

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών  
« Κλινική Φαρμακολογία – Θεραπευτική »  
Ιατρικό Τμήμα ΔΠΘ & Ιατρικό Τμήμα Παν. Κρήτης

**ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΣΥΜΒΟΛΗΣ ΤΗΣ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗΣ  
ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ, ΣΤΗ ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ  
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΩΝ ΝΕΟΓΝΩΝ, ΜΕΤΑ ΑΠΟ  
ΕΚΛΕΚΤΙΚΕΣ ΚΑΙΣΑΡΙΚΕΣ ΤΟΜΕΣ**

**ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ  
ΙΑΤΡΟΣ**

**Επιβλέπων: Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας ΔΠΘ  
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΓΑΛΑΖΙΟΣ  
Δ/ντής Εξωσωματικής Γονιμοποίησης ΔΠΘ**

**Καισαρική Τομή:** Η έξοδος του εμβρύου, του πλακούντα και των εμβρυϊκών υμένων από τη μητριάια κοιλότητα μετά τη διενέργεια λαπαροτομίας και διάνοιξης του τοιχώματος της μήτρας.

**Εκλεκτική Καισαρική Τομή** ( ΕΚΤ ): η καισαρική τομή που έχει προγραμματισθεί να διενεργηθεί πριν την εισαγωγή της ασθενούς στο νοσοκομείο.

### **Τελειόμηνα και πρόωρα νεογνά ( W.H.O )**

Πρόωρα → νεογνά που γεννήθηκαν πριν την 37<sup>η</sup> εβδ. κύησης

Τελειόμηνα → μεταξύ 37<sup>ης</sup> – 42<sup>ης</sup> εβδ. κύησης

Παρατασιακά →  $\geq$  42<sup>η</sup> εβδ. κύησης

## Κλίμακα Apgar

Σημείο /Σύμπτωμα	0	1	2
Καρδιακή συχνότητα	Απουσία	Βραδεία (λιγότερες από 100 σφύξεις)	Περισσότερες από 100 σφύξεις
Αναπνευστική προσπάθεια	Απουσία	Βραδεία, άρυθμη	Καλή, κλάμα
Μυϊκός τόνος	Χαλαρότητα	Κάποια κάμψη των άκρων	Ενεργητική κινητικότητα
Αντανακλαστική ευερεθιστότητα	Καμία αντίδραση	Γκριμάτσα	Κλάμα
Χρώμα	Κυανό, ωχρο	Ροζ σώμα· τα άκρα μπλε	Ροζ

A ppearance  
P ulse  
G rimace  
A ctivity  
R espiration

Τελική βαθμολογία 0 - 10

Εφαρμόζεται στο 1' και 5' από τη γέννηση

Σκορ  $\geq 7$   $\longrightarrow$  κανονικό

4 - 6  $\longrightarrow$  αρκετά χαμηλό

$\leq 3$   $\longrightarrow$  εξαιρετικά χαμηλό  $\longrightarrow$  μακροπρόθεσμα

νευρολογικές βλάβες

# ΕΚΤ και αναπνευστικά προβλήματα

Γέννηση → μετάβαση από έναν πνεύμονα γεμάτο υγρό σε έναν πνεύμονα γεμάτο αέρα ( Ashwin Ramachandrapa et al 2008 )

- Ορμονικές μεταβολές κατά τις τελευταίες εβδομάδες κύησης
- Αυθόρμητη έναρξη τοκετού



βοηθούν σε αυτή τη μετάβαση

Η τέλεση ΕΚΤ αυξάνει τον κίνδυνο:

- Συνδρόμου Αναπνευστικής Δυσχέρειας ( ΣΑΔ )
- Παροδικής Ταχύπνοιας
- Ανεπάρκειας Επιφανειοδραστικού Παράγοντα ( ΕΠ )
- Επιμένουσας Πνευμονικής Υπέρτασης

( Madar J et al 1999 )

# Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας

Οφείλεται: σε μειωμένη παραγωγή επιφανειοδραστικού παράγοντα

Χαρακτηρίζεται από:

