

# Μακροχρόνιες συνέπειες από τη χρήση Αλλεπάλληλων Σχημάτων Κορτικοστεροειδών Προγεννητικά

**Χ. Κώσταλος**

Νεογνολογικό Τμήμα ΠΓ Νοσοκομείο Αλεξάνδρα

Αλληλογραφία: Χ. Κώσταλος

Νεογνολογικό Τμήμα ΠΓ Νοσοκομείου Αθηνών Αλεξάνδρα, Β. Σοφίας 80, Αθήνα  
Τηλ.: 210. 7790864

## Εισαγωγή

Η προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών έχει καθιερωθεί από το 1972 όταν αποδείχθηκε ότι η χρήση τους μειώνει τη θνησιμότητα και τη συχνότητα εμφάνισης ΣΑΔ και ενδοκοιλιακής αιμορραγίας. Ως προς το είδος του χορηγούμενου κορτικοστεροειδούς τα δύο συνήθως χρησιμοποιούμενα είναι η βηταμεθαζόνη και η δεξαμεθαζόνη. Η βηταμεθαζόνη θεωρείται ότι υπερέχει της δεξαμεθαζόνης ως προς τη μείωση της θνησιμότητας και των ποσοστών εγκεφαλικής αιμορραγίας<sup>1</sup>. Η συνήθης δοσολογία του φαρμάκου είναι 2 δόσεις των 12 mg με μεσοδιάστημα 24 ωρών, τουλάχιστον 24 ώρες προ της έναρξης του τοκετού. Μεγάλη συζήτηση γίνεται τα τελευταία χρόνια για το αν θα πρέπει το σχήμα αυτό να επαναλαμβάνεται για δεύτερη ή και για τρίτη φορά σε περίπτωση που ο τοκετός καθυστερήσει πέραν της μιας εβδομάδας από την τελευταία δόση του φαρμάκου και το κύημα εξακολουθεί να είναι πρόωρο.

Τα ερωτήματα που θα πρέπει να θέσει κανείς πριν αποφασίσει για ένα τόσο σοβαρό θέμα είναι δύο α. Πόσο οφέλιμα είναι τα επαναλαμβανόμενα σχήματα κορτικοστεροειδών και β. Πόσο ασφαλή. Ως προς το πρώτο σκέλος είναι γνωστό ότι η χορήγηση ενός σχήματος βηταμεθαζόνης μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης ΣΑΔ κατά 50%. Σε ότι αφορά στο όφελος από τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων σχημάτων του φαρμάκου, μια μελέτη έδειξε μικρή μόνο βελτίωση της συχνότητας του ΣΑΔ, σε σχέση με το ένα μόνο σχήμα ενώ παρατηρήθηκε αρνητική

επίπτωση στη σωματική ανάπτυξη<sup>2,3</sup>. Άλλη μελέτη έδειξε μείωση της βαρύτητας του ΣΑΔ και μικρότερη ανάγκη σε επιφανειοδραστικό παράγοντα και σε μηχανικό αερισμό μετά από επαναλαμβανόμενα σχήματα βηταμεθαζόνης<sup>4</sup>.

