

ANTENATÁLNE KORTIKOSTEROIDY

Lucia Féderová, Miroslav Korbeľ, Darina Chovancová, Peter Kaščák

Článok sa zaoberá indikáciami, kontraindikáciami a vplyvom antenatálnej liečby kortikosteroidmi na perinatálne výsledky. Sumarizuje dávkovanie, efektivitu a bezpečnosť dostupných kortikosteroidov. Zhrnuté sú odporúčané postupy antenatálnej kortikoterapie.

Kľúčové slová: antenatálne kortikosteroidy, predčasný pôrod, chorioamnionitída, perinatálna mortalita a morbidita

ANTENATAL CORTICOSTEROIDS

The article deals with indications, contraindications and influence of antenatal treatment with corticosteroids on perinatal results. It summarizes dosage, effectiveness and safety of available corticosteroids. The recommended approaches of antenatal corticosteroids are summarized.

Key words: antenatal corticosteroids, premature delivery, chorioamnionitis, perinatal mortality and morbidity

Gynekol. prax 2013; 11 (1): 49-51

Úvod

Kortikosteroidy podporujú zrenie orgánových systémov plodu, najmä pľúcneho tkaniva. Indukujú tvorbu surfaktantu a znižujú riziko syndrómu dychovej tiesne novorodenca (respiratory distress syndrome – RDS). Glukokortikoidy taktiež redukovujú riziko intraventrikulárnej hemorágie (IVH) a zlepšujú neurologickú morbiditu a mortalitu predčasne narodených novorodencov⁽¹⁻⁵⁾.

Indikácie liečby kortikosteroidmi

Liečba kortikosteroidmi je indikovaná pri hroziacom predčasnom pôrode v období gestačného veku od 24 + 0 do 34 + 6. Na oddialenie pôrodu minimálne o 48 hodín (čas potrebný na podanie kortikosteroidov na indukciu pľúcnej zrelosti a zabezpečenie transportu in utero na vyššie pracovisko, ktoré je schopné zabezpečiť starostlivosť o novorodenca s RDS) treba podať tokolytickú liečbu⁽⁶⁻⁸⁾. Niektoré štúdie z Cochranovej databázy potvrdzujú skutočný benefit liečby pri podávaní kortikosteroidov až od 26. gestačného týždňa, dokonca až po dovŕšení 28. gestačného týždňa. V období gestačného veku 24 + 0 až 28 + 0 je pri antenatálnej kortikoidovej liečbe zaznamenaný evidentný pokles výskytu IVH a mortality, redukcia závažnosti RDS, avšak nie je potvrdený pokles incidencie RDS v tomto gestačnom období⁽⁵⁾. Po ukončení 34. týždňa gestácie sa antenatálna kortikoterapia odporúča iba vo výnimočných prípadoch – pri dokázanej nezrelosti pľúcneho parenchýmu^(3,5,8). Pri elektívnom cisárskom reze Stutchfield a kol. vo svojej štúdií poukazujú na efektivitu antenatálneho podávania kortikosteroidov dokonca aj po dovŕšení 37. gestačného týždňa – zaznamenali signifikantnú redukcii vo výskyte RDS a prechodného tachypnoe u týchto novorodencov^(9,10).

Kortikosteroidy a predčasný odtok plodovej vody

Aplikácia kortikosteroidov pri predčasnom odtoku plodovej vody si vyžaduje vždy individuálny prístup – podľa gestačného veku a po konzultácii s neonatológmi. Ich po-

danie znižuje incidenciu RDS, IVH, nekrotizujúcej enterokolitídy (NEC) a neonatálnej mortality. Pri predčasnom odtoku plodovej vody je potrebné súčasne sledovať hladinu zápalových parametrov a aplikovať indikovanú antibiotickú terapiu^(3,5,11).

Kortikosteroidy a diabetes mellitus (DM)

Novorodenci matiek s DM sú častejšie vystavení riziku predčasného pôrodu, pľúcnej nezrelosti a infekcii oproti novorodencom nediabetických matiek. U diabetičiek pre oneskorenie pľúcnej zrelosti plodov odporúčajú niektorí autori kortikosteroidy podávať aj po 34. gestačnom týždni. Pri podávaní kortikosteroidov u tehotných s pregestačným, ako aj gestačným DM je nevyhnutné podrobné monitorovanie hladín glykémie najmä pre hroziace riziko prechodnej hyperglykémie^(3,5,12).

