

Χορήγηση κορτικοστεροειδών πριν και μετά τη γέννηση. Είναι ασφαλής;

Σ. Ανδρονίκου

Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Αλληλογραφία: Στυλιανή Ανδρονίκου, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Τομέας Υγείας του Παιδιού
Ταχ. Θυρίδα 1186, 45110 Ιωάννινα
Τηλ: 2651099322, -99328, Fax: 2651097038, -97060
E-mail: sandroni@cc.uoi.gr

Περίληψη

Υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση για τα οφέλη (βελτίωση επιβίωσης και μείωση του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας) από την προγεννητική χορήγηση στεροειδών (με την βηταμεθαζόνη να υπερέχει της δεξαμεθαζόνης) σε πρόωρα ηλικίας κύησης 24-34 εβδομάδες ηλικίας κύησης, ενώ για ειδικές ομάδες νεογνών όπως νεογνά διαβητικής μητέρας και πρόωρα από πολύδυμες κησείς απαιτούνται περαιτέρω μελέτες. Όσον αφορά τη μεταγεννητική χορήγηση τους, βελτίωση της επιβίωσης έχει παρατηρηθεί με την ενδιάμεση χορήγηση τους (7-14 ημέρες) σε νεογνά εξαρτώμενα από μηχανικό αερισμό, εντούτοις οι μακροπρόθεσμες μελέτες για την νευροαναπτυξιακή εξέλιξη τους είναι περιορισμένες. Οι πολλαπλές συνεδρίες κορτικοειδών δεν συνιστώνται με τα υπάρχοντα επιστημονικά δεδομένα.

Λέξεις κλειδιά: Προ -και μεταγεννητική χορήγηση κορτικοειδών, ενδείξεις - αντενδείξεις

Εισαγωγή

Η πρωτοπόρα έρευνα των Liggins και Howie¹ στις αρχές του 1970 οδήγησε στην ευρεία χορήγηση συνθετικών στεροειδών για τη θεραπεία εμβρύων με αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό. Ο πρόωρος τοκετός συμβαίνει στο 6-15% όλων των γεννήσεων και φαίνεται να αυξάνει τα τελευταία χρόνια.² Επιπλέον, η προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών στη μητέρα έχει βρεθεί να μειώνει τη θνησιμότητα, τις πνευμονικές και άλλες επιπλοκές της προωρότητας που περιλαμβάνουν τον ανοιχτό βοτάλειο πόρο³, τη νεκρωτική εντεροκολίτιδα

(NEK), την ενδοκοιλιακή αιμορραγία (ΕΑ)⁴ και το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ).⁴⁻⁶ Πιο πρόσφατα έχουν αναφερθεί επιτάχυνση της ωρίμανσης του νεφρού, δέρματος και βελτίωση στις καρδιαγγειακές απαντήσεις όπως και την έκκριση πεπτιδίων σε πρόωρα νεογνά τόσο στην εμβρυϊκή ζωή (αύξηση γαστρίνης) όσο και μετά τη γέννηση (αύξηση μοτιλίνης).⁷⁻⁹ Επιπλέον τα συνθετικά στεροειδή χορηγούνται σε εγκύους με συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων. Η θεραπεία χορηγείται στην πρόωμη κύηση και σε μερικές περιπτώσεις σε

όλη τη διάρκειά της. Επίσης, φαίνεται να υπάρχει θέση για την προγεννητική χορήγηση βηταμεθαζόνης στη συγγενή διαφραγματοκήλη.¹⁰

Προγεννητικά στεροειδή

Οι ενδείξεις για την προγεννητική χορήγηση στεροειδών όπως αναφέρονται από το Βασιλικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (Πίνακας 1).¹¹ Μεταξύ 35 και 36 εβδομάδων ηλικία κύησης οι μαιευτήρες ίσως θελήσουν να χορηγήσουν προγεννητικά στεροειδή σε παρόμοιες καταστάσεις. Όσο ωριμότερη είναι η κύηση, τόσο αυξάνει ο αριθμός των εγκύων που πρέπει να πάρουν κορτικοειδή, ώστε να αποφευχθεί 1 νεογνό με ΣΑΔ.¹²

Η βηταμεθαζόνη (BMZ) φαίνεται πιο αποτελεσματικό φάρμακο σε σύγκριση με τη δεξαμεθαζόνη (DMZ) όσον αφορά την προγεννητική θνησιμότητα και νοσηρότητα. Θεωρείται φάρμακο επιλογής, αλλά πρέπει να γνωρίζει κανείς καλά τις παροδικές επιδράσεις του φαρμάκου στη διακύμανση του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού και στην κινητικότητα του εμβρύου. Τα προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα είναι 12mg BMZ ανά 24ωρο (2 δόσεις) ή 6 mg DMZ ανά 12ωρο (4 δόσεις) ενδομυϊκά.^{11,13} Η φαρμακοκινητική των στεροειδών δείχνει ότι η BMZ 12mg συνδέεται με τους υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών με συγγένεια 5 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με την κορτιζόλη και καταλαμβάνει >75% των υποδοχέων με αποτέλεσμα τη μεγίστη ενεργοποίηση των γονιδίων που ενεργοποιούνται από τα γλυκοκορτικοειδή.¹⁴ Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα του επιφανειοδραστικού παράγοντα αυξάνεται με την προγεννητική χορήγηση στεροειδών.¹⁵

Τόσο η DMZ όσο και η BMZ μειώνουν σημαντικά (0.49 και 0.55) το ΣΑΔ, εντούτοις η μείωση στη θνητότητα είναι σημαντική μόνο για τη BMZ (0.52) και όχι για τη DMZ (0.89).¹³ Αν και ο αριθμός των τυχαίοποιημένων μελετών για DMZ είναι μικρότερος από της BMZ φαίνεται ότι η BMZ υπερτερεί

