

Χορήγηση κορτικοστεροειδών προ του τοκετού και οι δράσεις τους στο πρόωρο νεογνό

Παπαδοπούλου Χρυσάνθη, Δημητρίου Γαβριήλ, Καρατζά Α. Αγγελική

Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών

Αλληλογραφία: Αγγελική Α Καρατζά, Επίκουρη Καθηγήτρια

Παιδιατρικής-Παιδοκαρδιολογίας, Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο

Πατρών, 26504, Ρίο, Τηλ: 2610 999 821, Fax: 2610 994 533

E-mail: agelikikaratz@hotmai.com

Περίληψη

Έχει αποδειχθεί ότι η προγεννητική χορήγηση στεροειδών, σε ηλικίες κύησης 28 έως 34 εβδομάδων, επιταχύνει την ανάπτυξη του εμβρυικού πνεύμονα και μειώνει την νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Τα υπάρχοντα δεδομένα έχουν οδηγήσει στην ευρεία χρήση τους στις γυναίκες με επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό. Η ανασκόπηση αυτή περιλαμβάνει σύντομη ιστορική αναδρομή και αναλύει τη σημασία και την κλινική χρησιμότητα ενός ή πολλαπλών σχημάτων κορτικοστεροειδών, καθώς και την αποτελεσματικότητά τους σε διάφορες ομάδες νεογνών υψηλού κινδύνου. Παράλληλα, αναφέρονται πιθανές συνέπειες στον «εμβρυικό προγραμματισμό» που οδηγούν σε αυξημένη επίπτωση μεταβολικών, καρδιαγγειακών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών στη μετέπειτα ζωή.

Λέξεις κλειδιά: Προγεννητικά κορτικοστεροειδή, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, εξαιρετική προωρότητα, πολύδυμη κύηση, εμβρυικός προγραμματισμός

Εισαγωγή

Τις τελευταίες 3 δεκαετίες, η επίπτωση της προωρότητας έχει εμφανίσει προοδευτική αύξηση. Ιδιαίτερα στις ΗΠΑ τα τελευταία χρόνια η επίπτωση αυξήθηκε κατά 30%¹. Η προωρότητα μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά οργανικά και νευροαναπτυξιακά προβλήματα με σημαντικές επιπτώσεις για το άτομο, την οικογένεια και την κοινωνία και συνεπώς η πρόληψη του πρόωρου τοκετού αποτελεί τον ιδανικό στόχο μας.

Έως ότου κατανοηθούν επαρκέστερα οι μηχανισμοί που προκαλούν πρόωρο τοκετό, εξέχουσα σημασία έχουν οι προσπάθειες μείωσης της νοσηρότητας και θνησιμότητας των πρόωρων νεογνών. Σε αυτό το σκοπό αποβλέπει η προγεννητική χορήγηση στεροειδών στις εγκύους με επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό, πρακτική η οποία έχει αποτελέσει μία από τις σημαντικότερες παρεμβάσεις στη σύγχρονη Μαιευτική φροντίδα.

Ιστορική αναδρομή

Τη δεκαετία του 1960, ο Graham Liggins διερευνώντας την υπόθεση ότι τα στεροειδή ενδεχομένως να προκαλούν έναρξη τοκετού, διαπίστωσε ότι πρόωρα πρόβια που είχαν εκτεθεί σε στεροειδή ενδομητρίως είχαν ωριμότερους πνεύμονες, ήταν βιώσιμα σε πιο πρόωμη ηλικία κύησης και εμφάνιζαν ηπιότερο σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ) από το αναμενόμενο².

Στη συνέχεια οι Ross Howie και Liggins σχεδίασαν και πραγματοποίησαν μια τυχαιοποιημένη μελέτη χορήγησης betamethasone σε εγκύους με στόχο τη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας των πρόωγων νεογνών και διαπίστωσαν ότι η θεραπεία με betamethasone πράγματι ελάττωσε την επίπτωση του ΣΑΔ στα πρόωρα νεογνά από 15,6% σε 10,0% και τη νεογνική θνησιμότητα από 11,6% σε 6,0%³. Αμφισβητήσεις που αφορούσαν την ποιότητα της κλινικής ένδειξης και την ασφάλεια της χορήγησης στεροειδών έκαναν επιφυλακτικούς τους Μαιευτήρες ως προς τη συστηματική χορήγηση τους στις γυναίκες με επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό. Αργότερα, μια μετα-ανάλυση 12 τυχαιοποιημένων μελετών χορήγησης στεροειδών έδειξε ότι η θεραπεία οδηγούσε σε σημαντική ελάττωση της επίπτωσης του ΣΑΔ, νεκρωτικής εντεροκολίτιδας (NEK), περι-ενδοκοιλιακής αιμορραγίας και της νεογνικής θνησιμότητας συνολικά⁴.