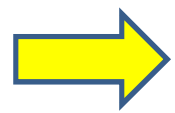
- ↓ πνευμονική αιμάτωση
- αναπνευστική δυσχέρεια διαφόρου βαθμού βαρύτητας

Συχνότητα: αντιστρόφως ανάλογη προς την ηλικία κύησης

Τελειόμηνα νεογνά που εκμαιεύτηκαν με ΕΚΤ κατά την 37<sup>η</sup> – 38<sup>η</sup> εβδ. κύησης, παρουσιάζουν **120 φορές** μεγαλύτερη πιθανότητα ανάγκης υποστήριξης της αναπνοής σε σχέση με εκείνα της 39<sup>ης</sup> – 41<sup>ης</sup> εβδ. κύησης, λόγω ανεπάρκειας ( ΕΠ ).

( Halliday HI. 1999 )

# Ανεπάρκεια του Ε.Π.



αυξημένη επιφανειακή τάση των κυψελίδων & ↓ ευενδοτότητά τους

- Οι κυψελίδες υπερδιατείνονται
  - Το ενδιάμεσο πνευμονικό υγρό ↑
- ↓
- ↑ του φυσιολογικά νεκρού χώρου
  - δ/χή σχέσης αιμάτωσης – αερισμού
- ↓
- Υποξαιμία & οξέωση (αρχικά μεταβολική – έπειτα αναπνευστική )  
( Rodriguez RJ 2002 )
- ↓
- ↓ πνευμονικής αιμάτωσης
  - Αρ – Δε διαφυγή αίματος διαμέσου του ωοειδούς τρήματος και του βοταλλείου πόρου

- Καταστροφή επιθηλίου κυψελίδων & αγγείων ενδοθηλίου



-  διαπερατότητα τριχοειδών



- Είσοδος υγρού από το διάμεσο χώρο στις κυψελίδες



- Πνευμονικό οίδημα

# Παροδική Ταχύπνοια

Συχνότερα σε

→ πρόωρα νεογνά

→ τελειόμηνα νεογνά μετά από ΚΤ

δεν έχουν τη δυνατότητα έγκαιρης αποβολής του πνευμονικού υγρού

Οφείλεται σε: καθυστερημένη επαναρρόφηση του εμβρυικού υγρού από τους πνεύμονες του νεογνού, μετά τον τοκετό

Συμπτώματα λόγω

πίεσης που ασκείται στους ευένδοτους αεραγωγούς από το συσσωρευμένο υγρό στους περιαγγειακούς χώρους

- Ταχύπνοια
- Γογγυσμός
- Εισολκή στέρνου – μεσοπλεύριων διαστημάτων
- Ήπια κυάνωση



# Επιμένουσα Πνευμονική Υπέρταση νεογνών

Χαρακτηρίζεται από:

- υποξαιμία
- παρεγχυματική βλάβη πνευμόνων
- έντονη κυάνωση
- σοβαρού βαθμού αναπνευστική δυσχέρεια

Αιτίες:

- ΣΔ κύησης
- Παράταση κύησης
- Υπέρταση κύησης
- Πνευμονία από στρεπτόκοκκο Β
- Διαφραγματοκήλη
- Σ.Α.Δ.
- Συγγενείς καρδιοπάθειες

( Teng, Wu 2013 )

# Προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών

## Liggins & Howie ( 1972 )

Προγεννητική χορήγηση  
κορτικοστεροειδών **με στόχο**

ελάττωση του Σ.Α.Δ

ωρίμανση των πνευμόνων

επιτάχυνση παραγωγής ΕΠ

↓ διαπερατότητας πνευμονικών αγγείων

απομάκρυνση υγρού από τους πνεύμονες  
κατά τη μετάβαση στην εξωμήτρια ζωή

Χορήγηση στην 24<sup>η</sup> – 34<sup>η</sup> εβδ. κύησης:

