



Аntenатальное применение кортикостероидов с целью профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденных (Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome)

Данная рекомендация является третьим выпуском. Первый выпуск датируется апрелем 1996, второй декабрем 1999.

1. Цели рекомендации

Частота преждевременных родов составляет от 6–15% всех родов. В последнее время частота преждевременных родов возросла.¹ У детей, рожденных преждевременно, наблюдается высокая частота заболеваемости и смертности. Частота РДС у детей, рожденных до 32 недель составляет 40–50%.² Имеются доказательства с 1972 года, что применение кортикостероидов в антенатальном периоде до преждевременных родов снижает частоту РДС.³

Целью данной рекомендации является предоставление современной информации об соответствующем использовании кортикостероидного лечения в антенатальном периоде с целью снижения неонатальной заболеваемости и смертности. Методическая рекомендация также рассматривает другие терапевтические вмешательства, которые различным образом воздействуют на эффект кортикостероидов, например применение токолитических средств и Гиротропин рилизинг гормона.

В методической рекомендации не рассматриваются вмешательства, направленные на прогнозирование преждевременных родов (измерение длины шейки матки при помощи УЗИ, измерение цервикального фибронектина или бактериальный скрининг матери). Также в методической рекомендации не описываются другие методы снижения неонатальной заболеваемости и смертности (например, применение антибиотиков при преждевременном излитии околоплодных вод).

2. Идентификация и оценка доказательств

Поиск соответствующих РКИ, систематических обзоров и мета-анализов проводился в Кохрановской Базе Данных Систематических обзоров и в Кохрановском Регистре Контролируемых Исследований Выпуск 4, 2002. Поиск исследований, опубликованных после последнего пересмотра рекомендации (декабрь 1999) также проводился в электронных базах данных Medline(1996–2002) и Embase (1996–2002). Поиск проводился при использовании MeSH методологии при использовании ключевых слов «стероиды», «преждевременные роды», «разрыв околоплодных оболочек», «незрелый плод».

Также поиск национальных или интернациональных методических рекомендации проводился в базах данных интернета, Национальной Электронной Библиотеке Здравоохранения, Интернет-методических рекомендациях.

Все определения типов доказательств, использованные в данной рекомендации исходят из US Agency for Health Care Research and Quality (Американское агентства по политике здравоохранения и проведения исследований). По возможности, рекомендации основаны и точно связаны на доказательствах, поддерживающих их. При неимении доказательств рекомендации отмечены знаком «√» и указывают на наилучшую имеющуюся практику.

3. Эффективность лечения кортикостероидами в антенатальном периоде

Лечение кортикостероидами в антенатальном периоде должно предлагаться всем женщинам с угрозой преждевременных родов, так как при этом наблюдается значительное снижение частоты РДС, неонатальной смертности и кровоизлияния в желудочки головного мозга.

A

Кохрановский мета-анализ 18 РКИ показал, что лечение кортикостероидами в антенатальном периоде снижает частоту РДС, неонатальной смертности и кровоизлияния в желудочки головного мозга.⁴ Эффективность лечения новорожденных сурфактантом улучшается при антенатальном применении кортикостероидов.^{5,6} Эффективность наблюдается во всех категориях детей, рожденных преждевременно, независимо от расы и пола.

Обзор⁷ и серии случаев⁸ подвергли сомнению ценность стероидной терапии в случаях преждевременных родов с преждевременным излитием околоплодных вод, особенно при весе плода менее 1000г. Несмотря на это, мета-анализ Crowley показал явную пользу при лечении кортикостероидами в таких случаях с целью снижения частоты РДС.⁹ Последующие исследования, включая мета-анализ РКИ показали, что один курс проведенной кортикостероидной терапии дает значительную пользу и при этом не наблюдается значительных побочных эффектов таких как неонатальный сепсис.¹⁰⁻¹⁴