Το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ (NIH) με βάση τις υπάρχουσες ενδείξεις συνέστησε τη χορήγηση προγεννητικών στεροειδών σε όλες τις εγκύους με επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό μεταξύ 24 και 34 εβδομάδων και η πρόταση έγινε αποδεκτή από το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων-Γυναικολόγων με αποτέλεσμα τα επόμενα χρόνια το 70%-90% των γυναικών που είχαν τοκετό πριν τις 34 εβδομάδες να έχουν λάβει ένα σχήμα στεροειδών^{5,6}.

Περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι η μέγιστη αποτελεσματικότητα λαμβάνει χώρα μεταξύ 2 και 7 ημερών μετά την αρχική δόση, γεγονός το οποίο οδήγησε στην αντίληψη ότι οι έγκυοι έχουν «πλήρη κάλυψη» μετά από 48 ώρες³. Ακόλουθες ανασκοπήσεις διαπίστωσαν ελάττωση της δράσης των στεροειδών μετά από 7 ημέρες, θέτοντας ερώτημα αναφορικά με την αντιμετώπιση των εγκύων αυ-

ξημένου κινδύνου για πρόωρο τοκετό μετά την πάροδο αυτού του διαστήματος. Ως αποτέλεσμα, η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων στεροειδών στις εγκύους με επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό, έγινε κοινή πρακτική τη δεκαετία του 1990⁷.

Αυτό οδήγησε το NIH στη σύσταση χορήγησης επαναλαμβανόμενων δόσεων μόνο στους συμμετέχοντες σε τυχαιοποιημένες μελέτες, καθότι υπήρχαν ανεπαρκή δεδομένα ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα αυτής της πρακτικής⁸. Όσον αφορά στο είδος στεροειδούς, στη μελέτη των Liggins και Howie χρησιμοποιήθηκε εμπειρικά betamethasone ως μείγμα 1:1 betamethasone phosphate και betamethasone acetate (Celestone), όπως και σχεδόν σε όλες τις μελέτες που ακολούθησαν³. Όσον αφορά στο σχήμα χορήγησης, οι δύο δόσεις των 12 mg με μεσοδιάστημα 24 ωρών επιλέχθηκαν επίσης εμπειρικά³.

Μετα-ανάλυση Cochrane Library

Η πιο πρόσφατη ανασκόπηση της Cochrane Library συμπεριέλαβε 21 μελέτες σε 3885 εγκύους και 4269 νεογνά, όπου αναλύθηκαν όλες οι τυχαιοποιημένες συγκρίσεις χορήγησης στεροειδούς (betamethasone, dexamethasone, ή hydrocortisone) με εικονικό φάρμακο (placebo) ή καμία αγωγή⁹. Η μετα-ανάλυση ανέδειξε ότι ένα σχήμα προγεννητικών στεροειδών ελαττώνει τον κίνδυνο νεογνικού θανάτου κατά 30%, τον κίνδυνο ΣΑΔ κατά 34%, της εγκεφαλικής αιμορραγίας κατά 46%, της NEK κατά 54% και της πρόωμης νεογνικής σηψαιμίας κατά 44%. Ακόμη, μειώνει τη συχνότητα εισαγωγών στην Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN), αλλά και την ανάγκη μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής. Ως αποτέλεσμα, η θεραπεία με προγεννητικά στεροειδή συσχετίστηκε με 51% ελάττωση στην εμφάνιση ψυχοκινητικής καθυστέρησης και με τάση χαμηλότερης επίπτωσης εγκεφαλικής παράλυσης με μέγιστο διάστημα παρακολούθησης τα 6 χρόνια ζωής. Το συμπέρασμα ήταν ότι ένα σχήμα στεροειδών πρέπει να θεωρείται «ρουτίνα» στην αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού. Παράλληλα, η ισχύς της ένδειξης ήταν τέτοια, ώστε δεν θεωρήθηκε απαραίτητη η διεξαγωγή άλλων μελετών στις μονήρεις κηύσεις⁹.

Πολύδυμες κηήσεις

Στις πολύδυμες κηήσεις, η επίπτωση προωρότητας αυξάνει κάθεται. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ το 2008 58,9% των διδύμων ήταν πρόωρα εκ των οποίων 11,6% γεννήθηκαν πριν τις 32 εβδομάδες. Στις μονήρεις κηήσεις μόνο το 10,6% κατέληξαν σε πρόωρο τοκετό, εκ των οποίων το 1,6% πριν τις 32 εβδομάδες¹⁰. Μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη που διενεργήθηκε το 2005 από τον Blickstein και συνεργάτες ανέδειξε ότι ένα σχήμα στεροειδών ελαττώνει τον κίνδυνο ΣΑΔ στις δίδυμες και τριδύμες κηήσεις¹¹.