**Ελάττωση** - ΣΑΔ

- νεογνικού θανάτου

- εγκεφαλικής αιμορραγίας

- νεκρωτικής εντεροκολίτιδας

- μηχανικής υποστήριξης αναπνοής

- εισαγωγής στη ΜΕΝΝ

- Μεγαλύτερο όφελος: 24 ώρες μετά τη χορήγηση
- Μέγιστο αποτέλεσμα:  $\approx$  48 ώρες μετά
- ↓ ευεργετικής δράσης 7 ημέρες μετά ( **Harding J et al 2001** )
- Πότε χορηγούνται:
  - σε κίνδυνο πρόωρου τοκετού στην 24<sup>η</sup> – 34<sup>η</sup> εβδ.
  - σε τελειόμηνες κυήσεις που θα διενεργηθεί ΕΚΤ
  - σε κυήσεις  $\leq$  24<sup>η</sup> εβδ  $\longrightarrow$  λαμβάνονται υπόψιν όλες οι κλινικές πτυχές

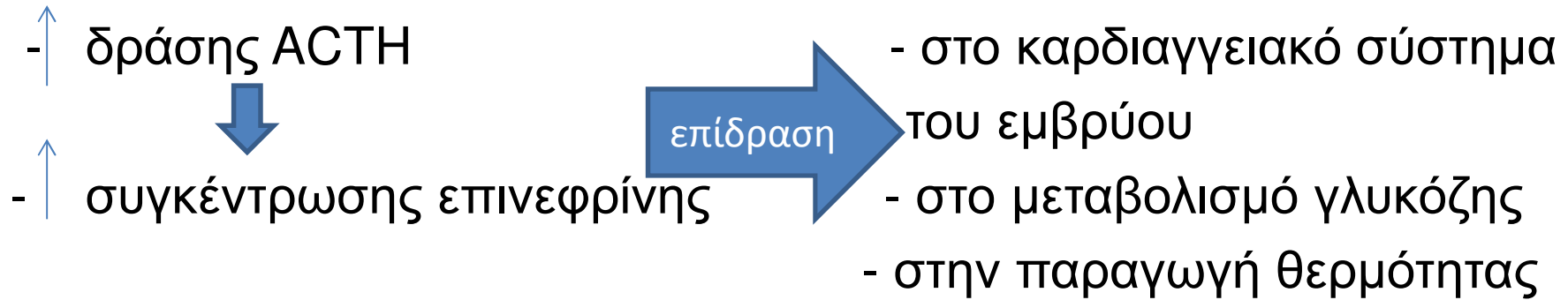
**Προσοχή** σε γυναίκες με  $\rightarrow$  συστηματική λοίμωξη, καθώς καταστέλλουν το ανοσοποιητικό

$\rightarrow$  ΣΔ κύησης  $\rightarrow$   $\uparrow$  αναγκών σε ινσουλίνη ( παροδική υπεργλυκαιμία )

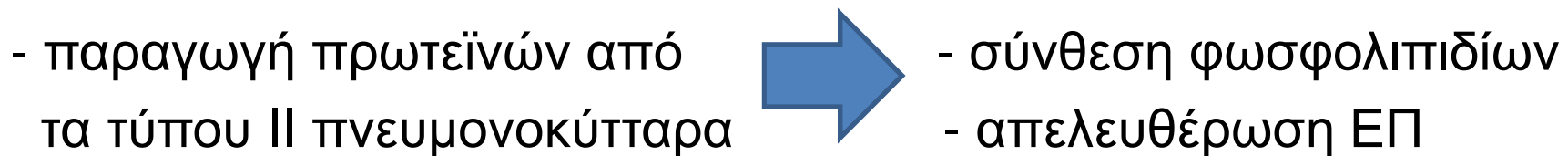
## Ανεπιθύμητες ενέργειες:

- ↑ καρδιακού ρυθμού εμβρύου, ↓ επιταχύνσεων & μεταβλητότητας ( μοιάζει με εμβρυική δυσχέρεια – επανέρχεται στο φυσιολογικό σε 3 ημέρες )
- ↓ αναπνευστικών και εμβρυικών κινήσεων
- ↑ ουδετεροφίλων και ↓ λεμφοκυττάρων
- ↓ βάρους γέννησης
- δ/χές συμπεριφοράς σε ηλικία 3 ετών
- ↑ ινσουλινική απάντηση στη γλυκόζη στα πρώτα χρόνια ενήλικης ζωής

