

Subject: Antenatal Steroids
Date: Sunday, May 18, 2003 12:22 PM
From: Olga Randolph <orandolph@ameritech.net>
To: Edward Brown <erb@cwru.edu>

€

Применение Внутриутробных Стероидов с Целью Ускорения Полного Развития Бронхо-Легочной Системы у Плода

ЛиРой Дёркер, Врач, Акушер-Гинеколог,
Доктор Медицинских Наук

Преждевременная родовая деятельность, обусловленная незрелостью плода, всегда рассматривалась как наиболее важная проблема, стоящая перед акушерами-гинекологами на протяжении многих лет. В настоящее время, приблизительно 10% беременностей в Соединённых Штатах заканчиваются преждевременными родами. Следовательно, основная масса смертности новорожденных, неассоциируемая с родовыми дефектами (травмами), непосредственно связана с недоношенной беременностью. Важно подчеркнуть, что высокая заболеваемость среди новорожденных, связанная с осложнёнными преждевременными родами, могут привести к пожизненным эмоциональным и экономическим последствиям как и для семьи, так и для общества. Несмотря на многочисленные терапевтические мероприятия, направленные на разрешение проблемы преждевременных родов и оценку риска, частота недоношенных беременностей не уменьшилась за последние два десятилетия. К счастью, терапевтические методы ускорения полного развития легких у плода до периода родов были успешно задокументированы в прошлом.

Факт взаимосвязи между кортикостероидами для антенатального (внутриутробного) применения и ускорением полного развития легочной системы у недоношенного плода был описан в 1972 году во время научного эксперимента на примере животного – беременной самки овцы, на которой предвсрительно была применена терапия бетаметазоном

(betamethasone). Далее, у животного была проведена преждевременная стимуляция родовой деятельности (до 40 недели беременности). Как показали исследования, впоследствии, у данного новорожденного животного не наблюдались признаки раннего развития синдрома дыхательных расстройств, а также гиалиново-мембранной болезни новорожденных или асфиктической пневмонии, типичные симптомы которых были выявлены у остальных недоношенных новорожденных животных. Данное открытие основало почву для проведения последующих клинических экспериментов в течении 30 и более лет, с применением широкого спектра стероидов и других гормональных препаратов с целью уменьшения числа последствий преждевременных родов или недоношенной беременности. Результаты недавнего мета-анализа показали, что применение кортикостероидов на реальных рациентах (человеческих субъектах) в случаях предварительного прогноза преждевременной родовой деятельности значительно снизило процент некоторых патологических состояний плода и новорожденных как синдром респираторной дисфункции, внутрижелудочковых кровоотечений и язвенно-некротических колитов. В США, до середины 90х годов, большая часть рожениц, преждевременные роды которых были обусловлены недоношенной беременностью, предварительно не получили терапию стероидными гормонами до родов, несмотря на многочисленные положительные и перспективные исследования, продемонстрировавшие эффективные результаты. В итоге, Национальный Институт Здоровья издал Всеобщее Постановление-Соглашение, поддерживающее широкое повсеместное применение внутриутробной стероидной терапии.

Клинические состояния, обуславливающие в конечном результате преждевременное родоразрешение включают в себя

Досрочные (преждевременные) роды (30–50%)

Ранний преждевременный разрыв плодного пузыря (20–50%)

Начальный период эклампсии – приэклампсия (10–25%).

Другие клинические состояния, такие как диабет, болезни кроветворной системы, а также патологические состояния плода. Применение стероидов было изучено преимущественно в определенных возрастных пределах плода – от 24 до 34 недель.

Кратковременные преимущества данной терапии для новорожденных

Частота Синдромов Дыхательных Расстройств снижена на 50%.

Показатель смертности новорожденных снижен на 40%.

Частота внутрижелудочковых геморрагий снижена до 50%.

Продолжительные (длительные) преимущества терапии

Вероятность побочных эффектов, при проводимом тщательном врачебном наблюдении в течении первых 12 лет жизни ребёнка, не была отмечена.

Факт пользы данного вида терапии очевиден с точки зрения продолжительности выживания новорожденных после клинических осложнений, связанных с ВЖГ (внутрижелудочковым геморрагическим синдромом). Как показали исследования, показатель числа осложнений обусловленных ВЖГ был значительно снижен.

Кратковременные побочные эффекты терапии у новорожденных

Возможность повышенного риска инфекций в грудном возрасте.

Также это касается возможности повышенного риска дисфункции надпочечников.

Однако, результаты проведенных исследований не показали вероятность риска определённых инфекционных заболеваний или продолжительной дисфункции надпочечников.

Длительные побочные эффекты терапии у новорожденных

Никаких побочных эффектов, влияющие на моторно-двигательные и речевые функции, память, концентрацию мышления, а также школьную успеваемость

не отмечалось при внимательном врачебном наблюдении в течении первых 12 лет жизни детей.

Факт влияния терапии на рост ребенка и половое созревание полностью не объяснён.

Побочные эффекты терапии внутриутробными стероидами на материнский организм

Назначение стероидов в комбинации с препаратами снижающие родовую деятельность для терапии преждевременных родов часто ассоциировалось с таким состоянием как отёк лёгких в организме матери.

Причиной данного состояния, как отметили учёные, служат инфекции, и многоплодная беременность. Однако, отёк лёгких не был обусловлен только лишь отдельной причиной – назначением стероидов.

