

# Kortykosteroidoterapia prenatalna w zapobieganiu chorobowości i śmiertelności noworodków



Royal College of  
Obstetricians and  
Gynaecologists

Ustalenie standardów postępowania  
w celu poprawy zdrowia kobiet

Guidelines Committee, Green-top Guideline numer 7, październik 2010

## 1. Cel i zakres

Celem tych wytycznych jest uaktualnienie wiedzy na temat właściwego stosowania kortykosteroidów u ciężarnych, których dzieci zagrożone są powikłaniami z powodu porodu przedwczesnego lub planowego cięcia cesarskiego w ciąży donoszonej.

Wytyczne te nie oceniają skuteczności metod diagnostycznych wykrywających zagrożenie porodem przedwczesnym (np. ultrasonograficzny pomiar długości szyjki macicy, stężenie fibronektyny w śluzie szyjkowym) lub skuteczności innych terapii w zagrażającym porodzie przedwczesnym (np. tokolizacja).

## 2. Wprowadzenie

Istnieją dowody na skuteczność prenatalnej kortykosteroidoterapii nie tylko w zapobieganiu niewydolności oddechowej noworodków (respiratory

distress syndrome, RDS), ale również w ograniczaniu innych powikłań u wcześniaków, takich jak krwawienia dokomorowe (intraventricular haemorrhage, IVH). Aktualne wytyczne ukazały się pod zmienionym tytułem (Antenatal Corticosteroids to Prevent Neonatal Morbidity and Mortality), ponieważ dotyczą wszystkich powikłań ciąży i wszystkich wyników położniczych.

## 3. Identyfikacja i ocena dowodów

Poniższe wytyczne opracowano zgodnie z standardami metodologicznymi przyjętymi przez RCOG Green-top Guidelines. W celu identyfikacji badań randomizowanych, przeglądów systematycznych, metaanaliz i badań kohortowych przejrano zasoby Cochrane Library (w tym Cochrane Database of Systematic Reviews), DARE, Embase, TRIP, Medline i PubMed (zasoby elektroniczne). Poszukiwano prac opublikowanych od 2002 do lipca 2008 roku. Podczas zbierania informacji posłużono się odpowiednimi terminami systemu MeSH wraz z podtytułami w połączeniu ze słowami kluczowymi, takimi jak: „steroidy”, „poród przedwczesny”, „płód niedonoszony”, „przedwczesne pęknięcie błon płodowych” i ograniczono poszukiwania do badań z udziałem ludzi oraz publikacji w języku angielskim. Poszukiwano również tematycznych wytycznych i przeglądów w National Library for Health i National Guidelines Clearing House.

## 4. Jakie korzyści wynikają z zastosowania kortykosteroidów podczas ciąży?

Prenatalna kortykosteroidoterapia istotnie redukuje liczbę zgonów noworodków, częstość RDS oraz krwotoków dokomorowych i jest bezpieczna dla matki. [A]

Nie są znane korzyści ze steroidoterapii dla matki. [A]

Przegląd 21 badań z bazy Cochrane (3885 matek i 4269 noworodków) wykazał, że podanie matce zagrożonej porodem przedwczesnym jednego kursu kortykosteroidów redukuje ryzyko zgonu noworodka o 31% (95% PU 19-42%), niewydolności oddechowej o 44% (95% PU 31-57%) i krwawienia dokomorowego o 46% (95% PU 31-67%).<sup>1</sup> Przedurodzeniowa kortykosteroidoterapia vs jej brak lub placebo zmniejsza też częstość martwiczego zapalenia jelit, ogranicza konieczność wspomaganego oddechu u noworodka oraz częstość przyjęcia na oddział intensywnej opieki i uogólnionych zakażeń w pierwszych 48 h życia.<sup>1</sup> [Poziom dowodów 1++]

## 5. Którym ciężarnym podawać steroidy?

Wszystkie ciężarne zagrożone porodem przedwczesnym powinny otrzymać jeden kurs kortykosteroidów

Niniejsze wytyczne w imieniu Royal College of Obstetricians and Gynaecologists przygotował: Dr D Roberts MRCOG, Liverpool i zrecenzowali: British Association of Perinatal Medicine; British Maternal and Fetal Medicine Society; RCOG Consumers' Forum; Royal College of Midwives; Professor P Brocklehurst FRCOG, Oxford; Professor LMM Duley FRCOG, Leeds; Mr KW Murphy FRCOG, London; Dr SR Sheehan MRCOG, Ireland. Głównym recenzentem z ramienia Guidelines Committee była Mrs C Overton FRCOG. Za ostateczną wersję odpowiada Guidelines Committee RCOG.

Dokument ten jest czwartym wydaniem wytycznych opublikowanych wcześniej w kwietniu 1996, grudniu 1999 i lutym 2004 roku. Wcześniejsze rekomendacje ukazały się pod tytułem Antenatal Corticosteroids to Prevent Respiratory Distress Syndrome.

między 24<sup>+0</sup> a 34<sup>+6</sup> tygodniem ciąży. [A]

Należy rozważyć podanie kortykosteroidów między 23<sup>+0</sup> a 23<sup>+6</sup> tygodniem ciąży, jeśli istnieje ryzyko porodu przedwczesnego. [C]

Decyzja o podaniu kortykosteroidów przed 24<sup>+0</sup> tygodniem ciąży powinna być podejmowana przez doświadczonego klinicystę z uwzględnieniem wszystkich aspektów klinicznych. [✓]

Najlepiej udokumentowane dane dotyczą ciąży między 24<sup>+0</sup> a 34<sup>+6</sup> tygodniem. Dane dotyczące ciąży między 24<sup>+0</sup> a 26<sup>+0</sup> tygodniem nie są wystarczające, znaleziono tylko jedno badanie w przeglądzie Cochrane obejmujące 49 noworodków.<sup>1</sup> [Poziom dowodów 1++]

W podsumowaniu autorzy przeglądu Cochrane<sup>1</sup> i American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee opinion (2008)<sup>2</sup> podają, że niezależnie od niedostatecznej liczby dowodów dotyczących wcześniejszych ciąży zmniejszenie częstości powikłań innych niż RDS w 26<sup>+0</sup> tygodniu wskazuje na niewielkie korzyści z profilaktyki steroidowej podanej między 24<sup>+0</sup> a 26<sup>+0</sup> tygodniem ciąży. [Poziom dowodów 4]