# Μηχανισμός δράσης



προετοιμασία εμβρύου για εξωμήτρια ζωή



# Μεταβολισμός

- Μεταβολισμός κορτικοστεροειδών στο ήπαρ
- Μικρό ποσό απεκκρίνεται αυτούσιο από τους νεφρούς
- Το πλακουντιακό ένζυμο

11β – HSD2

μετατρέπει

την ενεργή κορτιζόλη στον ανενεργό της μεταβολίτη, την κορτιζόνη

προστασία εμβρύου από επιβράνδυση ανάπτυξης  
λόγω των γλυκοκορτικοειδών της μητέρας

συμμετέχει στο μεταβολισμό της βηταμεθαζόνης, δεξαμεθαζόνης

# Δοσολογικά σχήματα

Βηταμεθαζόνη

Δεξαμεθαζόνη

} συχνότερα χρησιμοποιούμενα  
κορτικοστεροειδή για ωρίμανση πνευμόνων εμβρύου

Υδροκορτιζόνη

→ αμφισβητήσιμη η αξιοπιστία & η δραστηρότητά της  
( Crowley 2001 )

Για πρόωρο τοκετό

12mg βηταμεθαζόνης i.m. για 2 ημ./ 24ωρο  
6mg δεξαμεθαζόνης i.m. για 2 ημ. / 12ωρο

Για ΕΚΤ

12mg βηταμεθαζόνης i.m. 48 ώρες πριν την καισαρική

Per os δεξαμεθαζόνη

μη επαρκή δεδομένα για απορρόφηση και  
διαθεσιμότητά της

Ενδοαμνιακή χορήγηση

σύνδεση με



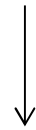
πιθανότητα ενδομήτριου θανάτου

Baud O et al ( 1999 )

Χορήγηση βηταμεθαζόνης

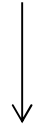
vs

δεξαμεθαζόνη



εμφάνιση κυστικής περικοιλιακής  
λευκομαλακίας

Lee BH et al (2006 )



κινδύνου νεογνικού θανάτου σε χορήγηση βηταμεθαζόνης

Jobe AH et al ( 1993 )

( πειραματικά μοντέλα ζώων )

→ Χορήγηση υδροκορτιζόνης



χωρίς ιδιαίτερα αποτελέσματα στην  
ωρίμανση των πνευμόνων

Aghajafari F et al ( 2002 )

επαναληπτικές δόσεις / 7 ημέρες

βοηθούν στην ωρίμανση των πνευμόνων

**ΑΛΛΑ**

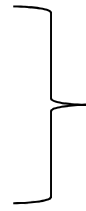
- επιβραδύνουν την εμβρυική ανάπτυξη
- δυσμενή επίδραση στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο



# Φαρμακοκινητική

βηταμεθαζόνη

δεξαμεθαζόνη



δομικά όμοια φθοριούχα κορτικοστεροειδή  
μοναδική διαφορά σε μία μεθυλομάδα

- Διαπερνούν ευχερώς τον πλακούντα

- Η βηταμεθαζόνη έχει > χρόνο  $t^{1/2}$  λόγω

- μειωμένης κάθαρσης
- μεγαλύτερου όγκου κατανομής

μέγιστα επίπεδα στην κυκλοφορία της μητέρας σε 1 ώρα

ενώ πάει να ανιχνεύεται 48 ώρες μετά την τελευταία δόση

Σε 15 ώρες από τη χορήγηση κορτικοστεροειδών

- ↓ αλβουμίνης πνευμόνων εμβρύου
- & ενδοπνευμονικής πίεσης



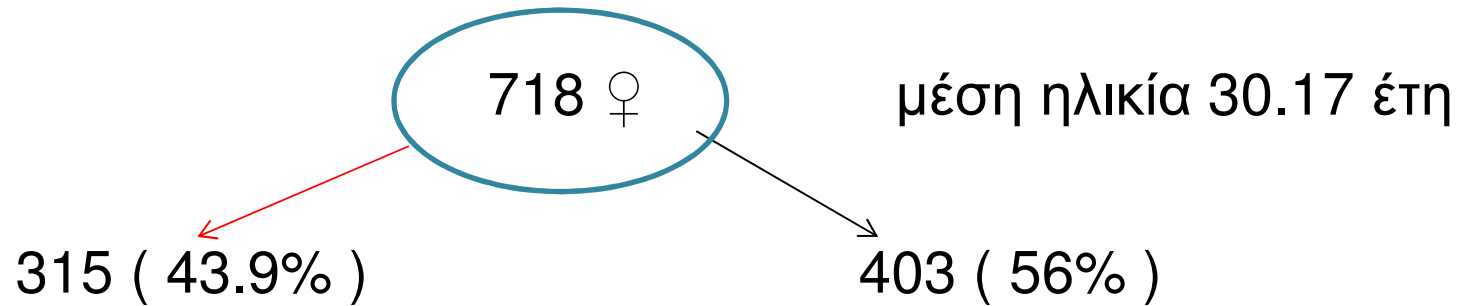
↑ συνολικού όγκου & ελαστικότητας πνευμόνων εμβρύου

( Ikegami Meral 1996 )

# Σκοπός της μελέτης

Η αξιολόγηση της συμβολής της προγεννητικής χορήγησης μονήρους δόσεως βηταμεθαζόνης, 48 ώρες πριν την τέλεση εκλεκτικής καισαρικής τομής, στη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας των νεογνών.

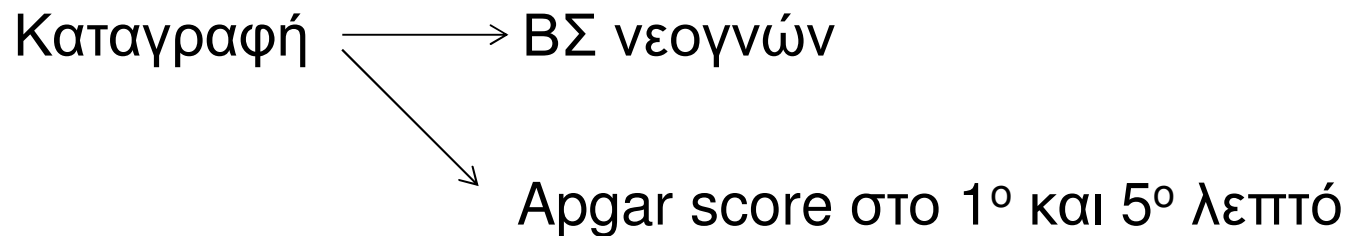
# Ασθενείς και Μέθοδοι



Χορήγηση 12 mg  
βηταμεθαζόνης

Δε χορηγήθηκε  
βηταμεθαζόνη

Διαχωρισμός ανάλογα με την εβδ. κύησης



Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά γυναικών ανάλογα με τη χορήγηση ή όχι κορτιζόνης

	Δε χορηγήθηκε	Χορηγήθηκε	P value
Αριθμός γυναικών	403	315	
Ηλικία (έτη)			0.306
Μέση τιμή	30.35 ± 5.34	29.94 ± 5.53	
Εύρος	18 – 45	17 – 41	
Εβδομάδα κύησης [αριθμός (%)]			0.246
37 <sup>th</sup>	63 (15.6)	58 (18.4)	
38 <sup>th</sup>	217 (53.8)	150 (47.6)	
39 <sup>th</sup>	123 (30.6)	107 (34.0)	
Βάρος(gr; μέση τιμή ± τ.α.)	3180.97 ± 379.64	3230.44 ± 455.33	0.121
APGAR στο 1 min			
Μέση τιμή ± τ.α.	8.90 ± 0.57	8.92 ± 0.48	0.589
Διάμεσος (εύρος)	9 ( 4-9 )	9 ( 5 -10 )	0.568
≤7 [αριθμός (%)]	8 (2.0)	6 (1.9)	0.938
APGAR στο 5 min			
Μέση τιμή ± τ.α.	9.93 ± 0.42	9.94 ± 0.40	0.910
Διάμεσος (εύρος)	10 (5 – 10)	10 ( 6 – 10 )	0.654
≤7 [αριθμός (%)]	5 (1.2)	3 ( 1.0 )	0.715