και αποτελεί το στεροειδές επιλογής. Μια μελέτη έδειξε ότι η BMZ και όχι η DMZ προστατεύει από περικοιλιακή λευκομαλάκυνση.¹⁶ Τα έκδοχα στη DMZ (ιδιαίτερα το peroxyinitrite) μπορεί να είναι νευροτοξικά, και δείχνουν ότι πρέπει να υπάρχει επιφύλαξη ως προς τη χορήγησή της προγεννητικά. Πρόσφατες μελέτες αμφισβητούν την επίδραση των προγεννητικά χορηγούμενων στεροειδών σε πολύ χαμηλού βάρους νεογνά. Εξαιρετικά πρόωρα νεογνά έχουν αυξημένο κίνδυνο για χρόνια πνευμονική νόσο (ΧΠΝ) και πρόωμη ανεπάρκεια των επινεφριδίων.¹⁷ Σε μια κλινική μελέτη βρέθηκε ότι σε νεογνά πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (<1500 g), χαμηλά επίπεδα κορτιζόλης την 1η εβδομάδα ζωής είχαν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΧΠΝ¹⁸ και ότι η πρόληψη πρόωμης ανεπάρκειας επινεφριδίων μειώνει την ΧΠΝ.¹⁹ Οι Segar και συν²⁰ έχουν την άποψη ότι αυξημένη καρδιαγγειακή λειτουργία σε πρόωρα πρόβατα που πήραν προγεννητικά στεροειδή, εξαρτάται εν μέρει από μια γενικευμένη συμπαθοδιεγερτική απάντηση που ενεργοποιείται μέσω κεντρικών μηχανισμών.

Η θεραπεία της μητέρας σε πειραματόζωα μειώνει τη διαβατότητα του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού νωρίς στην κύηση²¹ όπως επίσης ρυθμίζει ταυτόχρονα την περιεκτικότητα του εγκεφάλου σε νερό.²²

Ακόμη και ατελείς συνεδρίες κορτικοειδών χορηγούμενων προγεννητικά μειώνουν την ανάγκη για τη χρήση αγγειοσυσπαστικών ουσιών, τη συχνότητα της εγκεφαλικής αιμορραγίας και νεογνικού θανάτου σε πρόωρα με μέση ΗΚ 28.4 εβδομάδες και μέσο βάρος γέννησης (ΒΓ) 1189g.²³ Εντούτοις δεν φαίνεται να υπάρχει βελτίωση στη ΧΠΝ σε επιβιώσαντα πρόωρα.²⁴ Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι τα γλυκοκορτικοειδή διαταράσσουν το φυσιολογικό διαχωρισμό των κυψελίδων.²⁵⁻²⁷

Υπήρχε αμφισβήτηση για τη χρησιμότητα χορήγησης προγεννητικά στεροειδών σε πρόωρους τοκετούς εφόσον συνυπάρχει πρόωρη και παρατεταμένη ρήξη υμένων (ΠΠΡΥ), ιδιαίτερα σε εξαιρετικά χαμηλού βάρους νεογνά (<1000 g).^{28,29} Η μετα-

Πίνακας 1: Οδηγίες για προγεννητική χορήγηση στεροειδών (Από το Βασιλικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων¹¹).

Όλες οι έγκυες από την ηλικία κύησης 24 έως και 34 εβδομάδες, με τις ακόλουθες ενδείξεις:

- ◆ Επαπειλούμενος πρόωρος τοκετός
- ◆ Αιμορραγία λόγω προδρομικού πλακούντα
- ◆ Πρόωρη ρήξη μεμβρανών
- ◆ Οιαδήποτε κατάσταση που απαιτεί εκλεκτικά πρόωρο τοκετό

ανάλυση του Crowley⁶ έδειξε μείωση του ΣΑΔ σε πρόωρα με ΠΠΡΥ. Επιπλέον μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών³⁰⁻³⁴ έδειξε ότι μια συνεδρία κορτικοειδών έχει όφελος χωρίς να αυξάνεται η νεογνική σήψη. Οι υπηρεσίες υγείας πρέπει να έχουν πολιτικές και πρωτόκολλα για προγεννητική χορήγηση στεροειδών διότι το κόστος και η διάρκεια εντατικής νοσηλείας μειώνονται μετά τη χορήγησή τους.¹¹ Το ιδανικό διάστημα μεταξύ θεραπείας με κορτικοειδή-έναρξης τοκετού είναι περισσότερο από 24 ώρες και λιγότερο από 7 ημέρες από την έναρξη χορήγησής τους.³⁵

Αντιφατικές είναι οι αναφορές που αφορούν την προγεννητική χρήση στεροειδών σε πολύδυμες κησείς. Μερικές μελέτες δεν αναφέρουν διαφορά στη θνησιμότητα ή νοσηρότητα μεταξύ μονήρων και πολυδύμων κησέων³⁶ και δεν μειώνουν σημαντικά τη συχνότητα του ΣΑΔ. Μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών έδειξε τάση στη μείωση του ΣΑΔ, χωρίς να φτάσει στατιστική σημαντικότητα [αναλογία πιθανοτήτων (odds ratio - OR) 0.72, 95% όρια εμπιστοσύνης 0.35-1.68].³⁵ Αυτό μπορεί να οφείλεται είτε στο μικρό αριθμό πολυδύμων που περιλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση ή σε υποθεραπευτικά επίπεδα φαρμάκου.³⁷

Μια ειδική ομάδα νεογνών με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΣΑΔ είναι τα βρέφη που γεννιούνται από κησείς που επιπλέκονται από διαβήτη.³⁸ Αυστηρός έλεγχος γλυκόζης αίματος προ της σύλληψης και κατά τη διάρκεια της κύησης μειώνει τη συχνότητα του ΣΑΔ σε επίπεδα μαρτύρων.^{39,40} Έγκυες με ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη ή διαβήτη κύησης δεν έχουν περιληφθεί σε τυχαιοποιημένες μελέτες με προγεννητική χορήγηση στεροειδών. Γνωρίζοντας τις αρνητικές επιδράσεις της υπεργλυκαιμίας στην ωριμότητα του εμβρυϊκού πνεύμονα, οιοδήποτε όφελος από τα κορτικοειδή θα μπορούσε να απαλειφθεί από την υπεργλυκαιμία που μπορεί να προκαλέσουν.⁴¹ Εντούτοις, το SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) συνιστά ότι «γυναίκες με διαβήτη στην κύηση που

έχουν κίνδυνο για πρόωρο τοκετό θα μπορούσαν να πάρουν προγεννητικά στεροειδή»⁴², εντούτοις απαιτείται ενδονοσοκομειακή παρακολούθηση από έμπειρη ομάδα για τον έλεγχο του διαβήτη.

