

Lek. Ewa Tondys-Kohmann

**Ocena ryzyka zaburzeń oddychania u noworodków urodzonych
przedwcześnie w zależności od zastosowania
sterydoterapii prenatalnej**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. Ewa Romejko-Wolniewicz

Promotor pomocniczy: dr n. med. Julia Zaręba-Szczudlik

II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii

Warszawski Uniwersytet Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2020

STRESZCZENIE

Ocena ryzyka zaburzeń oddychania u noworodków urodzonych przedwcześnie w zależności od zastosowania sterydoterapii prenatalnej

Wstęp. Zagrożający poród przedwczesny to jedna z częstszych patologii wikłających ciążę na całym świecie. W 2018 roku w Polsce 28 415 dzieci urodziło się przedwcześnie. Powikłania wcześniactwa (w tym zaburzenia oddychania) stanowią przyczynę wielu chorób okresu dziecięcego oraz główną przyczynę umieralności dzieci poniżej 5 roku życia. Jednym z głównych działań, jakie może podjąć zespół lekarski w obliczu zagrożenia porodem przedwczesnym, by zapobiec powyższym konsekwencjom, jest zastosowanie sterydoterapii prenatalnej. Leczenie to ma jednak pewne ograniczenia – optimum skuteczności terapia osiąga pomiędzy 48 godzinami a 7 dniami od pierwszej dawki. Szanse na dokonanie się porodu w tym czasie są trudne do przewidzenia. Wielokrotne powtarzanie dawek obarczone jest ryzykiem odległych powikłań, zaś jednorazowe powtórzenie nie zwiększa prawdopodobieństwa podania leku w pożądanym czasie. Z tego powodu części noworodków urodzonych przedwcześnie nie udaje się w pełni skorzystać z ochronnego wpływu sterydoterapii prenatalnej. Inspiracją dla powstania niniejszej pracy była chęć zbadania czynników umożliwiających poprawę tej sytuacji.

Cele pracy:

1. Analiza wpływu realizacji sterydoterapii w zagrożeniu porodem przedwczesnym na częstość występowania średnich i ciężkich zaburzeń oddychania u noworodków urodzonych przedwcześnie.
2. Analiza czynników wpływających na skuteczność sterydoterapii prenatalnej w profilaktyce średnich i ciężkich zaburzeń oddychania u noworodków urodzonych przedwcześnie.
3. Analiza realizacji sterydoterapii w zależności od sytuacji klinicznej i dynamiki postępu porodu przedwczesnego.

Material i metody. Badanie miało charakter prospektywny oparty na kohorcie historycznej. Analizą objęto 524 pacjentki hospitalizowane w II Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pomiędzy 18 listopada 2010 roku a 30 grudnia 2013 roku.

Kryteria włączenia: ciąża pojedyncza zagrożona porodem przedwczesnym, który dokonał się przed ukończeniem 36 tc.

Kryteria wykluczenia: wada płodu wpływająca znacząco na jego przeżycie (n=18), ciąża obumarła (n=7) oraz choroba nowotworowa u ciężarnej, stanowiąca przyczynę przedwczesnego zakończenia ciąży ze wskazań matczyńskich (n=3).

Wyloniono 6 grup w zależności od sposobu realizacji sterydoterapii:

1. Grupa Optymalna – pełna, 24-miligramowa dawka, poród 48 godzin – 7 dni od rozpoczęcia leczenia;
2. Grupa Suboptymalna – pełna dawka, poród przed upływem 48 godzin od pierwszej iniekcji;
3. Grupa Przedwczesna – pełna dawka, poród po 7 lub więcej dniach od pierwszej iniekcji;
4. Grupa Niekompletna – niepełna dawka sterydoterapii, poród przed ukończeniem leczenia;

5. Grupa Szybka – pacjentki nie otrzymały leczenia ze względu na szybkie dokonanie się porodu.
6. Grupa Nieleczona – pacjentki, które nie zostały zakwalifikowane do leczenia, a poród dokonał się przed 36 tc.

Stosowane preparaty: Celestone (betametazon), 2 x 12 mg co 24 godziny, n=49

Dexaven (dexametazon), 4 x 6 mg co 12 godzin, n=375

Oba preparaty podawano domięśniowo.

Punkt końcowy: zaburzenia oddychania średniego lub dużego stopnia u noworodków urodzonych przedwcześnie (konieczne wspomaganie oddychania nCPAP i/lub mechaniczna wentylacja).

Wyniki. Zaburzenia oddychania rozpoznano u 325 noworodków. Zaburzenia adaptacyjne stanowiły 23,2%, niewydolność oddechowa - 27,5% a 31,0% noworodków wymagało intubacji. Liczebność grup badanych: gr. Optymalna n=121 (23,1%), Suboptymalna n=50 (9,5%), Przedwczesna n=131 (25,0%), Niekompletna n=122 (23,3%), Szybka n=63 (12,0%). Z uwagi na znaczne podobieństwo grup Optymalnej i Suboptymalnej, w dalszych kalkulacjach analizowano je wspólnie (grupa Optymalna+). Natomiast ze względu na odrębność pacjentek ujętych w grupie Nieleczonej, wyłączono je z dalszych obliczeń. Prześledzono rozkład prawdopodobieństwa zaburzeń oddychania w grupach wiekowych noworodków w zależności od sposobu realizacji sterydoterapii. Wśród dzieci urodzonych w 24-25 tc zaburzenia oddychania rozpoznawano w 98-99% przypadków, w 25-28 tc ryzyko sięgało ponad 80%. Również do tego wieku ciążowego różnice pomiędzy grupami realizacji sterydoterapii nie były widoczne. Po 28 tc ryzyko zaburzeń oddychania zaczynało maleć w sposób niemal liniowy, a różnice w sposobie leczenia znajdowały swoje odzwierciedlenie. Powyżej 34 tc ryzyko zaburzeń oddychania było niższe niż 20%, zaś różnice pomiędzy poszczególnymi sposobami realizacji leczenia zaczynały się ponownie zacierać.

