την κλίμακα Bayley, τις ανθρωπομετρικές μετρήσεις, καθώς και την παρουσία εγκεφαλικής παράλυσης. Από το σύνολο 556 βρεφών που ήταν διαθέσιμα για follow up, 486 (87,4%) υποβλήθηκαν σε φυσική εξέταση και

465 (83,6%) εκτιμήθηκαν με την κλίμακα Bayley με μέση ηλικία $29,3 \pm 4,6$ μήνες. Έξι παιδιά (2,9% των κήσεων) στην ομάδα που έλαβε επαναλαμβανόμενες δόσεις κορτικοστεροειδών εμφάνισαν εγκεφαλική παράλυση, ενώ στην ομάδα placebo μόνο ένα παιδί (0,5% των κήσεων) παρουσίασε παρόμοια συνδρομή. Συμπερασματικά, παιδιά που είχαν εκτεθεί σε επαναλαμβανόμενες δόσεις σε σύγκριση με αυτά που έλαβαν μία μόνο δόση δεν διέφεραν σημαντικά στις σωματικές ή νευρολογικές μετρήσεις. Παρόλο που η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική, ο υψηλότερος ρυθμός εμφάνισης εγκεφαλικής παράλυσης μεταξύ των παιδιών που έλαβαν επαναλαμβανόμενες δόσεις κορτικοστεροειδών προγεννητικά προκαλεί ανησυχία και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση³⁵.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΔΥΟ ΕΤΗ ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΩΝ ΔΟΣΕΩΝ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΑ

Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις κορτικοστεροειδών σε περιπτώσεις πρόωρου τοκετού (< 32 εβδ) συντελούν στη μείωση της αναπνευστικής δυσχέρειας και της νεογνικής νοσηρότητας. Από τα 1.085 παιδιά που ήταν ζώντα μετά από δύο έτη τα 1.047 (96,5%) εκτιμήθηκαν (521 έλαβαν προγεννητικά επαναλαμβανόμενες δόσεις κορτικοστεροειδών και τα 526 αποτελούσαν την ομάδα placebo). Η επιβίωση των νεογνών ήταν αντίστοιχα 84,4% και 81% στις παραπάνω ομάδες. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στην ανάπτυξη του σώματος, την αρτηριακή πίεση, τη χρήση υπηρεσιών υγείας, την αναπνευστική νοσηρότητα ή τους διάφορους δείκτες συμπεριφοράς των παιδιών αν και στην ομάδα των παιδιών που εκτέθηκαν σε επαναλαμβανόμενες δόσεις κορτικοστεροειδών αναφέρονται προβλήματα προσοχής (τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη – ISRCTN48656428)³⁶.

ΠΡΩΡΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ: ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΚΟΛΥΤΙΚΩΝ, ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗΣ

Αναφέρεται η χρήση τοκόλυσης προγεννητικών κορτικοστεροειδών σε περιπτώσεις πρόωρου τοκετού από τους Καναδούς μαιευτήρες, μεταξύ των ετών 1997-98 και 2004. Η ανταπόκριση ήταν στην παραπάνω αγωγή 46.4% το 1997-98 και 43.3% το 2004. Τα τοκολυτικά που συνταγογραφήθηκαν σε εγκύους με πρόωρο τοκετό (97.4% 1997-98, 92.2% 2004, $p<0.001$), αλλά η χρήση είχε ελαττωθεί. Το 1997-98 οι μαιευτήρες που χρησιμοποίησαν τοκόλυση > 48 ώρες ήταν 20%, ενώ το ποσοστό ελαττώθηκε το 2004 στο 9.6% ($p<0.06$). Η χρήση επαναλαμβανόμενων δόσεων κορτικοστεροειδών προγεννητικά ελαττώθηκε από 72.9% το 1997-98

στο 18.7% το 2004 ($p < 0.01$). Το 2004 μόνο 7% των Καναδών μαιευτήρων χρησιμοποιούσαν προγεστερόνη σε περιπτώσεις πρόωρου τοκετού. Συμπερασματικά, παρατηρήθηκε ελάττωση της τοκόλυσης σε περιπτώσεις πρόωρου τοκετού και το συχνότερο τοκολυτικό ήταν η ινδομεθακίνη αντί του θειϊκού μαγνησίου. Η χρήση των κορτικοειδών και της προγεστερόνης ελαττώθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια της μελέτης³⁷.

ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΩΝ ΧΟΡΗΓΗΣΕΩΝ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΣΤΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΑΙΔΙΩΝ ΗΛΙΚΙΑΣ 6 ΕΩΣ 10 ΕΤΩΝ

Αναδρομικά μελετήθηκαν 29 παιδιά των οποίων οι μητέρες έλαβαν προγεννητικά δύο ή περισσότερες δόσεις κορτικοστεροειδών, καθώς και 87 παιδιά των οποίων οι μητέρες δεν έλαβαν την ανωτέρω αγωγή αλλά ήταν της ίδιας ηλικίας, φύλου και εθνικότητας. Στα 6 έως 10 έτη ηλικίας των παιδιών υπολογίστηκαν η ανάπτυξη του σώματος, η καρδιακή λειτουργία και η κορτιζόλη του σιέλου. Τα αναπτυξιακά δεδομένα των μετρήσεων του σώματος υπολογίστηκαν βάσει των δεδομένων από 2.000 κέντρα ελέγχου και πρόληψης παθήσεων. Παρατηρήθηκε ελάττωση της περιφέρειας της κεφαλής ($p = 0.017$) και δείκτη μάζας σώματος (BMI) ($p = 0.047$) στα παιδιά των 6 έως 10 ετών που έλαβαν επαναλαμβανόμενες δόσεις κορτικοστεροειδών προγεννητικά. Δεν βρέθηκε διαφορά στο ύψος, το βάρος, την αρτηριακή πίεση, τον καρδιακό ρυθμό και στα ευρήματα του υπερηχοκαρδιογραφήματος μεταξύ των δύο ομάδων³⁸.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΩΡΙΜΑΝΣΗΣ ΤΩΝ ΤΡΙΧΟΕΙΔΩΝ ΤΟΥ ΧΟΡΙΟΕΙΔΟΥΣ ΠΛΕΓΜΑΤΟΣ ΕΜΒΡΥΟΥ ΠΟΝΤΙΚΟΥ

Η μελέτη διεξήχθη σε δύο ομάδες πρόωρων ποντικών. Η εν λόγω ομάδα έλαβε προγεννητικά δεξαμεθαζόνη σε δόση 4mg/kg ενδοπεριτοναϊκά. Η παραπάνω ομάδα διαιρέθηκε σε 4 υποομάδες οι οποίες έλαβαν στεροειδή ως εξής: 13^η, 14^η, 15^η, 16^η ημέρα εγκυμοσύνης και η κάθε υποομάδα περιελάμβανε 12 πρόωρα ποντίκια. Όλα τα ποντίκια έλαβαν και μία δεύτερη δόση μετά την πρώτη. Η ομάδα ελέγχου έλαβε placebo. Τα έγκυα ποντίκια χειρουργήθηκαν για να αποκτήσουν πρόωρους απογόνους. Τα τριχοειδή του χοριοειδούς πλέγματος εκτιμήθηκαν για την ακεραιότητα και το πάχος των βασικών μεμβρανών με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Βρέθηκε ότι τα αποτελέσματα ήταν καλύτερα στο σύνολό τους στην ομάδα μελέτης απ' ότι στην ομάδα placebo για τους παρακάτω λόγους: α) η βασική μεμβράνη ήταν περισσότερο ανέπαφη, β) το πάχος της βασικής μεμβράνης ήταν αυξημένο και γ) τα πρωτεϊνικά

σωματίδια εμφάνιζαν μεγαλύτερη συνοχή. Η προγεννητική χορήγηση δεξαμεθαζόνης βελτιώνει την ωρίμανση των τριχοειδών του χοριοειδούς πλέγματος στο έμβryo ποντικού και την επίπτωση της περικοιλιακής και ενδοκοιλιακής αιμορραγίας (PIVH)³⁹.

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΩΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ ΜΕΤΑΞΥ 34-36 ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ ΚΥΗΣΗΣ ΟΤΑΝ ΑΥΤΑ ΕΞΕΤΕΘΗΣΑΝ ΣΕ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΜΕΤΑΞΥ 24-34 ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ ΚΥΗΣΗΣ

Μελετήθηκε αναδρομικά η επίδραση της προγεννητικής χορήγησης κορτικοστεροειδών στην επίπτωση του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (RDS) και άλλων αναπνευστικών διαταραχών (μηχανικός αερισμός, συνεχής θετική πίεση χορήγησης αέρα και παρατεταμένη θεραπεία με οξυγόνο) σε 1.078 μονήρη νεογνά μεταξύ 34^{ης}-36^{ης} εβδομάδας κύησης. Πληροφορίες σχετικά με την ή όχι προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών υπήρχαν σε 1.044 περιπτώσεις: 574 νεογνά (53.2%) εξετέθησαν σε προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών και 470 (43.6%) όχι. Χίλια δεκαοκτώ νεογνά νοσηλεύτηκαν σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Αναπνευστικές διαταραχές διαγνώστηκαν σε 140 νεογνά (24.4%) που εκτέθηκαν προγεννητικά σε χορήγηση κορτικοστεροειδών και σε 382 (81.3%) ($p < 0.0001$) χωρίς αγωγή. Διακόσια δέκα νεογνά (20.6%) ανέπτυξαν RDS: από αυτά 43 εκτέθηκαν προγεννητικά σε κορτικοστεροειδή και 167 όχι (επίπτωση του RDS 7.5% και 35.5% αντίστοιχα, $p < 0.0001$). Συνοπτικά η προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών σε μονήρεις κυήσεις μεταξύ 24 και 34 εβδομάδων συνοδεύεται από χαμηλή επίπτωση αναπνευστικών διαταραχών στα νεογνά ηλικίας 34-36 εβδομάδων⁴⁰.