Χορήγηση στεροειδών στη νεογνική περίοδο (μεταγεννητικά)

Η χορήγηση στεροειδών μπορεί να γίνει τις πρώτες 4 ημέρες ζωής (πρώιμη), στις 7-14 ημέρες (ενδιάμεση) και >3 εβδομάδων ζωής (όψιμη).

Οι οδηγίες έχουν βασιστεί σε τυχαιοποιημένες μελέτες^{43,44} (Πίνακας 2).

Πιο πρόσφατες μελέτες των Doyle et al⁴⁴ έδειξαν ότι χορήγηση ΔΜΖ 0.89 mg σε διάστημα 10 ημερών [δοσολογικό σχήμα: 0.15 mg/kg βάρους σώματος (ΒΣ)/ημέρα για 3 ημέρες, 0.10 mg/kg ΒΣ/ημέρα για 3 ημέρες, 0.05 mg/kg ΒΣ την ημέρα για 2 ημέρες και 0.02 mg/kg ΒΣ/ημέρα για 2 ημέρες] σε πρόωρα με ΗΚ <28 εβδομάδες ή εξαιρετικά χαμηλού βάρους νεογνά με ΒΓ <1000 g που εξαρτώνται από μηχανικό αερισμό μετά την 1η εβδομάδα ζωής διευκολύνουν την αποσωλήνωση χωρίς βραχυπρόθεσμες επιπλοκές. Αυτή η μελέτη ξανανοίγει τη συζήτηση για το ρόλο της χαμηλής δόσης για μεταγεννητική χορήγηση στεροειδών.

Τα οφέλη από τη χορήγηση στεροειδών μετά τη γέννηση είναι πρώιμη αποσωλήνωση, μειωμένη εμφάνιση ΧΠΝ (που όμως αμφισβητείται από την Van Marter)²⁴, και αποφυγή της όψιμης χορήγησης στεροειδών. Η χορήγηση στεροειδών βελτιώνει την επιβίωση όταν χορηγείται μεταξύ 7ης και 14ης ημέρας, εν τούτοις υπάρχει μόνο μια μελέτη παρακολούθησης για την εξέλιξη αυτών των νεογνών.⁴³

Οι παρενέργειες που παρατηρήθηκαν, ανάλογα με τη χορήγηση (πρώιμη, ενδιάμεση ή όψιμη), φαίνονται στον Πίνακα 3.⁴⁵ Επιπλέον, έχει αναφερθεί ελλιπής ανάπτυξη και διάτρηση του πεπτικού με την πρώιμη χορήγηση και σοβαρή αμφιβληστροειδοπάθεια με την όψιμη χορήγηση στεροειδών. Μεγάλη ανησυχία προκαλεί η μη φυσιολογική νευρολογική εξέλιξη μετά την πρώιμη⁴⁶ και όψιμη χορή-

Πίνακας 2: Περίληψη των οδηγιών για χορήγηση στεροειδών μεταγεννητικά σε νεογνά.⁴

- ◆ Τα στεροειδή να αποφεύγονται αν είναι δυνατόν.
- ◆ Δεν υπάρχουν ενδείξεις για τη χορήγηση στεροειδών τις πρώτες 3-4 ημέρες ζωής.
- ◆ Σε αυτόματα αναπνέοντα νεογνά δεν πρέπει να χορηγούνται στεροειδή.
- ◆ Στεροειδή ενδείκνυνται για πολύ άρρωστα νεογνά υποστηριζόμενα με μηχανικό αερισμό.
- ◆ Οι γονείς πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους και οφέλη από τη χορήγηση στεροειδών.
- ◆ Η χαμηλότερη δόση για το συντομότερο χρονικό διάστημα πρέπει να χορηγείται *

* Δόση ΔΜΖ 0.15 mg/kg/ημέρα

Πίνακας 3: Επιπλοκές και οφέλη από τη χορήγηση στεροειδών μετά τη γέννηση (American Academy of Pediatrics and Canadian Pediatric Society)⁴⁵.

	ΠΡΩΙΜΗ (< 96 ώρες)	ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ (7-14 ημέρες)	ΟΨΙΜΗ (>3 εβδομάδες)
Επιπλοκές	<p>↑ υπέρταση, υπεργλυκαιμία, χορήγηση ινσουλίνης για υπεργλυκαιμία, αιμορραγία από το πεπτικό ή διάτρηση, αποφρακτική καρδιομυοπάθεια</p>	<p>Διχονωμία για την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας, αιμορραγία από το πεπτικό, υπερτροφική καρδιομυοπάθεια και λοίμωξη Η διάρκεια της νοσοκομειακής περιθαλψης ή η ανάγκη για χορήγηση οξυγόνου δεν ↓ Αυξημένος κίνδυνος για υπέρταση</p>	<p>↑ υπέρτασης ↓ πρόσληψη ή και απώλεια βάρους.</p>
Οφέλη	<p>Μειώθηκε σημαντικά η θνησιμότητα ή ΧΠΝ σε ηλικία 28 ημερών ή 36 εβδ. διορθωμένη ηλικία (ΔΗ) κύησης. ↓ της πνευμονικής διαφυγής αέρα και ανοικτού βοτάλειου πόρου</p>	<p>Μειώθηκε η θνησιμότητα σε ηλικία 28 ημερών ή 36 εβδομάδων ΔΗ αλλά όχι κατά την έξοδό τους από τη Μονάδα. Επίσης μειώθηκε η συχνότητα ΧΠΝ στις συγκεκριμένες ηλικίες. Υπήρχε αυξημένη πιθανότητα αποσωλήνωσης την 7η και 28η ημέρα μετά τη χορήγηση ΔΜΖ.</p>	<p>↓ ο θάνατος και η ΧΠΝ σε ΔΗ 36 εβδομάδων. Μικρότερος αριθμός νεογνών πήγε σπίτι του με χορήγηση οξυγόνου. Αποσωλήνωση διευκολύνθηκε την 7η και 28η ημέρα μετά την έναρξη ΔΜΖ.</p>
Καμία επίδραση	<p>Στη συχνότητα της λοίμωξης νεκρωτικής εντεροκολίτιδας (NEK), ενδοκοιλιακής αιμορραγίας ή σοβαρής αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας. Υπήρξε διχονωμία ως προς την εμφάνιση περικοιλιακής λευκομαλάκυνσης σε νεογνά που πήραν ΔΜΖ.</p>	<p>Πνευμοθώρακα, σοβαρή αμφιβληστροειδοπάθεια, ενδοκοιλιακή αιμορραγία και NEK.</p>	<p>Λοίμωξη, NEK ή αιμορραγία από το πεπτικό. Δεν υπήρχε μεταβολή στην επιβίωση ή τη διάρκεια νοσηλείας.</p>