Analiza wieloczynnikowa przeprowadzona w prospektywnym badaniu kohortowym obejmującym 4446 noworodków urodzonych między 22<sup>+0</sup> a 25<sup>+0</sup> tygodniem wykazała, że u noworodków płci żeńskiej z większą masą urodzeniową (o każde 100 g), urodzonych z ciąży pojedynczej, które były wewnątrzmacicznie leczone kortykosteroidami i otrzymały intensywną opiekę neonatologiczną, istniało zmniejszone ryzyko zgonu. Ryzyko zgonu lub upośledzenia neurologicznego o różnym stopniu nasilenia było mniejsze wśród dzieci w 18-22 miesiącu skorygowanego wieku, które przeżyły tak wczesne urodzenie.<sup>3</sup> To mniejsze ryzyko było po-

dobne do zmniejszania się ryzyka wraz ze wzrostem zaawansowania ciąży o 1 tydzień. [Poziom dowodów 2+]

Wyniki retrospektywnego badania kohortowego obejmującego 181 noworodków urodzonych w 23 tygodniu ciąży wykazały, że dzieci leczone wewnątrzmacicznie kortykosteroidami miały niższy iloraz szans zgonu (OR 0,32, 95% PU 0,12-0,84), nie wykazywały istotnych różnic w częstości martwiczego zapalenia jelit (15,4 w porównaniu z 28,6%,  $p=0,59$ ) lub w częstości ciężkiego krwawienia dokomorowego (23,1 w porównaniu z 57,1%,  $p=0,17$ ). Jedyne ukończony kurs kortykosteroidów zmniejszył ryzyko zgonu (OR 0,18, 95% PU 0,06-0,54).<sup>4</sup> Wnioski z badania wskazują, że ryzyko zgonu 23-tygodniowego noworodka zmniejsza się o 82%, jeśli matka przeżyła jeden pełny kurs leczenia kortykosteroidami. [Poziom dowodów 2-]

Wyniki prospektywnego badania kohortowego EPICure wykazały, że kortykosteroidoterapia prenatalna wiązała się z wyższym wskaźnikiem rozwoju umysłowego po 2,5 i 6 latach obserwacji prowadzonej u odpowiednio 283 i 241 dzieci urodzonych przed 26<sup>+0</sup> tygodniem ciąży.<sup>5</sup> [Poziom dowodów 2+]

Istnieją nieliczne badania dotyczące noworodków skrajnie wcześniejących. W ostatnim czasie klinicyści mają swobodę w podaniu steroidów przed 24 tygodniem ciąży, ale decydując o leczeniu, należy brać pod uwagę całość obrazu klinicznego z uwzględnieniem danych o niezaburzonym rozwoju noworodków, jak również szansę na przeżycie takich wcześniaków ocenioną prenatalnie (na przykład na podstawie masy ciała). Z tego powodu zalecamy ostrożność w podejmowaniu decyzji o kortykosteroidoterapii między 23<sup>+0</sup> a 23<sup>+6</sup> tygodniem ciąży i przedyskutowanie terapii w gronie doświadczonych klinicystów.

## 6. Po jakim czasie kortykosteroidy wykazują największą skuteczność?

Przedporodowa kortykosteroidoterapia jest najskuteczniejsza w zapobieganiu RDS, jeśli od podania drugiej dawki steroidów do porodu upłynie od 1 do 7 dób. [A]

Przedporodowa kortykosteroidoterapia redukuje ryzyko zgonu noworodka w ciągu pierwszych 24 h i dlatego należy ją zastosować nawet wtedy, gdy spodziewamy się porodu w tym czasie. [A]

U noworodków urodzonych do 7 dni po podaniu pierwszej dawki steroidów notuje się zmniejszenie częstości RDS (RR 0,46, 95% PU 0,35-0,60, 9 badań, 1110 noworodków).<sup>1</sup>

Nie obserwuje się zmniejszenia liczby zgonów noworodków, częstości RDS czy krwawień dokomorowych u dzieci urodzonych później niż 7 dni od leczenia kortykosteroidami.<sup>1</sup>

Przedporodowa steroidoterapia zmniejsza ryzyko zgonu noworodka, nawet jeśli poród odbędzie się w czasie krótszym niż 24 h po podaniu pierwszej dawki steroidów (RR 0,53, 95% PU 0,29-0,96, 4 badania, 295 noworodków).<sup>1</sup> [Poziom dowodów 1+]

Wyniki należy jednak interpretować ostrożnie. Na podstawie istniejących analiz nie można udzielić odpowiedzi na pytanie, czy wynik przedporodowej steroidoterapii zmienia się wraz z czasem, jaki upływa do chwili porodu, ponieważ do analizy w podgrupach wybierano z góry ustalone przedziały czasowe. Wszystkie dzieci urodzone w terminie należały do tej samej podgrupy. Wyniki analizowano w podgrupach, które zdefiniowano na podstawie punktów końcowych nieznanymi w chwili randomizacji, co stanowiło znaczące odchylenie. Odpowiedź na postawione pytanie wymaga ponownej analizy danych dotyczących poszczególnych pacjentek w celu wyjaśnienia, czy zależność jest prawdziwa.<sup>6</sup>

## 7. Czy przedporodowa kortykosteroidoterapia jest bezpieczna?

Należy informować ciężarne, że nie wydaje się, aby jeden kurs kortykosteroidów wiązał się z jakimikolwiek znaczącymi krótkoterminowymi działaniami niepożądanymi u matki lub płodu. [A]

Dane dotyczące odległego rozwoju neurologicznego lub funkcji poznawczych noworodków po jednym kursie steroidoterapii prenatalnej nie wskazują jednoznacznie, aby w tym zakresie istniały różnice w odległych korzyściach i ryzyku. [A]

W badaniach na owcach wykazano, że wstrzyknięcie steroidów przyspiesza dojrzewanie płuc płodów, ale wiąże się z istotnymi zaburzeniami rozwojowymi i innymi zmianami czynnościowymi. Cotygodniowe wstrzyknięcia steroidów u ciężarnych owiec wiążą się opóźnionym wzrostem płodów, opóźnioną mielinizacją włókien ośrodkowego układu nerwowego, nieprawidłowym ciśnieniem tętniczym wkrótce po urodzeniu i zwiększonym wyrzutem insuliny w teście obciążenia glukozą we wczesnym życiu dorosłym. Wobec tych wyników istnieje obawa o niekorzystny wpływ kortykosteroidoterapii prenatalnej na odległy rozwój dzieci eksponowanych wewnątrzmacicznie na steroidy. Analizy wieloczynnikowe przeprowadzone w badaniach u ludzi wykazały, że powtarzanie kursów kortykosteroidów w celu stymulacji dojrzewania płuc płodów zagrożonych porodem przedwczesnym skutkuje mniejszą masą urodzeniową noworodków i zaburzeniami zachowania w 3 roku życia.<sup>7</sup>