Kontraindikácie antenatálnej liečby kortikosteroidmi

Kontraindikácie antenatálneho podávania kortikosteroidov sú kontroverzné. Absolútnou kontraindikáciou sú len materské systémové ochorenia – tuberkulóza, syndróm systémovej zápalovej odpovede (SIRS – systemic inflammatory response syndrome), relatívnou kontraindikáciou zo strany matky je glaukóm, ťažká hypertenzia, srdcová arytmia⁽³⁾.

Dostupné odporúčané postupy vykresľujú chorioamnionitídu ako kontraindikáciu k antenatálnemu podávaniu kortikosteroidov. Vedecký dôkaz k tejto hypotéze ostáva nejasný najmä pre nedostatok výstupov v štúdiách. Pacientky s klinicky manifestnou infekciou boli totiž zo štúdií vyradené^(3,4).

Antenatálna infekcia alebo zápal môže byť diagnostikovaný viacerými spôsobmi. Jedinou validnou diagnostikou chorioamnionitídy je histologické vyšetrenie placenty, ktoré je realizovateľné až postpartálne. Preto je potrebná aj klinická diagnostika, na základe ktorej vznikla klasifikácia chorioamnionitídy. Rozlišuje sa histologická chorioam-

nionitída (potvrdená histologickým vyšetrením placenty) a klinická chorioamnionitída (klinicky manifestná infekcia s podozrením na chorioamnionitídu)^(4,13).

Histologicky dokázaná chorioamnionitída zhoršuje perinatálnu morbiditu. Je príčinou predčasného pôrodu, predčasného odtoku plodovej vody, neonatálnej sepsy a úmrtia najmä u novorodencov s nízkou pôrodnou hmotnosťou. Je známym rizikovým faktorom dlhodobého neurologického poškodenia predčasne, ako aj termínovo narodených detí⁽¹³⁾.

Klinická chorioamnionitída sa diagnostikuje na základe klinických príznakov infekcie, ako aj stanovením subklinických ukazovateľov infekcie – tzv. zápalovými markermi (C-reaktívnym proteínom v materskom sére, hladinou glykémie, laktátdehydrogenázou, výskytom leukocytózy, prítomnosťou komplementu C3 a cytokínov)⁽⁴⁾.

Pri podávaní antenatálnej kortikoterapie a histologicky diagnostikovanej chorioamnionitíde dochádza k významnej redukcii neonatálnej mortality, RDS, perzistujúceho ductus arteriosus (PDA), IVH. V štúdiách nebol zaznamenaný žiaden významný nárast rizika nepriaznivého výstupu pri použití antenatálnych kortikosteroidov – **tabuľka 1**⁽⁴⁾. Podávanie kortikosteroidov pri klinicky diagnostikovanej chorioamnionitíde významne znižuje riziko závažného IVH 3. a 4. stupňa a výskytu periventrikulárnej leukomalácie (PVL). Nebol zaznamenaný ani žiaden významný nárast rizika nepriaznivého výstupu pri použití antenatálnych kortikosteroidov. Vzhľadom na neprítomnosť nepriaznivého výstupu z realizovaných štúdií vyplýva, že niet pochyb o nevyhnutnosti a význame podávania kortikosteroidov pri hroziacom predčasnom pôrode pri klinicky manifestnej, ako aj subklinickej infekcii⁽⁴⁾.

Antenatálne používané kortikosteroidy

Optimálne kortikosteroidy používané antenatálne v klinickej praxi sú dlhodobo pôsobiace syntetické glukokortikoidy bez mineralokortikoidného účinku:

- Betamethasone
- Dexamethasone

Odporúčané dávkovanie betametazónu je intramuskulárne v 2 dávkach po 12 mg každých 24 hodín. Dexametazón sa odporúča aplikovať intramuskulárne v 4 dávkach po 6 mg v 12-hodinových intervaloch^(1,3,14-16). Betametazón

Tabuľka 1. Perinatálne výsledky (výskyt v %) pri antenatálnej kortikoterapii s histologicky potvrdenou chorioamnionitídou (spracované podľa Been JV, et al. 2011)⁽⁴⁾

Charakteristika	Antenatálne kortikoidy podané	Antenatálne kortikoidy nepodané
Apgarovej skóre v 5. minúte <7	18	34
Potreba podávania surfaktantu	63	59
RDS	39	56
Celková IVH/PVL	22	37
Rozsiahle poškodenie mozgu	7	18
Nekrotická enterokolitída	5,9	6,1
Perzistujúci ductus arteriosus	14	24
Neonatálna sepsa	18,3	14

RDS – syndróm dychovej tiesne, **IVH** – intraventrikulárna hemorágia, **PVL** – periventrikulárna leukomalácia

aj dexametazón prechádzajú placentárnou bariérou v aktívnej forme a majú porovnateľné účinky a výstupy v klinických štúdiách^(3,14,17,18).