γηση στεροειδών. Η παρατεταμένη και όψιμη χορήγηση στεροειδών σε πολύ χαμηλού βάρους νεογνά πιθανόν να αυξάνει τον κίνδυνο για σοβαρή αμφιβληστροειδοπάθεια.⁴⁷ Ένας από τους προδιαθεσικούς παράγοντες θεωρείται η μηκυτιασική σήψη που αυξάνει με τη χορήγηση ΔΜΖ.⁴⁸

Ο NMDA υποδοχέας είναι υποδοχέας για γλουταμικό οξύ (ιονοτροπικός) που βρίσκεται στο ΚΝΣ και έχει καλά καθορισμένες ρυθμιστικές και λειτουργικές θέσεις σύνδεσης.⁴⁹ Ο αριθμός και η κατανομή των εγκεφαλικών NMDA υποδοχέων μεταβάλλεται κατά την εμβρυϊκή και νεογνική ανάπτυξη

ξη. Ακόμη και χαμηλή δόση ΔΜΖ μειώνει την έκκριση κορτιζόλης και μεταβάλλει τους NMDA υποδοχείς στο νεογνό προβάτου. Η δραστηριότητα των NMDA υποδοχέων έχει σχέση με τη συναπτογένεση και μακροπρόθεσμη λειτουργία του εγκεφάλου και είναι προφανές ότι η επίδραση των στεροειδών σε μια περίοδο ευαίσθητη για την ανάπτυξη του εγκεφάλου μπορεί να έχει μακροπρόθεσμες επιπτώσεις.⁴⁹ Η σύγχρονη χορήγηση θεραπείας ΔΜΖ με Η2-αναστολείς δείχνει αυξημένη συχνότητα βακτηριαμίας/σήψης και μηνιγγίτιδας.⁵⁰ Σαν εναλλακτική λύση στη δεξαμεθαζόνη, χαμηλή δόση υδροκορτιζόνης, βηταμεθαζόνης ή μεθυλπρεδνιζολόνης χρήζουν περαιτέρω έρευνας.

Αρκετές μελέτες δείχνουν μειωμένη απάντηση κορτιζόλης στην αδρενοκορτικοτροπίνη σε πρόωρα που αναπτύσσουν χρόνια πνευμονική νόσο και σε πρόωρα με υπόταση. Οι Bonsante και συν⁵¹ έδειξαν με τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη ότι η προληπτική χορήγηση υδροκορτιζόνης σε 50 νεογνά (ΒΓ 500-1249g) σε μηχανικό αερισμό βελτιώνει την επιβίωση χωρίς ανάγκη συμπληρωματικής χορήγησης O₂ και την πρώιμη καρδιο-κυκλοφοριακή λειτουργία χωρίς σημαντικές βραχυπρόθεσμες παρενέργειες. Εντούτοις, δεν υπάρχουν μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης. Επίσης, η αυξημένη κορτιζόλη τα πρώτα 20 λεπτά μετά τη γέννηση σχετίζεται πιθανόν με καλύτερη μνήμη ανεξάρτητα από την προωρότητα.⁵²

Εισπνεόμενα κορτικοειδή που χρησιμοποιήθηκαν τις 2 πρώτες εβδομάδες της ζωής μειώνουν την ανάγκη για χρήση ΔΜΖ.⁵³ Εντούτοις δεν προσφέρουν πλεονεκτήματα σε σύγκριση με τα συστηματικά χορηγούμενα στεροειδή στο πρόωρο που εξαρτάται από τον αναπνευστήρα. Δεν υπήρχε επίσης διαφορά ως προς τις επιπλοκές. Πρέπει να μελετηθούν τα συστήματα χορήγησής τους όπως και οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις.⁵³

Πολλαπλές συνεδρίες κορτικοειδών

Πολλαπλές δόσεις στεροειδών μπορεί να προδιαθέσουν σε αναστολή της αύξησης χωρίς επιπλέον πλεονεκτήματα για την άμεση νεογνική έκβαση⁵⁴. Οι Smith και συν⁵⁵ ενώ βρήκαν σημαντική μείωση στη συχνότητα του ΣΑΔ, ΕΑ, ΧΠΝ, ΝΕΚ, αμφιβληστροειδοπάθειας, βοτάλειου πόρου, σήψης ή θανάτου μεταξύ μιας ή πολλαπλών συνεδριών.

Τα αποτελέσματα από τις υπάρχουσες μελέτες^{54,56} δεν υποστηρίζουν την πολλαπλή χρήση τους. Οι McKenna και συν⁵⁷ επεσήμαναν ότι επανειλημμέ-

νες συνεδρίες ΒΜΖ οδηγούν σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα κορτιζόλης στη μητέρα και δευτεροπαθή ανεπάρκεια των επινεφριδίων. Σε μια αναδρομική μελέτη βρέθηκε εκτός από την αυξημένη θνησιμότητα, μείωση της αύξησης του εμβρύου και παρατεταμένη καταστολή επινεφριδίων.⁵⁸ Μία έως και 3 δόσεις γλυκοκορτικοειδών χορηγούμενα νωρίς στην κύηση (πρόβατα) οδήγησε σε μειωμένη αύξηση εμβρύου.⁵⁹ Επίσης φαίνεται ότι η παρουσία των κορτικοειδών στην ενδομήτρια ζωή μπορεί να προδιαθέσει σε καρδιαγγειακές ανωμαλίες στην ενήλικη ζωή⁶⁰. Μία ή πολλαπλές χορηγούμενες δόσεις γλυκοκορτικοειδών προγεννητικά φαίνεται ότι καταστέλλουν την επινεφριδιακή λειτουργία στο νεογνό.^{19,58} Έχει αναφερθεί παροδική υπερτροφική καρδιομυοπάθεια σε νεογνό μετά επανειλημμένες συνεδρίες κορτικοειδών προγεννητικά.⁶¹