Summary

Tampakoudis GP, Asimakopoulos EA, Athanasiadis AP, Bontis JN

Antenatal use of corticosteroids

Helen Obstet Gynecol 20(1):86-94, 2008

Antenatal corticosteroids improve neonatal morbidity and mortality and have shown to reduce the risk of respiratory distress syndrome, prolonged oxygen therapy, mechanical ventilation, improves the stability of the respiratory system, the intraventricular haemorrhage, and mortality by 50% or more. Recent data from large multicentral studies (29.557 singleton alive neonates) has shown that the exposure to repeated courses of antenatal corticosteroids had as a result a significant decrease of the birth weight by 22% ($p < 0.0001$), the body length by 5% ($p < 0.0002$) and the head circumference by 6% ($p < 0.0005$) in singleton premature neonates.

Single course of corticosteroids had all the effects above except for the head circumference. The combined antenatal supplement of betamethazone and K1 therapy decreases both the total incidence and the frequency of intraventricular haemorrhage. Decreased head circumference in children 6 to 10 years of age was associated with repeated courses of antenatal corticosteroids. Furthermore, repeated courses of antenatal corticosteroids in singleton pregnancies of 24 and 34 weeks of gestation are accompanied by low significance in respiratory disorders in neonates of 34-36 weeks.

Key words: *antenatal use of corticosteroids, prematurity.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3. Oxford: Update Software 2002.
- Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50:515-25.
- NIH Consensus Development Panel. Effect of corticosteroids of fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995; 273:413-18
- NIH Consensus Development Conference Statement. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. August 2000.
- Murphy K, Aghajafari F. Single versus repetitive courses of corticosteroids: what do we know? *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46:161-73.
- French NP, Hagan R, Evans SF, Mullan A, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:114-21.
- Aghajafari F, Murphy KE, Matthews S, Ohlsson A, Amankwah K, Hannan M, et al. Repeated doses of antenatal corticosteroids in animals: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:843-9.
- Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, Lee M, MacGregor S, Parilla BV, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: a randomised controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1581-7.
- Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 1996 Issue 1. Art No.: CD 000065. DOI:10.1002/14651858.CD000065.
- McLaughlin KJ, Crowther CA, Walker N, Harding JE. Effects of a single course of corticosteroids given more than 7 days before birth: a systematic review. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2003; 43:101-06.
- Ikegami M, Jobe AH, Newnham J, Polk DH, Willet KE, Sly P. Repetitive prenatal glucocorticoids improve lung function and decrease growth in preterm lambs. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 156: 178-84.
- Tschanz SA, Danke BM, Burri PH. Influence of postnatally administered glucocorticoids on rat lung growth. *Biot Neonate* 1995; 68 229-45.
- Dunlop SA, Archer MA, Quinlivan JA, Beazley LD, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids delay myelination in the ovine central nervous system. *J Matern Fetal Med* 1997; 6:309-13.
- French N, Hagan R, Evans S, Godfrey M, Newnham J. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:114-21.
- French N, Hagan R, Evans S, Mullan A, Newnham J. Repeated antenatal corticosteroids: effects on cerebral palsy and childhood behaviour. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:558-95.
- Esplin M, Fumsett M, Smith S, et al. Multiple courses of antenatal steroids associated with a delay in long-term psychomotor development in children with birth weight \leq 1.500 grams. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:Abstract 27.
- Hasbargen U, Reber D, Versmold H, Schulze A. Growth and development of children to 4 years of age after repeated antenatal steroid administration. *Eur J Pediatrics* 2001; 160:552-55.
- Thorp JA, Etzenhouser J, O' Connor M, et al. Effects phenobarbital and multiple-dose of antenatal/postnatal steroids on development outcome at age 7 years. *Am J Obstet Gynecol* 2002b; 185:S87.
- Smith GN, Kingdom JC, Penning DH, Matthews SG. Antenatal corticosteroids is more better? *Lancet* 2000; 355:251-52.
- Crowther CA, Harding J. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; Issue 2. Art No.:CD 003935. DOI:101002/14651858.CD003935.
- Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, Peaceman AM, Leveno KJ, Harper M, Caritis SN, Miodovnik M, Mercer B, Thorp JM, Moawad A, O'Sullivan MJ, Ramin S, Carpenter MW, Rouse DJ, Sibai B, Gabbe SG. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: Evaluation of safety and efficacy. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:633-42.
- Thom EA, Klebanoff MA. Issues in clinical trial design: stopping a trial early and the large and simple trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:619-25.