W przeglądzie Cochrane i w innych badaniach odnotowano, że jeden kurs steroidów w ciążach zagrożonych porodem przedwczesnym przynosi korzyści i nie powoduje ciężkich powikłań, takich jak posocznica u noworodka czy matki.<sup>1,8,9</sup> Przegląd Cochrane wykazał, że nie ma statystycznie istotnych różnic w częstości zakażeń wewnątrzmacicznych (RR 0,91, 95% PU 0,70-1,18, 12 badań, 2485 kobiet)

lub posocznicy płodowej (RR 1,35, 95% PU 0,93-1,95, 8 badań, 1003 kobiety). Nie stwierdzono zgonów matek, jednak badania randomizowane miały niewystarczającą liczebność dla wykazania tych różnic (RR 0,98, 95% PU 0,06-15,50, 3 badania, 365 kobiet).<sup>1</sup>

Długotrwała obserwacja od dzieciństwa do 20 roku życia dowiodła braku powikłań neurologicznych czy poznawczych u dzieci matek uczestniczących w badaniach klinicznych poświęconych kortykosteroidoterapii prenatalnej.<sup>10,11</sup> [Poziom dowodów 1-]

Randomizowane badanie kontrolowane, porównujące powtarzane kursy steroidoterapii z kursem pojedynczym, nie wykazało znaczących różnic w fizycznych czy neurologiczno-poznawczych punktach końcowych. Odnotowano jednak nieistotnie większe ryzyko porażenia mózgowego wśród dzieci eksponowanych wewnątrzmacicznie na powtarzane kursy kortykosteroidów (RR 5,7, 95% PU 0,7-46,7,  $p=0,12$ ). Chociaż liczba obserwowanych dzieci była mała, wyniki są postrzegane jako istotne i wymagające dalszych badań.<sup>12</sup> [Poziom dowodów 1++]

Dodatkowo obserwacja dzieci matek włączonych do pierwszego i największego randomizowanego badania z podwójnie ślepą próbą kontrolowanego placebo oceniającego pojedynczy kurs betametazonu w zapobieganiu RDS nie wykazała różnic w ryzyku sercowo-naczyniowym, funkcjach poznawczych, pamięci świeżej i koncentracji, chorobowości psychiatrycznej między grupami po 31 latach.<sup>13,14</sup> [Poziom dowodów 1+]

## 8. Jakie są przeciwwskazania do kortykosteroidoterapii prenatalnej?

Należy zachować ostrożność w podejmowaniu decyzji o zastosowaniu steroidów u matek z zakażeniami układowymi, takimi jak gruźlica czy posocznica. [✓]

Kortykosteroidy blokują układ immunologiczny i stwarzają ryzyko aktywacji zakażeń latentnych lub zaostrzają przebieg zakażeń grzybiczych. Teoretycznie w przebiegu zakażeń układowych mogą hamować odpowiedź immunologiczną na zakażenie. Nie ma dowodów wskazujących, że pojedynczy kurs steroidów mógłby mieć poważny wpływ na zakażenie układowe, jednak należy wykazać daleko idącą ostrożność.

Jeśli dla potrzeb profilaktyki steroidowej rozważane jest hamowanie porodu mimo obecności ewidentnego zapalenia błon płodowych, należy zasięgnąć opinii doświadczonych klinicystów. [✓]

Obszerna metaanaliza badań obserwacyjnych dowodzi istotnego związku między klinicznymi objawami zapalenia błon płodowych a jamistą leukomalacją okołokomorową (RR 2,6, 95% PU 1,7-3,9) i porażeniem mózgowym (RR, 1,9, 95% PU 1,5-2,5).<sup>15,16</sup> To mogłoby sugerować, że w przebiegu zapalenia błon płodowych można zastosować steroidy, jednak nie należy hamować porodu ze wskazań matczyńskich lub płodowych.

## 9. Które ciężarne powinny otrzymać prenatalną kortykosteroidoterapię?

Wszystkie ciężarne zagrożone ryzykiem jatrogennego lub samoistnego porodu przed 34<sup>+6</sup> tygodniem ciąży powinny otrzymać profilaktykę steroidową. [A]

Wszystkie ciężarne, u których planowane jest cięcie cesarskie przed upływem 38<sup>+6</sup> tygodnia ciąży, powinny otrzymać profilaktykę kortykosteroidową. [A]

Nie ma dowodów uzasadniających podawanie steroidów ciężarnym w ciążach bliźniaczych lub z porodem przedwczesnym w wywiadzie, jeśli w aktualnej ciąży nie ma ryzyka jatrogennego lub samoistnego porodu przedwczesnego.

U wszystkich wcześniaków urodzonych z ciąż powikłanych przed-

wczesnym pęknięciem błon płodowych, nadciśnieniem indukowanym ciążą oraz w podgrupach dyskutowanych poniżej udokumentowano korzyści z zastosowania steroidów.<sup>1</sup> Korzyści nie zależą od rasy lub płci. W porodzie przedwczesnym, poza nielicznymi wyjątkami, należy rutynowo zastosować jeden kurs kortykosteroidów. [\[Poziom dowodów 1++\]](#)

### 9.1. Cięża wielopłodowa

W ciążyach wielopłodowych zagrożonych rychłym, jatrogennym lub samoistnym porodem przedwczesnym między 24<sup>+0</sup> a 34<sup>+6</sup> tygodniem klinicyści powinni rutynowo stosować jeden kurs steroidoterapii. [\[C\]](#)

W przeglądzie Cochrane obejmującym cięża wielopłodowe nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości zapalenia błon płodowych (RR 0,48, 95% PU 0,04-4,49, 1 badanie, 74 ciężarne), zgonów płodów (RR 0,53, 95% PU 0,20-1,40, 2 badania, 252 noworodki), zgonów noworodków (RR 0,79, 95% PU 0,39-0,61, 2 badania, 236 noworodków), RDS (RR 0,85, 95% PU 0,60-1,20, 4 badania, 320 noworodków), krwotoków wewnątrzczaszkowych (RR 0,39, 95% PU 0,07-2,06, 1 badanie, 137 noworodków) lub w urodzeniowej masie ciała (średnia ważona różnic 82,36 g, 95% PU od -146,23 do 310,95 g, 1 badanie, 150 noworodków). Tylko dwa badania dostarczają danych dotyczących ciąż wielopłodowych (252 noworodki).<sup>1</sup>