Το Consensus report του 2006⁶² επισημαίνει την έλλειψη τυχαιοποιημένων μελετών όσον αφορά τα οφέλη από τις επανειλημμένες συνεδρίες προγεννητικά χορηγούμενων κορτικοστεροειδών, όπως και την περιορισμένη ποιότητα στα στοιχεία των μη τυχαιοποιημένων μελετών (π.χ. αναδρομική εκτίμηση, ποικιλότητα στο χρόνο που έλαβε χώρα ο τοκετός σε σχέση με την τελευταία δόση, ποικιλότητα στον αριθμό των συνεδριών, όπως και στον αριθμό των πολυδύμων κήσεων). Παρά τα μειονεκτήματά τους υπήρχαν ενδείξεις για μείωση της συχνότητας και της σοβαρότητας του ΣΑΔ και μείωση στη συχνότητα του ανοικτού βοτάλειου πόρου.

Πρόσφατες μελέτες επισημαίνουν τη σημασία που έχει η έκθεση του εμβρύου σε υπερβολή γλυκοκορτικοειδών. Τα κορτικοστεροειδή είναι εναρκτήριοι παράγοντες του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, ως εκ τούτου, η προγεννητική χορήγησή τους μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη διαφόρων οργάνων.

Σε μια placebo μελέτη σε πειραματόζωα (έγκυα ποντίκια) η σύγκριση μεταξύ μιας και πολλαπλών δόσεων ΒΜΖ έδειξε βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας και της ιστολογίας του πνεύμονα.⁶³ Εν τούτοις, υπήρχε μια δοσοεξαρτώμενη μείωση στο βάρος του εμβρυϊκού πνεύμονα και στην αναλογία βάρους πνεύμονα προς βάρος σώματος που επέμενε ως την ενήλικη ζωή. Τα ίδια ευρήματα ως προς το βάρος σώματος, βάρος πνεύμονα και πλακούντα, παρατηρήθηκαν σε κουνέλια⁶⁴ ενώ παρατηρήθηκε επωφελής δράση στην πνευμονική λειτουργία των προβάτων αυξάνοντας τις δόσεις.⁶⁵

Υπάρχουν μελέτες^{59,66} που δείχνουν δοσοεξαρτώμενη μείωση στο βάρος σώματος και την αναλογία του βάρους πνεύμονα προς το βάρος σώματος με 3

συνεδρίες σε μεταξύ τους διάστημα μιας εβδομάδας να οδηγούν σε μείωση 25% του βάρους σώματος για πρόβατα που γεννιούνται πρόωρα και 19% στα τελειόμηνα. Η επίδραση πολλαπλών δόσεων δεν περιορίζεται στον πνεύμονα και το βάρος σώματος, αλλά μειώνει το βάρος και τον όγκο του εγκεφάλου και των ημισφαιρίων, της παρεγκεφαλίδας και του στελέχους σε τελειόμηνα έμβρυα προβάτου. Πολλαπλές δόσεις προγεννητικά χορηγούμενων κορτικοειδών έχει αναφερθεί ότι καθυστερούν τη μυελίνωση του κεντρικού νευρικού συστήματος σε έμβρυα προβάτου⁶⁷ και τροποποίηση της ανάπτυξης του ιππόκαμπτου και οδοντωτού πυρήνα.⁶⁸ Οι μηχανισμοί είναι στο επίπεδο της νευρογένεσης και της απόπτωσης. Επειδή υπάρχουν διαφορές μεταξύ των διαφόρων ειδών στο χρόνο της μεγίστης ανάπτυξης του εγκεφάλου⁶⁹ στη διάρκεια της κύησης, κανείς δεν πρέπει να θεωρεί ως απόδειξη τα ευρήματα από κάποια μελέτη σε ένα συγκεκριμένο πειραματόζωο, εντούτοις τα ευρήματα αποτελούν κίνητρο για περαιτέρω μελέτες. Σε πρόσφατη μελέτη, 477 πρόωρα (από μονήρεις κύσεις) στα οποία χορηγήθηκαν πολλαπλές συνεδρίες κορτικοειδών βρέθηκαν να μειώνουν το ρυθμό αύξησης των εμβρύων και της περιμέτρου κεφαλής διορθωμένης για φύλο και ηλικία κύησης χωρίς βελτίωση στην επιβίωση.⁷⁰

Το όψιμο δεύτερο και πρώιμο τρίτο τρίμηνο της κύησης είναι χρόνος ταχείας αύξησης του σώματος και του εγκεφάλου. Κύτταρα όπως νευρώνες και γλοία που διαθέτουν υποδοχείς στεροειδών (γλυκο- και αλατοκορτικοειδή), όπως οι πυραμιδικοί νευρώνες στον ιππόκαμπο, πιθανόν είναι σε αυξημένο κίνδυνο για τροποποίηση από την επίδραση στεροειδών.^{71,72} Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι επανειλημμένη έκθεση στα στεροειδή προκαλεί τροποποίηση της νευρο-ενδοκρινικής λειτουργίας και της συμπεριφοράς.⁷³⁻⁷⁵ Σε έμβρυα ποτικού επανειλημμένες δόσεις κορτικοειδών αυξάνουν την αντίδραση του φλοιού των επινεφριδίων και της αρτηριακής πίεσης⁷¹, γεγονός που συνοδεύεται από μειωμένη έκφραση των γλυκο- και αλατοκορτικοειδών υποδοχέων στον ιππόκαμπο. Αυτοί οι υποδοχείς έχουν σχέση με τη ρυθμιστική αντίδραση στον υποθάλαμο- υποφυσιακό- επινεφριδιακό άξονα και τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης που έχουν κλινική εφαρμογή.⁷⁶⁻⁷⁸ Οι Owen και συν⁷⁹ αναφέρουν ότι επανειλημμένη έκθεση προγεννητικά σε συνθετικά γλυκοκορτικοειδή έχει φυλο-εξαρτώμενες επιδράσεις στον υποθαλαμο-υποφυσιακό-επινεφριδιακό άξονα σε έμβρυα και ενήλικες ινδικών χοιριδίων.