Ωστόσο, στην πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση του 2006, τα προγεννητικά στεροειδή δεν ήταν αποτελεσματικά στην ελάττωση της επίπτωσης ΣΑΔ, ενδοκοιλιακής αιμορραγίας ή της νεογνικής θνησιμότητας στις πολύδυμες κηήσεις⁹. Έχει υποτεθεί ότι ο μεγαλύτερος όγκος κατανομής του μητρικού και εμβρυικού διαμερίσματος οδηγεί σε αραίωση της συγκέντρωσης των φαρμάκων στην εμβρυική κυκλοφορία των πολύδυμων κηήσεων¹³. Επιπλέον, έχει δειχθεί ότι στις δίδυμες κηήσεις η betamethasone έχει μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής, γεγονός το οποίο αποδόθηκε στην επιτάχυνση του μεταβολισμού της από τις δύο εμβρυοπλακουντιακές μονάδες¹⁴.

Διαφαίνεται λοιπόν, ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα των στεροειδών στις πολύδυμες κηήσεις, παρόλα αυτά οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χορήγησή τους στις περιπτώσεις υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό, με βάση τα δεδομένα αποτελεσματικότητας στις μονήρεις κηήσεις.

Ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης

Σε μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη που διεξήχθη το 2000 σε 19.759 νεογνά 25-30 εβδομάδων βρέθηκε ότι τα οφέλη προγεννητικής χορήγησης στεροειδών στις περιπτώσεις με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης ήταν παρόμοια με εκείνα σε φυσιολογικά αναπτυσσόμενα νεογνά. Η χορήγηση στεροειδών συνδέθηκε με ελαττωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΑΔ και ενδοκοιλιακής αιμορραγίας σε νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, δεν επηρεάστηκε όμως η επίπτωση της ΝΕΚ¹⁵. Σε μια πιο πρόσφατη ανασκόπηση του 2009, διαπιστώθηκε ότι η χρήση

στεροειδών στις κηήσεις με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης δεν είχε επίδραση στην νεογνική θνησιμότητα και νοσηρότητα (ΣΑΔ, ενδοκοιλιακή αιμορραγία, ΝΕΚ)¹⁶.

Έχει προταθεί ότι τα νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης ενδεχομένως να αντιδρούν διαφορετικά στη χορήγηση προγεννητικών στεροειδών πιθανώς λόγω των μηχανισμών προσαρμογής στην ενδομήτρια υποξία και στο διαφορετικό νευροορμονικό περιβάλλον. Η ικανότητα του εμβρύου να ρυθμίσει την διαθεσιμότητα των ενδογενών γλυκοκορτικοειδών στις περιπτώσεις αυτές μεταβάλλεται, με αποτέλεσμα επιδείνωση των παρενεργειών των γλυκοκορτικοειδών, από το νευρικό και καρδιαγγειακό σύστημα, χωρίς αντίστοιχα οφέλη από το αναπνευστικό¹⁷.

Εξαιρετική προωρότητα

Η πρόοδος της περιγεννητικής ιατρικής τις τελευταίες δεκαετίες είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της επιβίωσης των εξαιρετικά πρόωρων νεογνών. Σε μια μελέτη του National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Network των ΗΠΑ δεν βρέθηκαν οφέλη της χορήγησης προγεννητικών στεροειδών όσον αφορά στην επίπτωση ΣΑΔ και χρόνιας πνευμονικής νόσου σε νεογνά ηλικίας κηήσης 23-25 εβδομάδων. Η χορήγηση όμως στεροειδών στα νεογνά αυτά μείωσε την επίπτωση της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας, αλλά και τη θνησιμότητα και νοσηρότητα καθώς και τα ποσοστά νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε διορθωμένη ηλικία των 18-22 μηνών¹⁸. Η επιθηλιοποίηση των αεραγωγών αρχίζει από την ηλικία κηήσης των 22 εβδομάδων και in vitro μελέτες από αυτή την ηλικία έχουν δείξει ότι υπάρχει ανταπόκριση του πνευμονικού ιστού στα προγεννητικά στεροειδή τα οποία είναι πιθανό να έχουν δράση και στα έμβρυα με ηλικία κηήσης 22-26 εβδομάδων. Εν τούτοις δεν επιβεβαιώθηκε η μακροπρόθεσμη ασφάλεια των στεροειδών, καθώς δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα παρακολούθησης μετά από τα 5-7 έτη^{19,20}.

Όψιμα πρόωρα

Το 75% του συνόλου των πρόωρων τοκετών λαμβάνει χώρα σε ηλικία κύησης μεγαλύτερη των 34 εβδομάδων. Συνεπώς, ο αριθμός των νεογνών που εισάγονται στη ΜΕΝΝ λόγω αναπνευστικών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένου του ΣΑΔ, είναι σημαντικός σε αυτόν τον υποπληθυσμό ασθενών.