W ciążyach wielopłodowych nie ustalono dawki steroidów, nie poznano też dobrze ich farmakokinetyki. Istnieją dane świadczące o słabszym działaniu steroidów w ciążyach wielopłodowych.<sup>17</sup> Ponieważ niewiele jest dostępnych prac sugerujących stosowanie steroidów w ciążyach wielopłodowych, na podstawie udokumentowanych sumarycznych korzyści z podania steroidów w ciążyach pojedynczych można się spodziewać korzyści również w ciążyach wielopłodowych. [\[Poziom dowodów 4\]](#)

Retrospektywne badanie kohortowe obejmujące 1038 bliźniąt urodzonych w latach 1990-1996 wykazało, że profilaktyka kortykosteroidowa co 2 tygodnie między 24 a 32 tygodniem ciąży nie zmniejszyła znacząco częstości RDS (skorygowany OR 0,7, 95% PU 0,2-2,0).<sup>18</sup> Średnia urodzeniowa masa ciała noworodków donoszonych była mniejsza o 129 g (95% PU od -218 do -33,  $p=0,008$ ). [\[Poziom dowodów 2-\]](#)

### 9.2. Cukrzyca ciążowa

Cukrzyca ciążowa nie jest przeciwskazaniem do steroidoterapii prenatalnej w celu stymulacji dojrzewania płuc płodu. [\[D\]](#)

Ciężarne z upośledzoną tolerancją glukozy lub jawną cukrzycą podczas leczenia steroidami powinny być wnikliwie monitorowane i otrzymywać dodatkowe dawki insuliny zgodnie z przyjętym algorytmem. [\[D\]](#)

Ciężarne chore na cukrzycę insulinozależną lub ciążową nie były włączane do kontrolowanych badań randomizowanych poświęconych steroidoterapii prenatalnej i dlatego nie ma danych o jej bezpieczeństwie i skuteczności w tych patologiach ciąży. Matczyzna hiperglikemia może upośledzać dojrzewanie płuc płodu. Możliwe, że korzyść ze steroidoterapii może być znoszona przez hiperglikemię indukowaną kortykosteroidami.<sup>19</sup> National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) opublikował wytyczne, w których stwierdzono, że „cukrzyca w czasie ciąży nie powinna być uważana za przeciwskazanie do steroidoterapii”.<sup>20</sup> W wytycznych NICE rekomenduje się, aby ciężarnym chorym na cukrzycę otrzymującym steroidy podawać dodatkowe dawki insuliny zgodnie z przyjętym protokołem.<sup>20</sup> [\[Poziom dowodów 4\]](#)

### 9.3. Ciężarne zakwalifikowane do planowego cięcia cesarskiego

W celu zmniejszenia chorobowości ze strony układu oddechowego u pło-

dów planowe cięcia cesarskie należy wykonywać w lub po 39<sup>+0</sup> tygodniu ciąży. [\[C\]](#)

W celu zmniejszenia ryzyka chorobowości ze strony układu oddechowego u płodów należy podawać kortykosteroidy wszystkim matkom rozwiązującym planowym cięciem cesarskim przed 38<sup>+6</sup> tygodniem ciąży. [\[A\]](#)

W badaniach wykazano, że planowe cięcia cesarskie przed 39<sup>+0</sup> tygodniem ciąży mogą powodować powikłania ze strony układu oddechowego u noworodków, wymagające przyjęcia na oddział intensywnej opieki neonatologicznej (neonatal intensive care unit, NICU).<sup>21-24</sup> Niedawne retrospektywne badanie kohortowe wykazało, że porody w 37<sup>+0</sup> i w 38<sup>+0</sup> w porównaniu z planowymi cięciami cesarskimi w 39<sup>+0</sup> tygodniu ciąży wiązały się z większym ryzykiem połączonych powikłań, takich jak zgon noworodka lub powikłania oddechowe, leczenie hipoglikemii, posocznica noworodkowa i leczenie na NICU (skorygowane OR dla porodów w 37 tygodniu ciąży 2,1, 95% PU 1,7-2,5; skorygowane OR dla porodów w 38 tygodniu ciąży 1,5, 95% PU 1,3-1,7,  $p$  dla trendu <0,001).<sup>21</sup> Wskaźniki powikłań oddechowych, wentylacji mechanicznej, posocznicy noworodkowej, hipoglikemii, przyjęć na NICU i hospitalizacji przez 5 dni były większe i wynosiły 1,8-4,2 dla porodów w 37 tygodniu ciąży oraz 1,3-2,1 dla porodów w 38 tygodniu. Późniejsze duńskie badanie<sup>23</sup> udokumentowało zależność od zaawansowania ciąży mniejsze ryzyko powikłań ze strony układu oddechowego u noworodków urodzonych przez cięcie cesarskie w porównaniu z urodzonymi drogą pochwową (dla 37 tygodnia ciąży OR 3,9, 95% PU 2,4-6,5, dla 38 tygodnia ciąży OR 3,0, 95% PU 2,1-4,3, dla 39 tygodnia ciąży OR 1,9, 95% PU 1,2-3,0). [\[Poziom dowodów 2-\]](#)

Steroidoterapia prenatalna poprzedzająca planowe cięcie cesarskie przed 38<sup>+6</sup> tygodniem ciąży, w po-



równaniu z grupą kontrolną, mniejsza częstość przyjęć noworodków na NICU. W randomizowanym badaniu kontrolowanym wykazano, że ryzyko względne przyjęcia na NICU z powodu RDS u noworodka matki leczonej kortykosteroidami przed planowym cięciem cesarskim w ciąży donoszonej wynosiło 0,46 (95% PU 0,23-0,93,  $p=0,02$ ). Ryzyko względne przemieszczającej tachypnoe u noworodka wynosiło 0,040 w grupie kontrolnej i 0,021 w leczonej kortykosteroidami (RR 0,54, 95% PU 0,26-1,12). Ryzyko względne RDS wynosiło 0,011 w grupie kontrolnej i 0,002 w leczonej (RR 0,21, 95% PU 0,03-1,32). Przewidywane prawdopodobieństwo przyjęcia na NICU noworodka urodzonego w 37 tygodniu ciąży wynosiło 11,4% w grupie kontrolnej i 5,2% w leczonej, w 38 tygodniu odpowiednio 6,2 i 2,8%, a w 39 tygodniu odpowiednio 1,5 i 0,6%.<sup>25</sup> [Poziom dowód 1+]

Brakuje danych o bezpieczeństwie prenatalnej kortykosteroidoterapii u noworodków urodzonych po 36<sup>+0</sup> tygodniu ciąży. Nie powinno się wykonywać planowych cięć cesarskich w dolnym odcinku przed 39<sup>+0</sup> tygodniem ciąży bez podania ciężarnej kortykosteroidów.