Ως προς το δεύτερο σκέλος της ερώτησης μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η χορήγηση κορτικοστεροειδών στο τέλος της κύησης ή αμέσως μετά την γέννηση επηρεάζουν την ανάπτυξη του εγκεφάλου και ειδικά της φαιάς ουσίας λόγω μειωμένης σύνθεσης DNA και RNA<sup>5</sup>. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή σε αυτές τις ευαίσθητες περιόδους της ανάπτυξης καθυστερεί τη μυελίνωση των νευρικών κυττάρων με συνέπεια τη μείωση του όγκου του φλοιού και της παρεγκεφαλίδας που οδηγεί σε μακρόχρονες διαταραχές συμπεριφοράς, μάθησης και συντονισμού των κινήσεων<sup>6</sup>. Ως προς τις συνέπειες επαναλαμβανόμενων σχημάτων κορτικοστεροειδών στον άνθρωπο τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν αυξημένη συχνότητα περικολιακής λευκομαλάκυνσης και μειωμένη σωματική ανάπτυξη<sup>7</sup>. Παλαιότερη μελέτη του 1972 έδειξε ότι παιδιά ηλικίας 6 ετών των οποίων οι μητέρες είχαν λάβει κορτικοστεροειδή κατά το τέλος της κύησης είχαν καλή εξέλιξη και φυσιολογική αρτηριακή πίεση<sup>2</sup>. Άλλη μελέτη παρακολούθησης παιδιών για 14 χρόνια έδειξε υψηλότερη αρτηριακή πίεση σε σχέση με τους μάρτυρες<sup>8</sup>. Τέλος ακόμα μια μελέτη σε ενήλικες 30 ετών που έλαβαν κορτικοειδή πριν από τη γέννηση έδειξε ότι

τα κορτικοστεροειδή δεν επηρέασαν τη σωματική ανάπτυξη, τα επίπεδα λιπιδίων, τα επίπεδα κορτιζόλης, ή την νοητική εξέλιξη των ατόμων αυτών. Παρατηρήθηκε μόνο μια μικρή αύξηση της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης<sup>9</sup>. Τα αποτελέσματα αυτά είναι ενθαρρυντικά. Όμως αφορούσαν άτομα με μέσο βάρος γέννησης 2,300γρ. Δηλαδή αρκετά ώριμα κατά την περίοδο λήψης των κορτικοστεροειδών. Τις συνέπειες από τη χρήση των κορτικοστεροειδών σε πιο ανώριμα βρέφη θα τις δούμε μελλοντικά.

## Long term outcome after repeated doses of antenatal corticosteroids

C. Costalos MD

Department of Neonatal Medicine, Alexandra Regional General Hospital

Correspondence: C. Costalos

Department of Neonatal Medicine,  
Alexandra, General Hospital  
80 Vas. Sofias str., Athens, Greece  
Tel.: +30 210. 7790864

### Summary

A single course of steroid given to women at risk of preterm delivery improves neonatal morbidity and mortality. The effects of repeated courses of steroid are uncertain. It is known that steroid treatment during critical periods of brain development may impair myelination and brain cell division leading to decrease in brain surface area. Recent follow-up studies from USA and Australia of children at 2-3 years of age born before 32 weeks of gestation and randomized to receive in utero repeated doses of betamethasone or placebo showed no significant differences between the betamethasone or placebo groups in rates of major neurodevelopmental problems nor in body size or blood pressure. However attention problems and cerebral palsy were more common among the repeated steroid group. These results show that repeated courses of corticosteroids may not be safe and should not be administered outside of clinical trials.

*Key words:* preterm, newborn, corticosteroids

### Βιβλιογραφία

1. Jobe AH, Soll RF. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:878-881.
2. Baud O, Foix-L'Helias L, Kaminski M. antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999;341:1190-1196.
3. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. NIH Consensus Statement Online. 2000;17:1-10
4. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L. single versus weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1581-1587.
5. Howard H. Reductions in size and DNA of cerebrum and cerebellum in adult mice after corticosterone treatment in infancy. *Exp Neurol* 1968;22:191-208.
6. Weichsel ME. The therapeutic use of glucocorticoid hormones in the perinatal period. Potential neurological hazards. *Ann Neurol* 1977;46:364-6..
7. Baud O. Postnatal steroid treatment and brain development. *Arch dis child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F96-F100.
8. Doyle LW, Ford GF, Davis NM, Callanan C. Antenatal corticosteroid therapy and blood pressure at 14 years of age in preterm children. *Clin Sci (Lond)*. 2000;98:137-142.
9. Dalziel SR, Walker NK, Parag V. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomized controlled trial. *Lancet* 2005;365:1856-1862.
10. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY et al. Long-term outcome after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;357:1179-1189.
11. Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, Hiller JE, Harding JE, Robinson JS et al. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;357:1179-89.