Η βάση δεδομένων Cochrane υποστηρίζει τη χρήση προγεννητικών στεροειδών μέχρι τις 34⁺⁶ εβδομάδες, λόγω της ελάττωσης της επίπτωσης ΣΑΔ στην ομάδα των νεογνών που γεννήθηκαν μεταξύ 33 και 34+6 εβδομάδων και είχαν λάβει στεροειδή. Όσον αφορά στα όψιμα πρόωρα, φαίνεται ότι τα στεροειδή είναι δραστικά όχι μέσω αύξησης της παραγωγής του επιφανειοδραστικού παράγοντα από τα κυψελδικά κύτταρα τύπου 2, ή μέσω επιτάχυνσης της διάπλασης των πνευμόνων, αλλά μέσω αύξησης της έκφρασης επιθηλιακών διαύλων Νατρίου που επιτρέπουν την επαναρρόφηση Νατρίου και νερού²¹. Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει η διαπίστωση από σειρά μελετών ότι υπάρχει «δυσνητικό όφελος» όσον αφορά στη μείωση της αναπνευστικής νοσηρότητας ακόμα και στα τελειόμηνα νεογνά που γεννιούνται με προγραμματισμένη καισαρική τομή^{22, 23, 24, 25}.

Πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων

Πρόσφατη ανασκόπηση και μετα-ανάλυση διαπίστωσε ότι στην ιστολογική χοριοαμνιονίτιδα, η χορήγηση στεροειδών συσχετίστηκε με ελάττωση της νεογνικής θνησιμότητας, της επίπτωσης ΣΑΔ, ανοικτού αρτηριακού πόρου και ενδοκοιλιακής αιμορραγίας²⁶. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση των λοιμώξεων στα νεογνά ή στις μητέρες, παραμένουν ωστόσο επιφυλάξεις όσον αφορά στη χορήγηση στεροειδών σε αυτή την ομάδα ασθενών λόγω της ισχυρής συσχέτισης μεταξύ χοριοαμνιονίτιδας και αύξησης του κινδύνου εγκεφαλικής παράλυσης ή περικοιλιακής λευκομαλάκυνσης²⁷.

Σύμφωνα με τις συστάσεις του Αμερικανικού Κολλεγίου Μαιευτήρων-Γυναικολόγων (ACOG), στις γυναίκες με πρόωρη ρήξη υμένων πρέπει να χορηγείται ένα σχήμα προγεννητικών στεροειδών πριν τις 32 εβδομάδες, καθώς η αποτελεσματικότητα της χρήσης τους στις 32-33 συμπληρωμένες εβδομάδες με πρόωρη ρήξη υμένων, δεν είναι επιβεβαιωμένη²⁸.

Δόση «διάσωσης»

Έχει προταθεί ότι οι έγκυοι που έλαβαν ένα σχήμα στεροειδών χωρίς να ακολουθήσει τοκετός τις επόμενες 7-14 ημέρες, πιθανώς να μπορούν να λάβουν μία επιπλέον δόση, τη λεγόμενη «δόση διάσωσης». Φαίνεται ότι αυτή η στρατηγική είναι αποτελεσματική και ταυτόχρονα ασφαλής. Εντούτοις, λαμβάνοντας υπόψη τα περιορισμένα δεδομένα που αφορούν τη διάρκεια της αποτελεσματικότητας των στεροειδών, δεν είναι ξεκάθαρος ο κατάλληλος χρόνος χορήγησης της επιπλέον δόσης (7 ή 14 μέρες αργότερα ή περισσότερο)²¹.

Αναδρομική μελέτη 152 εγκύων με επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό που είχαν λάβει ένα σχήμα στεροειδών πριν τις 28 εβδομάδες, διαπίστωσε μείωση του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ), χωρίς παράλληλη αύξηση της επίπτωσης περιγεννητικής λοίμωξης²⁹. Σε μελέτη των Garite και συνεργατών, η χορήγηση της δόσης διάσωσης επίσης συσχετίστηκε με ελάττωση της επίπτωσης ΣΑΔ και της διάρκειας μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής³⁰. Παράλληλα, σε τυχαίοποιημένη μελέτη σε κύσεις <30 εβδομάδων στις οποίες χορηγήθηκε ένα σχήμα στεροειδών, η δόση διάσωσης συνδυάστηκε με ελάττωση της επίπτωσης ΣΑΔ και της συσχετιζόμενης νεογνικής νοσηρότητας και δεν βρέθηκε να συνοδεύεται από ελάττωση του βάρους γέννησης ή αύξηση της επίπτωσης ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης.

Πολλαπλά σχήματα

Η αποτελεσματικότητα των επαναλαμβανόμενων δόσεων στεροειδών επιβεβαιώθηκε σε συστηματική ανασκόπηση της Cochrane το 2007, όπου διαπιστώθηκε μείωση της νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας³¹. Παρόλα αυτά, η πρακτική αυτή αποτελεί ακόμη αντικείμενο διχογνωμίας, καθώς παραμένει η επιφύλαξη ότι η επαναλαμβανόμενη προαγωγή της ιστοικής διαφοροποίησης που οφείλεται στα στεροειδή, μπορεί να καταλήξει σε παθολογική διάπλαση των εμβρυικών οργάνων με μακροχρόνιες συνέπειες στη μετέπειτα ζωή.