#### 9.4. Ciężce powikłane opóźnionym wzrostem wewnątrzmacicznym płodu

W ciążach powikłanych opóźnionym wzrostem wewnątrzmacicznym płodu zagrożonych porodem między 24<sup>+0</sup> a 35<sup>+6</sup> tygodniem należy podać jeden kurs kortykosteroidów. [C]

Dowody wskazują, że prenatalna kortykosteroidoterapia wpływa odmiennie na przepływ mózgowy u noworodków z opóźnionym wzrostem wewnątrzmacicznym niż u prawidłowo rosnących.<sup>26,27</sup> Dane te budzą wątpliwości, czy należy podawać kortykosteroidy w ciążach powikłanych opóźnionym wzrostem wewnątrzmacicznym płodu.

W dobrze zaplanowanym badaniu kliniczno-kontrolnym porównują-

cym rozwój w 2 roku życia 124 dzieci przedwcześnie urodzonych między 26 a 32 tygodniem ciąży powikłanej zahamowaniem wzrostu wtórnie do niewydolności łożyska<sup>28</sup> stwierdzono rzadsze występowanie kalectwa lub niepełnosprawności w grupie dzieci poddanych prenatalnie kortykosteroidoterapii niż w grupie odpowiadających im noworodków urodzonych z ciąż bez leczenia kortykosteroidami. Chociaż wśród niemowląt poddanych prenatalnie kortykosteroidoterapii częściej notowano gorszy rozwój fizyczny, nie stwierdzono różnic w zachowaniu. Wydaje się, że korzyści z prenatalnej kortykosteroidoterapii zastosowanej u bardzo małych wcześniaków z zahamowaniem wzrostu wewnątrzmacicznego przewyższają możliwe działania niepożądane.

#### 10. Jaka jest najlepsza dawka i droga podania prenatalnego kursu kortykosteroidów?

W stymulacji dojrzewania płuc płodu leczeniem z wyboru jest podanie domięśniowe 12 mg betametazonu w 2 dawkach lub 6 mg deksametazonu w 4 dawkach. [A]

W zapobieganiu RDS najlepiej zbadano działanie dwóch dawek po 12 mg betametazonu podawanych domięśniowo co 24 h oraz czterech dawek po 6 mg deksametazonu domięśniowo co 12 h. Istnieją nieliczne dane na temat innego schematu poza powszechnie stosowanym 2 razy po 12 mg betametazonu co 12 h (2 badania, 92 ciężarne),<sup>29,30</sup> ale wydaje się, że taki schemat jest akceptowany, podobnie jak podanie 24 mg deksametazonu w ciągu 24-48 h czy jakiegokolwiek inny sposób dawkowania.

Duże nierandomizowane badanie retrospektywne udokumentowało rzadsze występowanie okołokomorowej leukomalacji u noworodków leczonych prenatalnie betametazonem niż u eksponowanych na deksametazon.<sup>31</sup> W innym badaniu kohortowym przeprowadzono ana-

lizę metodą logistycznej regresji wieloczynnikowej w celu porównania dwóch grup noworodków matek leczonych betametazonem lub deksametazonem. Stwierdzono mniejsze ryzyko zgonu noworodków w grupie betametazonu niż deksametazonu (OR 0,44 dla betametazonu vs 0,73 dla deksametazonu,  $p<0,05$ ).<sup>32</sup> [poziom dowód 2-]

Przegląd Cochrane dotyczący prenatalnej kortykosteroidoterapii w celu stymulacji dojrzewania płuc płodów matek zagrożonych porodem przedwczesnym sugeruje, że betametazon lepiej redukuje RDS niż deksametazon.<sup>1</sup> W innym przeglądzie Cochrane, oceniającym różne schematy podawania kortykosteroidów (10 badań, 1089 ciężarnych i 1161 noworodków), wykazano, że deksametazon w porównaniu z betametazonem zmniejsza częstość krwawień dokomorowych (RR 0,44, 95% PU 0,21-0,92, 4 badania, 549 noworodków).<sup>33</sup> Autorzy przeglądu zalecają ostrożność w uznaniu przewagi deksametazonu nad betametazonem. Wskazane byłoby przeprowadzenie długoterminowego badania randomizowanego oceniającego dzieci eksponowane prenatalnie na deksametazon, ponieważ ten kortykosteroid nie był oceniany w badaniach wieloletnich. Obecnie dla potrzeb praktyki akceptuje się oba kortykosteroidy.

Porównanie doustnej i domięśniowej drogi podania deksametazonu (1 badanie, 183 noworodki) wykazało, że podany doustnie nasila częstość posocznicy noworodkowej (RR 8,48, 95% PU 1,11-64,93). W badaniu nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w innych ocenianych punktach końcowych. Autorzy pracy nie wyciągnęli wiążących wniosków, która z dróg podania jest optymalna.<sup>34</sup> [Poziom dowód 1++]

#### 11. Kiedy należy powtórzyć kurs kortykosteroidów?

Kurs kortykosteroidów powtarzany co tydzień zmniejsza częstość i ciężkość

choroby układu oddechowego u noworodków, ale tym krótkoterminowym korzyściom towarzyszy zmniejszona masa ciała i obwód głowy. Nie rekomenduje się powtarzania terapii co tydzień. [A]

Należy zachować ostrożność w podawaniu jednego przypominającego kursu kortykosteroidów u ciężarnych, które otrzymały je po raz pierwszy przed 26<sup>+0</sup> tygodniem ciąży. Decyzja o podaniu przypominającego kursu powinna być przedyskutowana z doświadczonym klinicystą. [✓]

Badania na zwierzętach i obserwacyjne u ludzi sugerują, że wielokrotne kursy kortykosteroidów mogą powodować szkody, takie jak opóźnienie wzrostu, opóźnienie rozwoju mózgu, zaburzenia rozwoju płuc, martwicze zapalenie jelit, posocznica u matki i noworodka, niewydolność nadnerczy i zawały łożyska.<sup>35-41</sup> Przegląd systematyczny 19 badań randomizowanych dotyczących powtarzania prenatalnej kortykosteroidoterapii u zwierząt wykazał możliwość korzystnego wpływu takiej interwencji na tkankę płucną, ale niekorzystny wpływ na czynność mózgu i wzrastanie płodu<sup>40</sup> [Poziom dowodów 1 +]