Różnice istotne statystycznie stwierdzono pomiędzy grupami Optymalną i Szybką ($p=0,044$), na korzyść Optymalnej, zaś bliskie tego poziomu – pomiędzy grupą Przedwczesną i Niekompletną ($p=0,07$) oraz Przedwczesną i Szybką ($p=0,068$), na korzyść grupy Przedwczesnej.

Wśród noworodków urodzonych drogami natury zależność ryzyka zaburzeń oddychania od wieku ciążowego rysowała się w sposób podobny do obliczenia ogólnego, a wartości nie przekraczały granic obserwowanych dla grupy Optymalnej. Różnice pomiędzy grupami o różnym sposobie realizacji sterydoterapii nie osiągnęły istotności statystycznej.

Wśród wcześniaków urodzonych cięciem cesarskim aż do 26 tc ryzyko zaburzeń oddychania przekraczało 90%, następnie malało. W grupie Optymalnej wartości ryzyka zaburzeń oddychania były zbliżone do tych, obserwowanych w analizie ogólnej. W pozostałych grupach ryzyko było wyższe, a różnice dla odpowiadających sobie tygodni ciąży sięgały 25%. Największe ryzyko zaburzeń oddychania odnotowano w Grupie Szybkiej, nieco niższe – w Niekompletniej i Przedwczesnej. Najmniejsze prawdopodobieństwo zaburzeń oddychania miały wcześniaki, których matki otrzymały sterydoterapię poniżej tygodnia od cesarskiego cięcia.

Czynnikami, które zwiększały szanse na optymalne podanie sterydoterapii okazały się: wiek matki (o 4% na każdy dodatkowy rok) i długość szyjki macicy (o połowę na każdy dodatkowy cm). Natomiast obecność czynności skurczowej macicy, bardziej zaawansowany wiek ciążowy oraz duża masa urodzeniowa te szanse zmniejszały o odpowiednio: 31 %, 12% i 7%.

Czynnikami zwiększającymi w sposób istotny statystycznie ryzyko niepodania leczenia były: palenie papierosów (niemal 2,5-krotnie), poród siłami natury (2-krotnie vs cc), wiek ciążowy (niemal 40% na każdy dodatkowy tc), szerokość kanału szyjki macicy (27% na każdy kolejny cm), masa urodzeniowa (15% na każde dodatkowe 100 g) oraz przyrost masy ciała w ciąży (8% na każdy kolejny kg). Zaawansowany wiek matek oraz znaczna długość szyjki macicy to ryzyko zmniejszały, odpowiednio o 6 i 58%.

Wnioski:

1. Wśród noworodków urodzonych przedwcześnie drogami natury nie obserwowano redukcji ryzyka zaburzeń oddychania w wyniku podania sterydoterapii prenatalnej (niezależnie od sposobu jej realizacji), a jedynie jego zmniejszanie wraz z wiekiem ciążowym.
2. U noworodków urodzonych przedwcześnie drogą cięcia cesarskiego ryzyko zaburzeń oddychania również malało wraz z wiekiem ciążowym, lecz podanie sterydoterapii redukowało je do poziomu, jaki obserwowano u dzieci urodzonych drogami natury. Korzyści te były tym większe, im trafniej udało się podać lek w optymalnym czasie.
3. Z uwagi na zaobserwowaną w badaniu zależność redukcji ryzyka zaburzeń oddychania u noworodków urodzonych cięciem cesarskim od zastosowania sterydoterapii przed porodem przedwczesnym oraz gradację tej zależności według celności podania leczenia w pożądanym czasie, wnioskuje się, iż kwestię skuteczności sterydoterapii prenatalnej można sprowadzić do trafnego przewidzenia drogi porodu oraz wyznaczenia odpowiedniego momentu do wdrożenia leczenia.
4. Zidentyfikowano czynniki pomocne w wyborze odpowiedniego momentu do wdrożenia sterydoterapii prenatalnej.
 - a. Do czynników, które zwiększały szanse na optymalne podanie sterydoterapii zaliczono: zaawansowany wiek matki i znaczną długość szyjki macicy przy rozpoczęciu hospitalizacji. Natomiast wystąpienie czynności skurczowej macicy, bardziej zaawansowany wiek ciążowy i duża masa urodzeniowa te szanse zmniejszały.
 - b. Do czynników, które zwiększały ryzyko niepodania sterydoterapii zaliczono: poród drogami natury, późniejszy wiek ciążowy, dużą masę urodzeniową, duży przyrost masy ciała w ciąży, palenie papierosów i dużą szerokość kanału szyjki macicy. Natomiast zaawansowany wiek matek oraz znaczna długość szyjki macicy to ryzyko zmniejszały.

2604836
Ewa Tondys-Kohmann
lekarz

7060343
Dr hab. n. med.
Ewa Romejko - Wolniewicz
Specjalista Ginekolog - Położnik
Endokrynolog