Συστηματική ανασκόπηση της Cochrane Database το 2011, όπου αναλύθηκαν τα αποτελέσματα 10 τυχαίοποιημένων μελετών (με περισσότερες από 4730 γυναίκες και 5650 νεογνά), συμπέρανε ότι η θεραπεία

των εγκύων που παραμένουν σε κίνδυνο για πρόωρο τοκετό 7 ή περισσότερες μέρες μετά το αρχικό σχήμα στεροειδών, ελαττώνει τον κίνδυνο ΣΑΔ, καθώς και τη σοβαρή συνδυασμένη νεογνική νοσηρότητα³². Στη μελέτη MACS (Canadian Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids trial) χορηγήθηκαν στεροειδή σε 1858 εγκύους πριν τις 34 εβδομάδες κύησης, με μεσοδιαστήματα 14 ημερών, όπου διαπιστώθηκαν ελαττωμένα σωματομετρικά χαρακτηριστικά στην ομάδα των πολλαπλών σχημάτων, χωρίς παράλληλο όφελος στην νεογνική νοσηρότητα³³. Σε παρακολούθηση μέχρι τα 5 έτη ζωής, βρέθηκε ότι τα πολλαπλά σχήματα σε σύγκριση με τη χορήγηση μίας δόσης, δεν επηρέασαν τη θνησιμότητα ή τη νοσηρότητα στην ηλικία των 5 ετών³⁴.

Συστάσεις Αμερικανικού Κολλεγίου Μαιευτήρων-Γυναικολόγων (ACOG)

Υποστηρίζεται η χορήγηση ενός σχήματος στεροειδών στις εγκύους μεταξύ 24 και 34 εβδομάδων, που είναι υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό τις προσεχείς 7 ημέρες. Συνιστάται η χορήγηση μιας επιπλέον δόσης όταν το προηγούμενο σχήμα χορηγήθηκε περισσότερο από δύο εβδομάδες νωρίτερα, η παρούσα ηλικία κύησης είναι μικρότερη των 32^{6/7} και η ασθενής είναι πιθανό να γεννήσει την προσεχή εβδομάδα²⁸.

Συστάσεις Βρετανικού Κολλεγίου Μαιευτικής-Γυναικολογίας (RCOG)

Συστήνεται η χορήγηση ενός σχήματος στεροειδών στις ηλικίες κύησης 24 έως 34^{6/7} εβδομάδων και σε γυναίκες με επαπειλούμενο τοκετό μεταξύ 23 και 23^{6/7} εβδομάδων, εφόσον η απόφαση ληφθεί από έμπειρο Μαιευτήρα και έχουν συνεκτιμηθεί όλα τα κλινικά δεδομένα. Επίσης προτείνεται να χορηγούνται στεροειδή σε όλες τις ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε προγραμματισμένη καισαρική τομή πριν τις 38^{6/7} εβδομάδες. Η θεραπεία «διάσωσης» τίθεται υπό συζήτηση στις εγκυμοσύνες, όπου το πρώτο σχήμα δόθηκε σε ηλικία μικρότερη των 26 εβδομάδων και ακολούθως προέκυψε νέα μαιευτική ένδειξη³⁵.

Συστάσεις της Ευρωπαϊκής επιτροπής για την αντιμετώπιση του ΣΑΔ στα πρόωρα νεογνά

Το 2013 δημοσιεύθηκαν οι ακόλουθες συστάσεις από την Ευρωπαϊκή επιτροπή για την αντιμετώπιση του ΣΑΔ στα πρόωρα νεογνά³⁶:

1. Οι έγκυες υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό πρέπει να μεταφέρονται σε οργανωμένο περιγεννητικό κέντρο με εμπειρία στην αντιμετώπιση του ΣΑΔ.
2. Ένα σχήμα στεροειδών πρέπει να χορηγείται σε όλες τις κυήσεις 23 έως 34 εβδομάδων, που είναι σε κίνδυνο για πρόωρο τοκετό.
3. Δεύτερο σχήμα προγεννητικών στεροειδών μπορεί να χρειαστεί σε περίπτωση που το πρώτο σχήμα χορηγήθηκε πάνω από 2-3 εβδομάδες νωρίτερα και έχει προκύψει καινούρια Μαιευτική ένδειξη σε ηλικία κύησης < 33 εβδομάδων.
4. Προγεννητικά στεροειδή μπορούν επίσης να χορηγηθούν πριν από προγραμματισμένη καισαρική τομή πριν την έναρξη τοκετού σε τελειόμηνες κυήσεις
5. Συνιστάται βραχυπρόθεσμη χρήση τοκολυτικών φαρμάκων ώστε να κατασταλεί ο τοκετός μέχρι να χορηγηθεί ένα σχήμα προγεννητικών στεροειδών και να πραγματοποιηθεί μεταφορά σε οργανωμένο Περιγεννητικό κέντρο.