W przeglądzie Cochrane Crowther i wsp.<sup>42</sup> ocenili wpływ powtarzanych kursów prenatalnej kortykosteroidoterapii u ludzi. Wykazali, że powtarzane kursy redukcją częstość i ciężkość chorób płuc u noworodków (RR 0,60, 95% PU 0,48-0,75, 3 badania, 2139 niemowląt) i zmniejszają ryzyko poważnych powikłań zdrowotnych w kilku pierwszych tygodniach życia (RR 0,79, 95% PU 0,67-0,93, 4 badania, 2157 niemowląt), ale jednocześnie obniżają niektóre wartości masy ciała (Z-score [średnia ważona różnic] -0,13, 95% PU -26 do 0,00, 1 badanie, 1144 noworodki) i zmniejszają urodzeniową masę ciała w stosunku do wieku ciążowego w chwili porodu (RR 1,63, 95% PU 1,12-2,37, 2 badania, 602 noworodki). Nie ma wystarczają-

cych danych o odległych korzyściach i ryzyku powtarzanej terapii, aby można było rekomendować tę strategię postępowania. [Poziom dowodów 1 + +]

Do przeglądu Cochrane nie włączono kilku toczących się badań, z których dwa ukończono po opublikowaniu przeglądu.<sup>43,44</sup> Oczekuje się na wyniki badania Trial of Early and Multiple Steroids (TEAMS).<sup>43</sup> Na podstawie badania Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth (MACS) obejmującego ciężarne między 25 a 32 tygodniem, u których do 33 tygodnia ciąży lub do chwili porodu powtarzano co 14 dni kurs kortykosteroidów ( $n=937$ ) lub placebo ( $n=921$ ), ustalono, że noworodki z grupy wielokrotnego leczenia były obciążone podobną chorobowością i śmiertelnością jak z grupy placebo (12,9 vs 12,5%), jednak powtarzana kortykosteroidoterapia wiązała się z mniejszą urodzeniową masą ciała (2216 vs 2330 g,  $p=0,0026$ ), mniejszą długością ciała (44,5 vs 45,4 cm,  $p<0,001$ ) i mniejszym obwodem głowy (31,1 vs 31,7 cm,  $p<0,001$ ). Schemat powtarzanych kursów kortykosteroidoterapii prenatalnej nie powinien zatem być zalecany.<sup>44</sup> [Poziom dowodów 1 +]

W 2000 roku National Institute of Health opublikował zgodne stanowisko, że „powtarzane kursy kortykosteroidów nie powinny być rutynowym postępowaniem, ale być zarezerwowane dla potrzeb badań randomizowanych”.<sup>45</sup> Do niedawno opublikowanego kontrolowanego badania randomizowanego włączono 437 uczestniczek w ciąży pojedynczej lub bliźniaczej poniżej 33<sup>+0</sup> tygodnia, które przed 30<sup>+0</sup> tygodniem ciąży otrzymały jeden kurs kortykosteroidów. Ciężarne randomizowano do grupy z przypominającym kursem betametazonu (2 razy po 12 mg co 24 h) lub placebo. Odnotowano istotne zmniejszenie częstości występowania połączonych pierwotnych punktów końcowych

w grupie kortykosteroidów vs placebo (chorobowość noworodków urodzonych przed 34 tygodniem odpowiednio 43,9 i 63,6%, OR 0,45, 95% PU 0,27-0,75,  $p=0,002$ ) oraz istotne zmniejszenie częstości RDS, wsparcia oddechowego i podania surfaktantu. Śmiertelność perinatalna i inna chorobowość były podobne w obu grupach. W tym badaniu nie podano odległych wyników.<sup>46</sup>

Peltoniemi i wsp. zbadali, czy dodatkowa dawka 12 mg betametazonu podana w sytuacji bliskiego porodu przedwczesnego przed 34<sup>+0</sup> tygodniem ciąży lub co najmniej 7 dni po pełnym kursie kortykosteroidów zmniejsza ryzyko RDS i ciężkiego krwawienia dokomorowego (stopień 3 lub 4) w porównaniu z placebo. W pracy wykazano, że dzieci z grupy aktywnej terapii częściej wymagały podania surfaktantu. Wykonana *post hoc* analiza danych 206 noworodków urodzonych w ciągu 1-24 h wykazała, że dodatkowa dawka steroidów doprowadziła do wzrostu ryzyka RDS i obniżenia wskaźnika niepowikłanego przeżycia. W porównywanych grupach nie stwierdzono różnic we wskaźnikach śmiertelności i ciężkich krwotoków dokomorowych. Autorzy pracy sugerują, że przypominające dawki mogą zmieniać adaptację układu oddechowego.<sup>47</sup> Subanaliza przeprowadzona w ramach badania MACS również nie wykazała korzyści przypominającej dawki.<sup>44</sup> [Poziom dowodów 1- i 1 +]

Przypominający kurs 2 dawek 12 mg betametazonu lub 4 dawek 6 mg deksametazonu powinien być ostrożnie rozważany u ciężarnych, które otrzymały pierwszy kurs przed 26<sup>+0</sup> tygodniem ciąży i u których wystąpiły inne wskazania położnicze w miarę rozwoju ciąży. [✓]

W obliczu braku dowodów przypominający kurs 2 dawek 12 mg betametazonu lub 4 dawek 6 mg deksametazonu powinien być ostro-

źnie rozważany u ciężarnych, które otrzymały pierwszy kurs przed 26<sup>+0</sup> tygodniem ciąży i u których wystąpiły inne wskazania położnicze w miarę rozwoju ciąży. Niedostatek danych o skuteczności przypominającego schematu u noworodków urodzonych przed 26<sup>+0</sup> tygodniem ciąży nakazuje ostrożność.