Po aplikácii kortikosteroidov dochádza k prechodnému zvýšeniu počtu leukocytov, preto je nevyhnutné denné stanovenie C-reaktívneho proteínu. Hladiny cytokínov pri kortikoidovej liečbe väčšinou klesajú. V niektorých prípadoch dochádza k zúženiu oscilácii na kardioktogramе, ktoré pretrváva 48 až 72 hodín. Tento stav možno odlišiť od hroziacej hypoxie plodu pomocou flowmetrie⁽¹⁾.

Podané kortikosteroidy vykazujú optimálnu účinnosť po 24 hodinách od podania až do siedmich dní^(5,14,16,19). Podanie kompletnej kúry jednorazovo nepreukazuje benefit u novorodencov narodených po viac ako siedmich dňoch od ukončenia liečby. Preto sa v indikovaných prípadoch odporúča podať opakovaná dávka kortikosteroidov – tzv. booster dávka (zosilňujúca účinok). Ide o jednorazové podanie betametazónu 12 mg intramuskulárne alebo 6 mg dexametazónu intramuskulárne^(16,20).

Signifikantný pokles závažných pľúcnych ochorení a znížená potreba podávania surfaktantu postnatálne boli u novorodencov, ktorí sa narodili predčasne za viac ako 7 dní po kompletnej kortikoidovej príprave in utero a dostali aj booster dávku⁽¹⁹⁾.

Opakované podávanie kortikosteroidov môže viesť k redukcii pôrodnej hmotnosti, ťažkému poškodeniu myelinizácie mozgu, zhoršeniu neurologického vývoja dieťaťa, k narušeniu funkcie hypotalamo-hypofyzárnej osi vedúcej k hyperaktivite v detstve a hypoaktivite v dospelosti. Vzhľadom na možné dlhodobé negatívne účinky antenatálneho podávania kortikoidov je potrebné prísne individuálne zvážiť podanie opakovanej dávky^(16,21-26).

Indikácie, kontraindikácie a nežiaduce účinky tokolytickej liečby (na oddialenie pôrodu počas aplikácie kortikoidov na indukciu pľúcnej zrelosti a zabezpečenie transportu in utero na vyššie pracovisko) boli publikované v odporúčaniach postupov „Tokolýza“ v roku 2011⁽²⁷⁾.

Záver

Podávanie kortikosteroidov matke s hroziacim predčasným pôrodom je efektívny spôsob redukcii syndrómu dychovej tiesne novorodenca a zlepšenia neurologickej morbidity a mortality u predčasne narodených novorodencov.

Odporúčané postupy

1. Antenatálna kortikoterapia je indikovaná:

- a) v období od 24 + 0 do 34 + 6 gestačného týždňa za súčasného podávania tokolytickej liečby (oddialenie pôrodu)
- b) pri predčasnom odtoku plodovej vody (v období od 24 + 0 do 34 + 6 gestačného týždňa) vyžaduje vždy individuálny prístup
- c) u tehotných diabetičiek pri podávaní kortikoterapie monitorovať hladiny glykémie (riziko prechodnej hyperglykémie – úprava inzulínoterapie počas aplikácie)

d) pri hroziacom predčasnom pôrode aj pri klinicky manifestnej alebo aj subklinicky prebiehajúcej infekcii podať kortikosteroidy (aj antibiotiká)

2. odporúčané dávkovanie:

- a) jedna kúra betametazónu – intramuskulárne 12 mg každých 24 hodín – 2 dávky
- b) jedna kúra dexametazónu – intramuskulárne 6 mg 12-hodinových intervaloch – 4 dávky
- c) opakované podávanie *booster dávky* po siedmich dňoch od podania kortikoidovej kúry zväžiť prísne individuálne

3. ukončenie tehotnosti:

- a) tehotnosť ukončiť po 24 hodinách od skončenia podávania (až do 7 dní – pri predčasnom odtoku plodovej vody)