Συστάσεις Ευρωπαϊκής Εταιρίας Περιγεννητικής Ιατρικής (WAPM)

Η Ευρωπαϊκή Εταιρία Περιγεννητικής Ιατρικής έχει δημοσιεύσει τις ακόλουθες κατευθυντήριες οδηγίες, όσον αφορά στη χρήση των προγεννητικών στεροειδών³⁷:

1. Η προγεννητική χορήγηση στεροειδών έχει ένδειξη σε όλες τις κυήσεις υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό μεταξύ 24ης και 34ης εβδομάδας.
2. Σε περίπτωση πνευμονικής ανωριμότητας, μπορούν να χορηγηθούν στεροειδή και σε ηλικία κύησης μεγαλύτερη των 34 εβδομάδων.
3. Είναι απαραίτητη η ακριβής και έγκαιρη διάγνωση της κύησης υψηλού κινδύνου προκειμένου να αποφευχθεί η υπερθεραπεία με στεροειδή και τοκολυτικά φάρμακα.
4. Φάρμακο εκλογής θεωρείται η betamethasone, εφόσον είναι διαθέσιμη, σε σχήμα δύο δόσεων των 12 mg ενδομυϊκά με μεσοδιάστημα 24 ωρών.

5. Η χορήγηση στεροειδών ενδείκνυται σε εγκύους με πρόωρη ρήξη υμένων από τις 24 έως τις 32 εβδομάδες χωρίς κλινική εικόνα χοριοαμνιονίτιδας. Συνιστάται προσοχή στη χρήση σε περιπτώσεις χοριοαμνιονίτιδας.

6. Με βάση τις υπάρχουσες ενδείξεις δεν μπορεί να δοθεί οριστική απάντηση όσον αφορά στον αριθμό των δόσεων που είναι ασφαλείς για το έμβρυο, όπως και για τα μεσοδιαστήματα μεταξύ δόσεων.

Απώτερες συνέπειες της έκθεσης σε προγεννητικά στεροειδή – Μακροχρόνιες συνέπειες

Ενδοκρινικό σύστημα

Κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο εγκυμοσύνης, εκκρίνονται φυσιολογικά μεγάλες ποσότητες γλυκοκορτικοειδών από τη μητέρα. Το έμβρυο φυσιολογικά προστατεύεται από τα υψηλά επίπεδα μητρικών στεροειδών από το ένζυμο 11β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση 2, το οποίο αδρανοποιεί την ενεργή μορφή και δρα σαν «φραγμός» στον πλακούντα. Σε περίπτωση χορήγησης στεροειδών εξωγενώς, το ένζυμο αυτό παρακάμπτεται, με αποτέλεσμα διαταραχή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων του εμβρύου και χαμηλότερο βάρος γέννησης. Μετα-ανάλυση 11 μελετών, με δεδομένα από 2.301 ασθενείς, ανέδειξε ότι αυτή η διαταραχή του άξονα δύναται να επιμείνει μέχρι την ενήλικη ζωή και να παρουσιάσει επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα³⁸.

Καρδιαγγειακό και μεταβολικό σύστημα

Οι μεταβολικές και καρδιαγγειακές συνέπειες της ενδομήτριας έκθεσης σε εξωγενώς χορηγούμενα στεροειδή, δεν έχουν ακόμα περιγραφεί με λεπτομέρεια³⁹.

Αναφορικά με την αρτηριακή πίεση, στη μελέτη Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids, 1085 παιδιών, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές σε ηλικία 2 ετών, ενώ μελέτη των Doyle και συνεργατών σε 210 παιδιά, είχε συνδέσει την προγεννητική χορήγηση στεροειδών με υψηλότερες τιμές συστολικής και διαστολικής πίεσης σε ηλικία 14 ετών^{40, 41}.

Μελέτη σε ενηλίκους 23-28 ετών, με ηλικία κύησης >28 εβδομάδες, που είχαν εκτεθεί προγεννητικά σε

στεροειδή έδειξε ότι τα στεροειδή αλλάζουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης και προκαλούν τοπικές μεταβολές στο τοίχωμα της αορτής και στη λειτουργία της⁴².

Οι προαναφερθείσες μελέτες στηρίζουν την υπόθεση ότι η αυξημένη έκθεση σε γλυκοκορτικοειδή ενδομητρίως μπορεί να επηρεάσει το μεταβολικό και καρδιαγγειακό προφίλ δεκαετίες αργότερα και συνεπώς προκύπτει η ανάγκη για περαιτέρω μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης.

Νευροαναπτυξιακή εξέλιξη

Τα στεροειδή κατέχουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του εμβρυϊκού εγκεφάλου, μεταβάλλοντας την πλαστικότητα των συνάψεων, την μετανάστευση των νευρώνων και τη δραστηριότητα των νευροδιαβιβαστών⁴³. Είναι επίσης γνωστό ότι ρυθμίζουν την ωρίμανση των ολιγοδενδροκυττάρων και τη βιοσύνθεση της μυελίνης.