## 12. Standardy, które mogą podlegać kontroli

- Odsetek dzieci urodzonych przed 36<sup>+0</sup> tygodniem ciąży i eksponowanych wewnątrzmacicznie na kortykosteroidy (np. czy podano kortykosteroidy wszystkim dzieciom, które mogły je otrzymać?).
- Odsetek wszystkich dzieci urodzonych przed 36<sup>+0</sup> tygodniem ciąży eksponowanych wewnątrzmacicznie na więcej niż jeden kurs kortykosteroidów.
- Odsetek dzieci urodzonych po 36<sup>+0</sup> tygodniu ciąży eksponowanych wewnątrzmacicznie na steroidy w którymkolwiek tygodniu ciąży z powodu zagrożenia porodem przedwczesnym, który się nie dokonał (fałszywie dodatni poród przedwczesny).
- Odsetek dzieci eksponowanych wewnątrzmacicznie na kortykosteroidy i urodzonych planowym cięciem cesarskim przed 39<sup>+0</sup> tygodniem ciąży.
- Odsetek dzieci z zahamowaniem wzrastania wewnątrzmacicznego wymagających przedwczesnego urodzenia, eksponowanych prenatalnie na kortykosteroidy.
- Odsetek urodzonych dzieci, które były wewnątrzmacicznie, eksponowane na 24-godzinne działanie steroidów w sytuacji ryzyka porodu przedwczesnego.
- Leczenie hipoglikemizujące u ciężarnych chorych na cukrzycę, które otrzymały kortykosteroidoterapię prenatalną.

© 2010 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tłumaczenie i publikowanie artykułu Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality, Green-top Guideline No. 7 przez Medical Tribune Polska za zgodą RCOG. Jakiegokolwiek kopiowanie w którymkolwiek języku w części lub w całości bez uprzedniego pisemnego zezwolenia wydawcy całkowicie zabronione.

## PIŚMIENNICTWO

1. Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3): CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub2.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 402: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2008;111:805–7.
3. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Intensive care for extreme prematurity – moving beyond gestational age. *N Engl J Med* 2008;358:1672–81.
4. Hayes EJ, Paul DA, Stahl GE, Seibel-Seamon J, Dysart K, Leiby BE, et al. Effect of antenatal corticosteroids on survival for neonates born at 23 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2008;111:921–6.
5. Costeloe K; EPICure Study Group. EPICure: facts and figures: why preterm labour should be treated. *BJOG* 2006;113 Suppl 3: 10–2.
6. Gates S, Brocklehurst P. Decline in effectiveness of antenatal corticosteroids with time to birth: real or artefact? *BMJ* 2007;335:77–9.
7. Newnham JP. Is prenatal glucocorticoid administration another origin of adult disease? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28:957–61.
8. Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen OM, Cliver SP, Goepfert AR, Hauth JC. The Alabama preterm birth study: corticosteroids and neonatal outcomes in 23- to 32-week newborns with various markers of intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1020–4.
9. Smrcsek JM, Schwartau N, Kohl M, Berg C, Geipel A, Krapp M, et al. Antenatal corticosteroid therapy in premature infants. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271:26–32.
10. Smolders-de Haas H, Neuvil J, Schmand B, Treffers PE, Koppe JG, Hoeks J. Physical development and medical history of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome: a 10- to 12-year follow-up. *Pediatrics* 1990;86:65–70.
11. Dessens AB, Haas HS, Koppe JG. Twenty-year follow-up of antenatal corticosteroid treatment. *Pediatrics* 2000;105:E77.
12. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;357:1190–8.
13. Dalziel SR, Walker NK, Parag V, Mantell C, Rea HH, Rodgers A, et al. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:1856–62.
14. Dalziel SR, Lim VK, Lambert A, McCarthy D, Parag V, Rodgers A, et al. Antenatal exposure to betamethasone: psychological functioning and health related quality of life 31 years after inclusion in randomised controlled trial. *BMJ* 2005;331:665.
15. Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1417–24.
16. Wu YW. Systematic review of chorioamnionitis and cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:25–9.
17. 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.
18. Murphy DJ, Caukwell S, Joels LA, Wardle P. Cohort study of the neonatal outcome of twin pregnancies that were treated with prophylactic or rescue antenatal corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:483–8.
19. Carlson KS, Smith BT, Post M. Insulin acts on the fibroblast to inhibit glucocorticoid stimulation of lung maturation. *J Appl Physiol* 1984;57:1577–9.
20. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Clinical Guideline 63: Diabetes in pregnancy. Management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. London: NICE; 2008.
21. Tita AT, Landon MB, Spong CY, Lai Y, Leveno KJ, Varner MW, et al.; Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med* 2009;360:111–20.
22. Yee W, Amin H, Wood S. Elective cesarean delivery, neonatal intensive care unit admission, and neonatal respiratory distress. *Obstet Gynecol* 2008;111:823–8.
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;336:85–7.
24. Morrison JJ, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section. *Br J Obstet Gynecol* 1995;102:101–6.
25. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I; Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section (ASTECS) Research Team. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ* 2005;331:662.
26. Miller SL, Chai M, Loose J, Castillo-Meléndez M, Walker DW, Jenkin G, et al. The effects of maternal betamethasone administration on the intrauterine growth-restricted fetus. *Endocrinology* 2007;148:1288–95.
27. Simchen MJ, Alkazaleh F, Adamson SL, Windrim R, Telford J, Beyene J, et al. The fetal cardiovascular response to antenatal steroids in severe early-onset intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:296–304.
28. Schaap AH, Wolf H, Bruinse HW, Smolders-De Haas H, Van Ertbruggen I, Treffers PE. Effects of antenatal corticosteroid administration on mortality and long-term morbidity in early preterm, growth-restricted infants. *Obstet Gynecol* 2001;97:954–60.
29. Magee LA, Dawes GS, Moulden M, Redman CW. A randomised controlled comparison of betamethasone with dexamethasone: effects on the antenatal fetal heart rate. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1233–8.
30. Mushkat Y, Ascher-Landsberg J, Keidar R, Carmon E, Pauzner D, David MP. The effects of betamethasone versus dexamethasone on fetal biophysical parameters. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97:50–2.
31. Baud O, Foix-L'Hélias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999;341:1190–6.
32. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:568–69.
33. 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): CD006764. DOI: 10.1002/14651858.CD006764.pub2.
34. Egerman RS, Mercer BM, Doss JL, Sibai BM. A randomized, controlled trial of oral and intramuscular dexamethasone in the prevention of neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1120–3.
35. Jobe AH, Wada N, Berry LM, Ikegami M, Ervin MG. Single and repetitive maternal glucocorticoid exposures reduce fetal growth in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:880–5.
36. Walfisch A, Hallak M, Mazor M. Multiple courses of antenatal steroids: risks and benefits. *Obstet Gynecol* 2001;98:491–7.
37. Kay HH, Bird IM, Coe CL, Dudley DJ. Antenatal steroid treatment and adverse fetal effects: what is the evidence? *J Soc Gynecol Investig* 2000;7:69–78.
38. Goldenberg RL, Wright LL. Repeated courses of antenatal corticosteroids. *Obstet Gynecol* 2001;97:316–7.
39. Vermillion ST, Soper DE, Newman RB. Neonatal sepsis and death after multiple courses of antenatal betamethasone therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:810–4.
40. Aghajafari F, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Amankwa K, Hannah M. Repeated doses of antenatal corticosteroids in animals: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:843–9.
41. Aghajafari F, Murphy K, Willan A, Ohlsson A, Amankwa K, Matthews S, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1073–80.
42. 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. DOI:10.1002/14651858.CD003935.pub2.
43. TEAMS Trial of early and multiple steroids.
44. 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: 2143–51.

45. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses – National Institutes of Health Consensus Development Conferen-

ce Statement, August 17–18, 2000. *Obstet Gynecol* 2001; 98:144–50.

46. 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.

47. Peltoniemi OM, Kari M, Tammela O, Lehtonen L, Marttila R, Halmesmaki E, et al.; The Repeat Antenatal Betamethasone Study Group. Randomized trial of a single repeat dose of prenatal betamethasone treatment in imminent preterm birth. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62: 368–70.

## Dodatek

Wytyczne kliniczne są „systematycznie opracowanymi stanowiskami, które ułatwiają klinicytom i pacjentom podejmowanie decyzji dotyczących właściwego leczenia określonych stanów”. Wszystkie wytyczne są opracowywane systematycznie z wykorzystaniem standaryzowanej metodologii. Szczegóły tego procesu przedstawiono w dokumencie Clinical Governance Advice No. 1: Development of RCOG Green-top Guidelines (dostępnym na stronie internetowej RCOG pod adresem: [www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/development-rcog-green-top-guidelines-policies-and-processes](http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/development-rcog-green-top-guidelines-policies-and-processes)). Tych wytycznych nie opracowano z zamiarem dyktowania jedyne go sposobu postępowania lub leczenia. Muszą one być oceniane w odniesieniu do potrzeb poszczególnych pacjentek, zasobów i ograniczeń swoistych dla danego ośrodka, a także charakterystyki lokalnych populacji. Można mieć nadzieję, że ten proces lokalnych adaptacji ułatwi wykorzystywanie tych wytycznych w rutynowej praktyce. Należy zwrócić uwagę na obszary wymagające głębszej analizy klinicznej, w których mogą się okazać potrzebne dalsze badania prowadzone w odpowiednich ośrodkach opieki zdrowotnej.

Dowody wykorzystane w niniejszych wytycznych zostały usystematyzowane za pomocą schematu przedstawionego poniżej, a zalecenia sformułowano podobnie, posługując się standaryzowanym schematem stopni zaleceń. W sytuacji przystosowania ich do lokalnej praktyki RCOG odstępują od ich autoryzacji.

Klasyfikacja poziomu dowodów	Stopnie zaleceń			
[1++]	Wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych lub randomizowane kontrolowane próby kliniczne, w których ryzyko błędu było bardzo małe	[A]	Co najmniej jedna metaanaliza, przeglądy systematyczne lub randomizowana, kontrolowana próba kliniczna, sklasyfikowane jako źródło dowodów kategorii 1++ i odnoszące się bezpośrednio do docelowej populacji; albo Systematyczny przegląd randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych lub ogół dowodów pochodzących głównie z badań sklasyfikowanych jako źródło dowodów kategorii 1+, odnoszące się bezpośrednio do docelowej populacji i dowodzące ogólnej zgodności wyników	
[1+]	Właściwie przeprowadzone metaanalizy, systematyczne przeglądy randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych lub randomizowane kontrolowane próby kliniczne, w których ryzyko błędu było małe	[B]	Ogół dowodów pochodzących również z badań sklasyfikowanych jako źródło dowodów kategorii 2++, odnoszący się bezpośrednio do docelowej populacji i dowodzący ogólnej zgodności wyników	
[1–]	Metaanalizy, systematyczne przeglądy randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych lub randomizowane kontrolowane próby kliniczne, w których ryzyko błędu było duże	[C]	Ogół dowodów pochodzących również z badań sklasyfikowanych jako źródło dowodów kategorii 2+, odnoszący się bezpośrednio do docelowej populacji i dowodzący ogólnej zgodności wyników; albo Ekstrapolacja dowodów z badań sklasyfikowanych jako źródło dowodów kategorii 1++ lub 1+	
[2++]	Wysokiej jakości systematyczne przeglądy badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, bądź wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne, lub kohortowe z bardzo małym ryzykiem wpływu czynników zakłócających, błędów lub przypadkowości wyników oraz dużym prawdopodobieństwem, że dana zależność ma charakter przyczynowy	[D]	Dowody kategorii 3 lub 4; albo Ekstrapolacja dowodów z badań sklasyfikowanych jako źródło dowodów kategorii 2++	
[2+]	Właściwie przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z małym ryzykiem wpływu czynników zakłócających, błędów lub przypadkowości wyników oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem, że dana zależność ma charakter przyczynowy			
[2–]	Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z dużym ryzykiem wpływu czynników zakłócających, błędów lub przypadkowości wyników oraz istotnym ryzykiem, iż dana zależność nie ma charakteru przyczynowego			
[3]	Badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków			
[4]	Opinia ekspertów			
		<b>Zasady dobrej praktyki</b>	[✓]	Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym grupy opracowującej wytyczne

**Uwaga.** Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) opracowuje wytyczne jako pomoc edukacyjną dla celów dobrej praktyki klinicznej. W wytycznych przedstawione są znane metody i techniki stosowane w postępowaniu klinicznym zgodnie z opublikowanymi danymi mające pomagać położnikom, ginekologom oraz innym specjalistom w podejmowaniu decyzji. Ostatecznego rozstrzygnięcia o wdrożeniu konkretnej procedury medycznej lub planu leczenia dokonuje lekarz lub osoba sprawująca opiekę medyczną, opierając się na danych klinicznych konkretnego pacjenta oraz dostępnych możliwościach diagnostycznych i terapeutycznych. Oznacza to, że wytyczne RCOG, w przeciwieństwie do rekomendacji i protokołów opracowanych przez ośrodki, nie są pomyślane jako dokument, w którym zaleca się jedyny sposób postępowania. Odstępstwo od lokalnych normatywnych protokołów lub wytycznych powinno być szczegółowo odnotowane w dokumentacji pacjenta w chwili podejmowania takiej decyzji