- b) kortikosteroidy aplikovať v prípade bežiaceho predčasného pôrodu, aj keď sa dá očakávať, že nebude podaná kompletná kortikoidová príprava
- c) na pracovisku, ktoré je schopné zabezpečiť starostlivosť o novorodenca s RDS.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Lucia Féderová
I. gynekologicko-pôrodná klinika LFUK a UN Bratislava
Antolská 11, 851 07 Bratislava
e-mail: lucia.federova@gmail.com

doc. MUDr. Miroslav Korbef, CSc.
I. gynekologicko-pôrodná klinika LFUK a UN Bratislava

doc. MUDr. Darina Chovancová, CSc.
Novorodenecká klinika M. Rusnáka SZU Bratislava

MUDr. Peter Kaščák, PhD.
Gynekologicko-pôrodná klinika FN Trenčín

Literatúra

1. Hájek Z, Měchurová A. Aplikace kortikosteroidů – doporučený postup. *Čes gynekol* 2011; 76(Suppl 1): 33.
2. Binder T, Pařížek A. Předčasný porod. In: Pařížek A a spol. Kritické stavy v porodnictví. 1. vyd. Galén: Praha 2012. 60-65.
3. Miracle X, Di Renzo GC, Fanaroff A, et al. Guideline for use of antenatal corticosteroids for fetal maturation. Re commodation and guidelines for perinatal practice. *J Perinat Med* 2008; 36: 191-196.
4. Been JV, Degraeuwe PL, Kramer BW, et al. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis. *BJOG* 2011; 118: 113-122.
5. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue3. Art.No.: CD004454.DOI:10.1002/14651858.CD004454. pub2.
6. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tocolysis for women in Preterm Labour. Green-top Guideline No.1b, RCOG: 2011.
7. Preterm labor: Identification and treatment. October 1, 2010. <https://www.oxhp.com>.
8. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2010 Update. *Neonatology* 2010; 97: 402-417.
9. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *B Med J* 2005; 331: 662-664.
10. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, et al. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7; (4): CD 006614. (Epub 2009 Oct 7).
11. Harding JE, Pang JM, Knight DB, et al. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 131-139.
12. DiRenzo GC, Roura LC and the European Association of Perinatal Medicine-Study Group on „Preterm Birth“. Guideline for the management of spontaneous preterm labour. *J Perinat Med* 2006; 34: 359-366.
13. Elimian A, Verma U, Beneck D, et al. Histologic chorioamnionitis, antenatal steroids, and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2000; 96(3): 333-336.
14. Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD 006764.
15. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development panel on the effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995; 273(5): 413-418.
16. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Committee Opinion No. 475. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 422-424.
17. The Neonatal Formulary (NNF5). BMJ Books/Blackwell. Accessed 12 January 2007; www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5.
18. Elimian A, Garry D, Figueroa R, et al. Antenatal betamethasone compared with dexamethasone (Betacode Trial): a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110(1): 26-30.
19. 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* 2007; (3): CD003935.
20. Brocklehurst P, Gates S, McKenzie-McHarg K, et al. Are we prescribing multiple courses of antenatal corticosteroids? A survey of practice in the UK. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 977-979.
21. French NP, Hagan R, Evans SF, et al. Repeated antenatal corticosteroids: effects on cerebral palsy and childhood behavior. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 588-595.
22. Aghajafari F, Murphy K, Matthews S, et al. Repeated doses of antenatal corticosteroids in animals: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 843-849.
23. Sloboda DM, Moss TJ, Li S, et al. Prenatal betamethasone exposure results in pituitary-adrenal hyporesponsiveness in adult sheep. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E61-70.
24. Asztalos EV, Murphy KE, Hannah ME, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: 2-year outcomes. *Pediatrics* 2010 Nov; 126(5): e1045-55. (Epub 2010 Oct 18.)
25. Asztalos E. Antenatal corticosteroids: a risk for development of chronic disease. *J Nutr Metab* 2012; 2012: 930591. (Published online 2012 March 5. doi: 10.1155/2012/930591).
26. Hájek Z, Měchurová A, Straňák Z. Aplikace kortikosteroidů – doporučený postup. *Čes gynekol* 2013; 78(Suppl): 44.
27. Féderová L, Korbef M, Janáč P a spol. Tokolyza. *Gynekol prax* 2011; 9(3): 148-153.