Μελέτη του 2014 με παρακολούθηση 1.719 παιδιών μέχρι και τα 5 πρώτα χρόνια ζωής, διαπίστωσε ότι τα παιδιά που γεννήθηκαν με ηλικία κύησης άνω των 37 εβδομάδων και εκτέθηκαν σε πολλαπλές δόσεις κορτικοστεροειδών, μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένο κίνδυνο νευροαναπτυξιακών λειτουργιών⁴⁴.

Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις προγεννητικών στεροειδών σε νεογνά με μέση ηλικία κύησης 31 εβδομάδων έχουν επίσης συσχετιστεί με ελαττωμένη περιμέτρο κεφαλής στη γέννηση και αυξημένη επίπτωση υπερκινητικότητας και διαταραχής διάσπασης προσοχής στην ηλικία των 2 ετών⁴⁵.

Συμπέρασμα

Υπογραμμίστηκαν οι περιορισμοί των διαθέσιμων ενδείξεων που αφορούν στην ασφάλεια και στην αποτελεσματικότητα της προγεννητικής χορήγησης στεροειδών. Παρότι η ένδειξη του οφέλους της χορήγησης ενός σχήματος στεροειδών στις εγκύους αυξημένου κινδύνου για πρόωρο τοκετό μεταξύ 24 και 34 εβδομάδων είναι ισχυρή, παραμένουν ερωτηματικά ως προς το καλύτερο δοσολογικό σχήμα και σκεύασμα, τη διάρκεια της αποτελεσματικότητας και την αναγκαιότητα χορήγησης επαναληπτικών δόσεων. Καθώς υπάρχουν περιορισμοί στην ισχύ των ενδείξεων στις ειδικές πληθυσμιακές ομάδες, θα ήταν

χρήσιμα τα αποτελέσματα περειαίρω τυχαιοποιημένων μελετών, η ευρύτατη όμως χρήση των προγεννητικών στεροειδών καθιστά τη διεξαγωγή τους εξαιρετικά δυσχερή.

Antenatal steroids and their effects on the premature neonate

Papadopoulou C., Dimitriou G., Karatza AA.

Neonatal Intensive Care Unit, Department of Paediatrics, University of Patras Medical School

Correspondence: AA Karatza

Neonatal Intensive Care Unit, Department of Paediatrics,
General University Hospital of Patras, 26504 Rio
Tel: 2610 999821
E-mail: agelikikaratza@hotmail.com

Summary

Antenatal corticosteroids have been proven to accelerate fetal lung development and reduce neonatal morbidity and mortality when given between 28 and 34 weeks of gestation. Currently available information has led to their nearly universal use in pregnancies complicated by impending preterm birth. This review article summarizes the history and clinical use of antenatal steroids including single and multiple courses and their effects in different groups of high risk neonates. In addition, the review highlights some potential 'fetal programming' consequences of antenatal steroids including hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation, increased metabolic and cardiovascular disorders, and neurodevelopmental sequelae.

Key words: antenatal corticosteroids, respiratory distress syndrome, extreme prematurity, multiple gestation, fetal programming

Βιβλιογραφία

1. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD. Births: final data for 2006. Natl Vit Stat Rep 2009; 57:1-104.
2. Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. J Endocrinol 1969; 45: 515-523.
3. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics 1972; 50: 515-525.
4. Crowley P, Chalmers I, Kierse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. BJOG 1990; 97: 11-25.
5. NIH Consensus Development Panel on the effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. JAMA 1995; 273: 413-418.
6. ACOG Committee Opinion. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Int J Gynaecol Obstet 1995; 48: 340-342.
7. Planer BC, Ballard RA, Ballard PL, et al. Antenatal corticosteroid (ANCS) use in preterm labor in the USA. Pediatr Res 1996; 39: 110A.
8. NIH Consensus Development Panel. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. Obstet Gynecol 2000; 98: 144-150.
9. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD004454.
10. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: final data for 2008. Natl Vit Stat Rep 2010; 59: 1-72.
11. Blickstein I, Shinwell E, Lusky A, et al. Plurality-dependent risk of respiratory distress syndrome among very-low-birthweight infants and antepartum corticosteroid treatment. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 360-364.
12. Ballabh P, Lo ES, Kumari J, Cooper TB, Zervoudakis I, Auld PA, Krauss AN. Pharmacokinetics of betamethasone in twin and singleton pregnancy. Clin Pharmacol Ther 2002; 71: 39-45.
13. Quist-Therson EC, Myhr TL, Ohlsson A. Antenatal steroids to prevent respiratory distress syndrome: multiple gestation as an effect modifier. Acta Obstet Gynecol Scand 1999;78:388-92.
14. Ballabh P, Lo ES, Kumari J, et al. Pharmacokinetics of betamethasone in twin and singleton pregnancy. Clin Pharmacol Ther 2002; 71:39-45.
15. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among VLBW neonates with IUGR. The Vermont Oxford Network. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 198-206.
16. Torrance HL, Derks JB, Scherjon SA, Wijnberger LD, Visser GH. Is antenatal steroid treatment effective in preterm IUGR fetuses? Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88:1068-73.