Возможность диагностирования и лечения сахарного диабета одновременно с назначением внутриутробных стероидов представляет значительное затруднение. В этом случае, клинический контроль сахарный диабета у беременных через неделю после назначения стероидов не рекомендуется по причине того, что стероиды притупляют

(ослабляют) эффект инсулина на несколько дней. Это приводит к кратковременному повышению уровня глюкозы в крови после приёма пищи, что в дальнейшем нормализуется, примерно через неделю. У пациенток с сахарным диабетом в анамнезе через несколько дней после изначального назначения стероидов наблюдается повышение уровня глюкозы.

Бетаметазон и дексаметазон назначались с профилактической целью, с примерно одинаковым процентом успеха, при беременностях связанных с повышенным риском преждевременных родов. Оба препарата имеют одинаковую химическую структуру и способность проникать через плаценту. Также период полувыведения препаратов составляет примерно 72 часа. Важно отметить, что данные препараты обладают относительно небольшим процентом побочных эффектов на организм матери и плода. Из числа всех стероидных препаратов, бетаметазон и дексаметазон – наиболее широко изученные гормональные препараты.

Режим дозирования бетаметазона

Назначают внутримышечно в дозе 12 мг 1 раз/сутки. Курс лечения – 2 инъекции с интервалом в 24 часа.

Другой альтернативный выбор – дексаметазон.

Назначается внутримышечно в дозе 6 мг 2 раза/сутки (через каждые 12 часов). Курс лечения – 4 инъекции.

Данные препараты в дозах, приведённые выше, достигают необходимой концентрации в организме недоношенного плода, которые сравнимы с эффектом "физиологического стресса на уровне кортизола" и который следует после родов.

Расчёт времени при дозировке стероидов очень важен. Положительный эффект (польза) терапии у новорожденных ясно очевиден через 24 часа после назначения препаратов, но иногда и в более ранние сроки. Продолжительность позитивных эффектов, как правило, наблюдается около 7 дней.

Необходимости в назначении повторного курса лечения через 1 неделю, как правило, не существует. Однако, некоторые исследования привели к

предположениям что у пациенток, которым были введены повторные дозы стероидов каждую неделю в течении нескольких недель, были отмечены многочисленные случаи ограничения в развитие плода. Следовательно, в настоящее время мы не поддерживаем идею повторного курса терапии стероидами до тех пор, пока данная тема полностью не изучена.

Существует взаимосвязь между внутриутробным возрастом плода и степенью эффективности стероидов. Результаты показывают очевидное снижение числа синдрома респираторных расстройств и показателя смертности новорожденных в период от 29 до 34 недель беременности. Однако, снижение процента случаев синдрома дыхательных расстройств в период от 24 до 29 недель беременности существенно не было отмечено. Несмотря на данный факт, установлено что показатели числа синдромов внутрижелудочковых геморрагий и респираторных расстройств тяжёлой степени тяжести, а также показатели смертности новорожденных были значительно снижены после назначения курса стероидной терапии в период 24–29 недель беременности.

Вопрос назначения стероидов при преждевременном разрыве плодного пузыря пока ещё спорный. Важно отметить, что назначение стероидов при разрыве плодного пузыря приводит к улучшению показателей в отношении синдрома респираторных расстройств, что совершенно противоположно в тех случаях, когда целостность плодного пузыря не нарушена. Также некоторые сообщения показали, что существует незначительный процент риска инфекций у новорожденных при назначении стероидов в связи с разрывом плодного пузыря. Однако, назначение стероидной терапии при преждевременных разрывах плодного пузыря настоятельно рекомендуется по причине улучшения показателей процента выживаемости новорожденных и значительного снижения числа внутрижелудочковых геморрагий.

Рекомендации

Преимущества и клиническая польза внутриутробных стероидов для плода в случае риска преждевременных родов значительно превалирует над подобным числом рисков.

Беременности связанные с повышенным риском преждевременных родов (недоношенность) в периоде 24–34 недель – показания для терапии.

Раса (национальность и цвет кожи), пол и многоплодная беременность, как правило, не влияют на принятие решений по поводу назначения

стероидов.

Рациенты одновременно могут являться кандидатами как и для назначения препаратов снижающие родовую деятельность, так и для назначения внутриутробных стероидов.

Выбор лечения

Бетаметазон 12 мг внутримышечно каждые 24 часа. Курс лечения – 2 инъекции или

Дексаметазон 6 мг внутримышечно каждые 12 часов. Курс лечения – 4 инъекции.

Положительный эффект наступает через 24 часа и сохраняется около 1 недели.

6) Несмотря на то, что назначение кортикостероидной терапии ранее чем за 24 часа до родов приводит к снижению показателей частоты смертности новорожденных, синдрома респираторных расстройств и внутрижелудочковых кровотечений, всё же их назначение рекомендуется только в случае, когда ожидается (прогнозируется) преждевременная родовая деятельность.

7) Назначение внутриутробного гормона показано при преждевременном разрыве плодного пузыря, не сопровождающегося явлениями хориоамнионита, до 32 недели беременности, в связи со сниженным числом рисков внутрижелудочковых кровотечений.

8) Назначение внутриутробных гормонов рекомендуется при недоношенных беременностях связанных с повышенным риском наступления преждевременной родовой деятельности до 34 недель.