23. Tan RC, Ikegami M, Jobe AH, Yao LY, Possmayer F, Ballard PL, et al. Developmental and glucocorticoid regulation of surfactant protein mRNAs in preterm lambs. *Am J Physiol* 1999; 277:1142-8.
24. Ogunyemi D. A comparison of the effectiveness of single-dose vs multi-dose antenatal corticosteroids in preterm neonate. *J Obstet Gynaecol* 2005 Nov; 25(8):756-60.
25. Saengwaree P, Liabsuetrakul T. Changing physician's practice on antenatal corticosteroids in preterm birth. *Med Assoc Thai* 2005; 88(3):307-13.
26. Woods LL, Weeks DA. Prenatal programming of adult blood pressure: role of maternal corticosteroids. 2005 Oct; 289(4):R955-62.
27. Saizou C, Sachs P, Benhayoun M, Beauflis F. Antenatal corticosteroids: benefits and risks. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2005 Feb; 34(1 Suppl):S111-7.
28. Manabe M, Nishida T, Imai T, Kusaka T, Kawada K, Okada H, Okubo K, Isobe K, Itoh S. Cortisol levels in umbilical vein and umbilical artery with or without antenatal corticosteroids. *Pediatr Int* 2005 Feb; 47(1):60-3.
29. Moss TJ, Doherty DA, Nitsos I, Sloboda DM, Harding R, Newnham JP. Effects into adulthood of single or repeated antenatal corticosteroids in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Jan; 192(1):146-52.
30. Rodrigue-Pinilla E, Prieto-Merino D, Dequino G, Mejias C, Fernandez P, Martinez-Fries ML. Grupo del ECEMC. Antenatal exposure to corticosteroids for fetal lung maturation and its repercussion on weight, length and head circumference in the newborn infant. *Med Clin (Barc)*. 2006 Sep 16; 127(10):361.
31. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19; 3:CD004454. Review. Comment in: *Obstet Gynecol* 2007 Jan; 109(1):189-90.
32. Costa S, Zecca E, De Luca D, De Carolis MP, Romagnoli C. Efficacy of a single dose of antenatal corticosteroids on morbidity and mortality of preterm infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007 Apr; 131(2):154-7.
33. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS. Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids (ACTORDS) Study Group. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006 Jun 10; 367(9526):1913-9.
34. Liu J, Wang Q, Zhao JH, Chen YH, Qin GL. The combined antenatal corticosteroids and vitamin K therapy for preventing periventricular-intraventricular hemorrhage in premature newborns less than 35 weeks gestation. *J Trop Pediatr* 2006 Oct; 52(5):355-9.
35. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, Peaceman AM, Leveno KJ, Malone F, Caritis SN, Mercer B, Harper M, Rouse DJ, Thorp JM, Ramin S, Carpenter MW, Gabbe SG. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007 Sep 20; 357(12):1190-8.
36. Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, Hiller JE, Harding JE, Robinson JS. ACTORDS Study Group. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007 Sep 20; 357(12):1248-50.
37. Hui D, Liu G, Kavuma E, Hewson SA, McKay D, Hannah ME. Preterm labour and birth: a survey of clinical practice regarding use of tocolytics, antenatal corticosteroids and progesterone. *J Obstet Gynaecol Can* 2007 Feb; 29(2):117-30.
38. Chen XK, Loughheed J, Lawson ML, Gibb W, Walker RC, Wen SW, Walker MC. Effects of repeated courses of antenatal corticosteroids on somatic development in children 6 to 10 years of age. *Am J Perinatol* 2008 Jan; 25(1):21-8.
39. Liu J, Feng ZC, Yin XJ, Chen H, Lu J, Qiao X. The role of antenatal corticosteroids for improving the maturation of choroid plexus capillaries in fetal mice. *Eur J Pediatr* 2008 Jan 17.
40. Ventolini G, Neiger R, Mathews L, Adragna N, Belcastro M. Incidence of respiratory disorders in neonates between 34 and 36 weeks of gestation following exposure to antenatal corticosteroids between 24 and 34 weeks of gestation. *Am J Perinatol* 2008 Jan 10.