17. Morrison JL, Botting KJ, Soo PS, McGillick EV, Hiscock J, Zhang S, McMillen IC, Orgeig S. Antenatal steroids and the IUGR fetus: Are exposure and physiological effects on the lung and cardiovascular system the same as in normally grown fetuses? *Journal of pregnancy* 2012; 2012:839656. doi: 10.1155/2012/839656.
18. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22–25 weeks gestation. *JAMA* 2011; 306: 2348–2358.
19. Wapner RJ. Antenatal corticosteroids for periviable birth. *Semin Perinatol* 2013; 37: 410-413.
20. Wong D, Abdel-Latif M, Kent A. NICUS Network. Antenatal steroid exposure and outcomes of very premature infants: a regional cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: F12-20.
21. Bonanno C, Wapner RJ. Antenatal Corticosteroids in the Management of Preterm Birth: Are We Back Where We Started? *Obstet Gynecol Clin N Am* 2012; 39: 47–63.
22. Timing of Elective Repeat Cesarean Delivery at Term and Neonatal Outcomes. Tita ATN, Landon MB, Spong CY, Lai Y, Leveno KJ, Varner MW et al. for the Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal–Fetal Medicine Units Network. *N Engl J Med* 2009; 360:111-120.
23. Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ* 2008; 336: 85-87.
24. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section (ASTECS) Research Team. *BMJ* 2005; 331: 662.
25. Ahmed MR, Sayed Ahmed WA, Mohammed TY. Antenatal steroids at 37 weeks, does it reduce neonatal respiratory morbidity? A randomized trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; Sep 22:1-5. [Epub ahead of print].
26. Been JV, Degraeuwe PL, Kramer BW, Zimmermann LJ. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis. *BJOG* 2011; 118: 113-122.
27. Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 284:1417–1424.
28. ACOG Committee Opinion. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2011; 117:422–424.
29. Vermillion ST, Bland ML, Soper DE. Effectiveness of a rescue dose of antenatal betamethasone after an initial single course. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1086-1089.
30. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R. Obstetrix Collaborative Research Network. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:248.e1-9.
31. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD003935.
32. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (6):CD003935.
33. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, Ohlsson A, Kelly EN, et al. MACS Collaborative Group. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 2143-2151.
34. Asztalos EV, Murphy KE, Willan AR, Matthews SG, Ohlsson A, Saigal S, et al. MACS-5 Collaborative Group. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MACS-5). *JAMA Pediatr* 2013; 167: 1102-1110.
35. Royal College of Obstetricians. Green Top Guideline No 7: Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. London: Royal College of Obstetricians; 2010: p 3.
36. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R et. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2013 Update. *Neonatology* 2013;103:353–368.
37. Miracle X, Di Renzo GC, Stark Fanaroff A, Carbonell-Estrany X, Saling E. (Coordinators of WAPM Prematurity working group). Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation. *J Perinat Med* 2008; 36: 191–196.
38. van Montfoort N, Finken MJ, le Cessie S, Dekker FW, Wit JM. Could cortisol explain the association between birth weight and cardiovascular disease in later life? A meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 811-817.
39. Reynolds RM. Programming effects of glucocorticoids. *Clin Obstet Gynaecol* 2013; 56: 602-609.
40. 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. *NEJM* 2007; 357: 1179-1189.
41. Doyle LW, Ford GW, Davis NM, Callanan C. Antenatal corticosteroid therapy and blood pressure at 14 years of age in preterm children. *Clin Sci (Lon)* 2000; 98: 137-142.
42. Kelly B, Lewandowski AJ, Worton SA, Davis EF, Lazdam M, Francis J, Neubauer S, Lucas A, Singhal A, Leeson P. Antenatal Glucocorticoid Exposure and Long-Term Alterations in Aortic Function and Glucose Metabolism. *Pediatrics* 2012; 129:e1282-1290.
43. Weinstock M. The long-term behavioural consequences of prenatal stress. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 1073-1086.
44. Asztalos E, Willan A, Murphy K, Matthews S, Ohlsson

A, Saigal S, et al. MACS-5 Collaborative Group. et al. Association between gestational age at birth, antenatal corticosteroids and outcomes at 5 years: multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study at 5 years of age (MACS-5). *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014; 14:272.

45. Pesonen AK, Räikkönen K, Lano A, Peltoniemi O, Hallman M, Kari MA. Antenatal betamethasone and fetal growth in prematurely born children: implications for temperament traits at the age of 2 years. *Pediatrics* 2009; 123: e31-37.

Συντομογραφίες:

ΣΑΔ (Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας)

ΝΕΚ (Νεκρωτική εντεροκολίτιδα)

MENN (Μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών)

ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists)

RCOG (Royal College of Obstetrics and Gynaecology)