Σε ανθρώπινα έμβρυα αρκετές μελέτες έχουν γίνει όσον αφορά την επίδραση της προγεννητικής έκθεσης σε μια συνεδρία κορτικοστεροειδών στη μάθηση, συμπεριφορά και νόσηση. Οι περισσότερες μελέτες, όσον αφορά τη μακροχρόνια έκβαση πρόωρων, δεν εκτείνονται πέραν των 3 χρόνων και οι αναφορές σε μεγαλύτερη ηλικία είναι ελάχιστες.⁸⁰⁻⁸² Ένα πρόβλημα είναι ότι ο μελετηθείς πληθυσμός είναι πρόωρα που έχουν αυξημένο κίνδυνο για νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση ούτως ή άλλως. Δεν υπήρχε γενικά νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση σε πρόωρα που έχουν εκτεθεί προγεννητικά σε μια συνεδρία στεροειδών⁷⁸ εν τούτοις υπήρχαν κάποια λανθάνοντα νευρολογικά ευρήματα σε ηλικία 6 ετών και μείωση στην οπτική μνήμη.

Ο κλινικός γιατρός όταν έχει ένα νεογνό που εξαρτάται από τον αναπνευστήρα αντιμετωπίζει το εξής δίλημμα: τον κίνδυνο θανάτου ή ανάπτυξης χρόνιας πνευμονικής νόσου, η οποία συνδέεται με κακή νευροαισθητηριακή έκβαση.⁸³ Από την άλλη πλευρά, η θεραπεία με κορτικοειδή μειώνει την εξάρτηση του νεογνού από τον αναπνευστήρα, το οξυγόνο, αλλά έχει άσχημη επίδραση στην μακροπρόθεσμη έκβαση. Τα βραχυπρόθεσμα οφέλη από τη χορήγηση στεροειδών φαίνεται ότι υπερτερούν των βραχυπρόθεσμων κινδύνων. Εκείνο το οποίο δεν έχει εκτιμηθεί είναι τα μακροπρόθεσμα οφέλη προς τους μακροπρόθεσμους κινδύνους, και δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες που να απαντούν στο συγκεκριμένο ερώτημα. Υπάρχει κριτική ως προς τον αριθμό των ασθενών (πολύ μικρός), τη διάρκεια και τη μεθοδολογία παρακολούθησης. Ο Doyle⁸³ εκφράζει την άποψη ότι τα αρνητικά αποτελέσματα από τυχαίοποιημένες μελέτες κορτικοειδών δείχνουν αύξηση της εγκεφαλικής παράλυσης, εντούτοις αφορούν την πρώιμη (1 εβδομάδα μετά τη γέννηση) χορήγησή τους. Η αύξηση της εγκεφαλικής παράλυσης αντισταθμίζεται από αύξηση της επιβίωσης έτσι ώστε ο συνδυασμός (εγκεφαλικής παράλυσης και θνησιμότητας) συνολικά να μην είναι διαφορετικός. Δεν αυξάνουν συνολικά οι νευροαισθητηριακές διαταραχές.

Ενδείξεις για χορήγηση γλυκοκορτικοειδών

- Όλες οι έγκυες μεταξύ 24-34 εβδομάδων κύησης με κίνδυνο για πρόωρο τοκετό πρέπει να θεωρούνται υποψήφιες για προγεννητική χορήγηση στεροειδών
- Λόγω έλλειψης επαρκών επιστημονικών στοιχείων για τις πολλαπλές συνεδρίες κορτικοειδών δεν θα πρέπει να χορηγούνται.

Ante and postnatal administration of corticosteroids. Is it safe ?

S. Andronikou

University of Ioannina, Medical School, Child Health Dept

Correspondence: S. Andronikou
University of Ioannina
Medical School, Child Health Dept
PO Box 1186 , Ioannina 451 10
Tel :26510 99322-99326
Fax: 26510 97038-97 102
E-mail :sandroni@cc.uoi.gr

Summary

There is evidence for the benefits (improvement in survival and decrease in respiratory distress syndrome) of antenatal corticosteroid administration (betamethasone seems more effective than dexamethasone) in preterms 24-34 weeks gestational age. For the infants of diabetic mothers and the preterms born to multiple pregnancies further studies are required. Improvement in survival has been observed with the intermediate (7-14 days of life) steroid administration postnatally, however longterm studies for neurodevelopmental outcome are few. Multiple courses of steroids are not indicated with the existing scientific data.

Key words: Antenatal and postnatal steroid administration , indications- contraindications