Πίνακας 2: Εμφάνιση προβλημάτων σε σχέση με τη χορήγηση κορτιζόνης και την εβδομάδα κύησης

	Όχι	Ναι	OR	95% CI	P value
<b>37<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης</b>					
Χορήγηση κορτιζόνης					0.717
Ναι	56 (96.6)	2 (3.4)	ref.		
Όχι	60 (95.2)	3 (4.8)	1.40	0.23 – 8.69	
<b>38<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης</b>					
Χορήγηση κορτιζόνης					0,029
Ναι	149 (99.3)	1 (0.7)	ref.		
Όχι	207 (95.4)	10 (4.6)	7.20	1.01 – 56.84	
<b>39<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης</b>					
Χορήγηση κορτιζόνης					0,645
Ναι	106 (99.1)	1 (0.9)	ref.		
Όχι	121 (98.4)	2 (1.6)	1.75	0.16 – 19.60	
<b>Σύνολο</b>					
Χορήγηση κορτιζόνης					0,042
Ναι	311 (98.7)	4 (1.3)	ref.		
Όχι	388 (36.4)	15 (3.7)	3.01	1.00 – 9.15	

# Συζήτηση

- ↑ ποσοστά ΕΚΤ τις τελευταίες 3 δεκαετίες

Liggins & Howie (1972): καλύτερη εξέλιξη νεογνών όταν ο τοκετός  
συναίβαινε 7 ημ. από τη χορήγηση

Jobe et al (1993): καλύτερα αποτελέσματα θεραπείας με ΕΠ όταν  
προηγήθηκε χορήγηση κορτικοστεροειδών

Crowther et al (2006): επαναλαμβανόμενη χορήγηση σε κυήσεις <32w

↓  νεογνικής νοσηρότητας

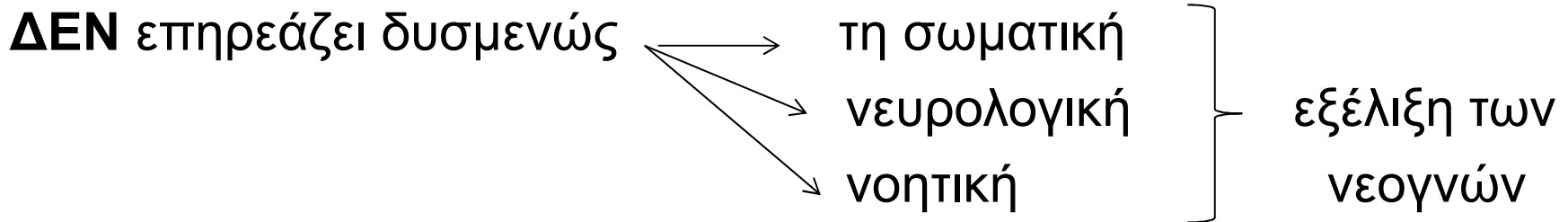
Bethelor – Ricou et al (2013): κάθε επιπλέον εβδ. ενδομήτριας ζωής  
( 34<sup>η</sup> – 36<sup>η</sup> σε σχέση με τελειόμηνα )



Stutcfield et al (2005): 12mg βηταμεθαζόνης 48 ώρες πριν ΕΚΤ



Cochrane μετα – ανάλυση (2006): μονήρης δόση κορτικοστεροειδών





# Συμπεράσματα

Η χορήγηση βηταμεθαζόνης  
48 ώρες πριν την ΕΚΤ

βελτιώνει την αναπνευστική  
λειτουργία των νεογνών

μεγαλύτερα αποτελέσματα  
στην 38<sup>η</sup> εβδ. κύησης

Η μη χορήγηση

↑ 3.01 φορές πιθανότητες εμφάνισης  
προβλημάτων σε οποιαδήποτε εβδ. κύησης

↑ 7.2 φορές κατά την 38<sup>η</sup> εβδ. κύησης