Βιβλιογραφία

- 1.Liggins GC, Home RN. A controlled trial of antepartum treatment for the prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50: 515-523.
- 2.Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002; 360: 1489-1497,
- 3.Bauer CR, Morrison JC, Poole WK, et al. A decreased incidence of necrotizing enterocolitis after prenatal glucocorticoid therapy. *Pediatrics* 1984; 73: 721-726.
- 4.Morales WJ, Angel JR, O'Brien WF, Knuppel RA. Use of ampicillin and corticosteroids in premature rupture of membranes: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 71-76.
- 5.NIH Consensus Development Conference. Effect of corticosteroids for fetal maturation and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 253-344.
- 6.Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. In: *The Cochrane Library* , Issue 4. Oxford : Update Software, 2000
- 7.Smith LM, Ervin MG, Wada N, Ikegami M, Polk DH, Jobe H. Antenatal glucocorticoids alter postnatal preterm lamb renal and cardiovascular volume expansion. *Pediatr Res* 2000; 47: 622-627.
- 8.Dimitriou G, Kavvadia G, Marcou M, Greenough A. Antenatal steroids and fluid balance in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F509-F513.
- 9.Costallos C, Gounaris A, Sevastiadou S, et al. The effect of antenatal corticosteroids on gut peptides of preterm infants: a matched group comparison: corticosteroids and gut development. *Early Hum Dev* 2003; 74: 83-88.
10. Ford WD, Kirby CP, Wilkinson CS, Furness ME, Slater AJ. Antenatal betamethasone and favourable outcomes in fetuses with "poor progress" diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 244-246.
11. Royal College of Obstetricians and Gynecologists Antenatal Corticosteroids. Green-top Guidelines to prevent respiratory distress syndrome. Guidance No 7: 2004. (www.rcog.org.uk/clingov1)
12. Sinclair JC. Meta-analysis of randomized controlled trials of antenatal corticosteroid for the prevention of respiratory distress syndrome: discussion. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 335-344.
13. Visser GHA, Anceschi MM. Guidelines on antepartum corticosteroids. *Prenat Neonat Med* 2001; 6: 368-370.
14. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 254-262.
15. Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 508-513.
16. Baud O, Foix-L'Helias L, Kaminski M, et al. Antenatal glycocorticoids treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999; 341: 1190-1196.
17. Korte C, Styne D, Merritt TA, Mayes D, Wertz A, Helbock HJ. Adrenocortical function in the very low birth weight infant: improved testing sensitivity and association with neonatal outcome. *J Pediatr* 1996; 128: 257-263.
18. Watterberg KL, Scott SM, Bakstrom C, Gifford KL, Cook KL. Links between early adrenal function and respiratory outcome in preterm infants: early airway inflammation and patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 2000; 105: 320-324.
19. Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL, Lin H-M. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to

- prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics* 1999; 104: 1258-1260.
20. Segar JL, Bedell KA, Smith OJ. Glucocorticoid modulation of cardiovascular and autonomic function in preterm lambs: role of ANG II. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: R646-654.
 21. Stonestreet BS, Sadowska GB, McKnight AJ, Patlak C, Petersson KH. Exogenous and endogenous corticosteroids modulate blood-brain barrier in ovine fetus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: R468-R477.
 22. Sysyn GD, Petersson KH, Patlak CS, Sadowska GB, Stonestreet B. Effects of postnatal dexamethasone on blood-brain barrier permeability and brain water content in newborn lambs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: 547-553.
 23. Elimian A, Figuerora R, Spitzer AR, Ogburn PL, Wiencek V, Quirk JG. Antenatal corticosteroids are incomplete courses beneficial? *Obstet Gynecol* 2003; 102: 352-355.
 24. Van Marter LJ, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Parad R, Moore M. Antenatal corticoid treatment does not reduce chronic lung disease among surviving preterm infants. *J Pediatr* 2001; 138: 198-204.
 25. Massaro GD, Massaro D. Formation of pulmonary alveoli and gas exchange surface area: quantitation and regulation. *Ann Rev Physiol* 1996; 58: 73-92.
 26. Jobe A, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Human Dev* 1998; 53: 81-94.
 27. Jobe A. The new BPD, an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999; 46: 641-643.
 28. Imsers HM, Iams JD. Glucocorticoid use in patients with preterm premature rupture of the fetal membranes *Semin Perinatol* 1996; 20: 439-450.
 29. Chapman SJ, Hauth JC, Bottoms SF, Iamms JD, Sibai B, Thons E, et al. Benefits of maternal corticosteroid therapy in infants weighing <1000 grams at birth after preterm rupture of the amnion. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 677-682.
 30. Vermillion ST, Soper DE, Chasedunn-Roark J. Neonatal sepsis after betamethasone administration to patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 320-327.
 31. Elimian A, Berma K, Lauterino J, Shah J, Visintainer P, Tejani N. Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 174-179.
 32. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroid help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 131-139.
 33. Vermillion ST, Soper DE, Bland ML, Newman RB. Effectiveness of antenatal corticosteroid administration after preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 925-929.
 34. Lewis DF, Brody K, Edwards MS, Broulette RM, Burlison S, London SN. Preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 88: 801-805.
 35. Crowely P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4: CD00065.
 36. Hashimoto LN, Hornung RW, Lindsell CG, Brewer DE, Donovan EF. Effects of antenatal glucocorticoids on outcomes of very low birth weight multifetal gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 187: 804-810.
 37. Ballabh P, Lo FS, Kumari J, et al. Pharmacokinetics of betamethasone in term and singleton pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 39-45.
 38. Robert MF, Nett RK, Hubbell JP, Tausch HW, Avery ME. Association between maternal diabetes and the respiratory-distress syndrome in the newborn. *N Engl J Med* 1976; 294: 357-360.
 39. Mimouni F, Miodornik M, Whitsett JA, Holroyde JC, Siddiqi TA, Tsang RC. Respiratory distress syndrome in infants of the diabetic mothers in the 1980s: no direct adverse effect of maternal diabetes with modern management. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 191-195.
 40. Wientrob N, Karp M, Hod M. Short and long-range complications in offspring of diabetic mothers. *J Diabetes Complications* 1996; 10: 294-301.
 41. Carlson KS, Smith BT, Post M. Insulin acts on the fibroblast to inhibit glucocorticoid stimulation of long maturation. *J Appl Physiol* 1984; 57: 1577-1579.
 42. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Diabetes: A National Critical Guideline. Guideline no 55. Edinburgh: SIGN Executive; 2001.
 43. Halliday HL. Guidelines on neonatal steroids. *Prenat Neonat Med* 2001; 6: 371-373.
 44. Doyle LW, Davis PG, Morley CF, Mc Phee A, Carlin JP, the DART Study Investigators. Low dose of dexamethasone facilitates extubation among chronologically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized controlled trial. *Pediatrics* 2006; 117: 75-83.
 45. American Academy of Pediatrics and Canadian Pediatric Society. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002; 109: 330-338.
 46. Shinwell ES, Karplus N, Reich O, et al. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal neonatal Ed* 2000; 83: 177-181.
 47. Karna P, Muttineni J, Angell L, Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatrics* 2005; 5: 18-25.

48. Parupia H, Dhanireddy R. Association of postnatal dexamethasone and fungal sepsis in the development of severe retinopathy of prematurity and progression to laser therapy. *J Perinatol* 2001; 21: 242-247.
49. McGowan JE, Sysyn G, Petersson KH, et al. Effect of dexamethasone treatment on maturational changes in the NMDA receptors in sheep brain. *J Neuroscience* 2000; 20: 7424-7429.
50. Stoll BJ, Temprosa M, Tyson JE, et al. Dexamethasone therapy increases infection in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999; 104: e63.
51. Bonsante F, Latorre G, Facobelli S, et al. Early low-dose hydrocortisone in very preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *Neonatology* 2007; 91: 217-221.
52. Haley D, Weinberg I, Grunau RE. Cortisol, contiguous learning and memory in preterm and full-term infants. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 108-117.
53. Shah SS, Ohlsson A, Halliday H, Shah VS. Inhaled vs systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 8: 83-91.
54. Kumar P, Seschadri R. Neonatal morbidity and growth in very low birth weight infants after multiple courses of antenatal steroids. *J Perinatol* 2005; 25: 698-702.
55. Smith LM, Quresi N, Chao CR. Effects of single and multiple courses of antenatal glucocorticoids in preterm newborns less than 30 weeks gestation. *J Matern Fetal Med* 2000; 9: 131-135.
56. Whitelaw A, Thoresen M. Antenatal steroids and the developing brain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: F154-157.
57. McKenna DS, Wittber GM, Nagaraja HN, Samuels P. The effects of repeat doses of antenatal corticosteroids on maternal adrenal function. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 669-673.
58. Banks B, Cnaan A, Morgan MA, Parer JT, Merrill JD, Ballard PL, Ballard RA. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 709-717.
59. Jobe AH, Wada N, Berry LM, Ikegami M, Erwin MG. Single and maternal glucocorticoid exposures reduce fetal growth in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 880-885.
60. Dodic M, Peers A, Coghlan JP, Wintour M. Can excess glucocorticoid in utero predispose to cardiovascular and metabolic disease in middle age? *Endocrinol Metab* 1999; 10: 86-91.
61. Ynis KA, Bitar FF, Hayek P, Mroueh SM, Mikati M. Transient hypertrophic cardiomyopathy in the newborn following multiple doses of antenatal corticosteroids. *Am J Perinatol* 1999; 16: 17-21.
62. Antenatal corticosteroids Revisited: Repeat Courses. NIH Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 144-150.
63. Stewart JD, Sienko AE, Gonzalez CL, Chistensen HD, Rayburn WF. Placebo-controlled comparison between a single dose and a multiple dose of betamethasone in accelerating lung maturation of mice offspring. *Am J Cardiol* 1998; 179: 1241-1247.
64. Pratt L, Magness RR, Phernetton T, Hendricks SK, Abbott DH, Bird IM. Repeated use of betamethasone in rabbits: effects of treatment variation on adrenal suppression, pulmonary maturation and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 995-1005.
65. Ikegami M, Jobe AH, Newham J, Polk DH, Willet KE, Sly P. Repetitive prenatal steroids improve lung function and decrease growth in preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 178-184.
66. Huang WI, Bearly LD, Quinlivan JA, Evans SF, Newnham JP, Dunlop SA. Effect of corticosteroids on brain growth in fetal sheep. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 213-218.
67. Quinlivan JA, Dunlop SA, Newnham J, Evans SF, Bearly LD. Repeated, but not single, maternal administration of corticosteroids delays myelination in the brain of fetal sheep. *Prenat Neonat Med* 1999; 4: 47-55.
68. Uno H, Lhomiller L, Thieme C, et al. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques Hippocampus. *Dev Brain Res* 1990; 53: 157-167.
69. Dobbins J, Sands J. Comparative aspects of the brain growth spurt. *Early Hum Devel* 1999; 3: 79-83.
70. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham J. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 114-121.
71. Matthews SG. Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS. *Pediatr res* 2000; 47: 291-300.
72. Smith GN, Kingdom JC, Peuning DH, Matthews SG. Antenatal corticosteroids: is more better. *Lancet* 2000; 355: 251-252.
73. Levitt NS, Lindsay RS, Holmes MG, Seckl JR. Dexamethasone in the last week of pregnancy attenuates hippocampal glucocorticoid receptor gene expression and elevates blood pressure in the adult offspring in the rat. *Neuroendocrinology* 1996; 64: 412-418.
74. Uno H, Eisele S, Sakai A, et al. Neurotoxicity of the glucocorticoids in the primate brain. *Horm Behav* 1994; 28: 334-348.
75. Seri I. Hydrocortisone and vasopressor-resistant glucocorticoids (DXM) blunt the functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of neonates and

- disturb some behaviors in juveniles. *Neuroscience* 2005; 133: 221-230.
76. Ng PC, Lam WK, Lee CH, et al. Reference ranges and factors affecting the human corticotropin-releasing hormone test in preterm very low birth weight infants. *J Clin Endocr Metab* 2002; 87: 4621-4628.
77. Ng PC, Lee CH, Lam CW, et al. Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F119-F126.
78. Ng PC, Lee GH, Bnur LF, et al. A double randomized controlled study of a "stress dose" of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. *Pediatrics* 2006; 117: 367-375.
79. Owen D, Mathews SG. Glucocorticoids and sex-dependent development of brain glucocorticoid and mineralocorticoid receptors. *Endocrinology* 2003; 144: 2775-2784.
80. Mac Arthur BA, Home RN, Dezoete JA, Elkins J. School progress and cognitive development of 6 year old children whose mother were treated antenatally with betamethasone. *Pediatrics* 1982; 70: 99-105.
81. Smolders-de Haas H, Neuvel J, Schmand B, Treffers PE, Koppe JG, Hoeks J. Physical development and medical history of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome: a 10-to 12-year follow-up. *Pediatrics* 1990; 86: 65-70.
82. Dessens AB, Smolders de Haas H, Koppe JG. Twenty year follow-up of antenatal corticosteroids treatment. *Pediatrics* 2000; 105: 77-83.
83. Doyle LW. Postnatal corticosteroids in the brain. *Current Pediatrics* 2004; 14: 8-13.