Уровень
доказатель-
ности
Ia

Кохрановский обзор Crowley выявил статистически значимое снижение РДС у преждевременно рожденных (до 34 недель) новорожденных (OR 0.36, 95% CI 0.27–0.48). Снижение частоты РДС у новорожденных, рожденных после 34 недель, не достигло статистической значимости, несмотря на это, отмечалась тенденция к улучшению. (OR 0.65, 95% CI 0.33–1.29). Такие же данные выявились при преждевременных родах на сроке менее 28 недель, хотя общее число таких случаев было небольшим (OR 0.64, 95% CI 0.16–2.50). Анализ показывает, что после 34 недель беременности, надо проводить лечение 94 женщинам для профилактики одного случая РДС, а до 31 недели беременности для профилактики одного случая РДС надо провести лечение 5 женщинам.¹⁵

В наличии должны иметься протоколы применения кортикостероидов в антенатальном периоде, так как при применении данной терапии снижаются затраты по проведению реанимации новорожденных.

B

При применении кортикостероидной терапии снижаются затраты и продолжительность реанимации новорожденных. Положительный экономический эффект также вызван потенциальным увеличением выживаемости новорожденных с очень низкой массой тела и использованием сурфактанта. Simpson подсчитал, что увеличение их применения с 15% до 60% у

Уровень
доказатель-
ности
III

новорожденных с весом до 2000 грамм, рожденных в США сохранило бы US\$157 млн. (что является эквивалентом 94.2 в соответствии с курсом октября 2003).¹⁶ Хотя Mugford *et al.*¹⁷ предсказал более скромную экономию ресурсов для Национальной системы здравоохранения Великобритании, финансовые суммы для лечения новорожденных с низким весом остаются значительными.^{18,19}

Уровень
доказатель-
ности
III

С начала проведения кортикостероидной терапии до родов должно пройти минимум 24 часа но не более 7 суток.



При начале родовой деятельности в данных временных промежутках эффект лечения является оптимальным.⁴ Хотя существует тенденция улучшения состояния детей при лечении не совпадающем с оптимальным временным интервалом.

Уровень
доказатель-
ности
Ia

Рекомендовано применение кортикостероидов при многоплодной беременности, хотя исследования не выявили значительного снижения частоты РДС.



Существует противоречивые доказательства, полученные из ретроспективных исследований по применению антенатальных кортикостероидов во время многоплодной беременности. В некоторых исследованиях не выявилось снижение риска смертности и серьезной заболеваемости между группами (сравнение лечения кортикостероидами при одно- и многоплодной беременности).²⁰ В других исследованиях не выявился положительный эффект проведения кортикостероидной терапии на частоту РДС при многоплодной беременности. Мета анализ РКИ выявил тенденцию снижения частоты РДС при применении кортикостероидов, хотя данные не достигли статистической значимости. (OR 0.72, 95% CI 0.35–1.68).⁴ Возможно, это вызвано маленьким объемом исследования, либо применением субтерапевтических доз препаратов, либо увеличением объема циркулирующей плазмы, либо изменением фармакокинетики кортикостероидов при многоплодной беременности.²¹ В подтверждение последнего, ретроспективные исследования показали, что эффект кортикостероидов снижается при многоплодной беременности.²² В ближайшее время не ожидается проведение плацебо контролируемых исследований с целью выявления статистически значимого положительного эффекта лечения на перинатальную заболеваемость, так как для этого требуется очень большое количество многоплодных беременностей с угрозой преждевременных родов.

Недостаточно доказательств для поддержки проведения профилактической кортикостероидной терапии при многоплодной беременности. Ретроспективное когортное исследование 1038 близнецов рожденных в периоде между 1990 и 1996 выявило, что профилактическое применение кортикостероидов раз в каждые 2 недели на сроке беременности от 24-х до 32 недель не связано со значительным снижением частоты РДС (OR 0.7, 95% CI 0.2–2.0).²³ Наблюдалось снижение среднего веса у детей, рожденных в срок на 129г (95% CI –218 to –33, $P = 0.008$).

Не рекомендовано применение токолиза при угрозе преждевременных родов, так как нет доказательств улучшения исхода при этом. Хотя кратковременный токолиз может применяться для пролонгирования беременности на несколько дней для достижения терапевтического эффекта кортикостероидов либо для транспорта беременной в другое лечебное учреждение.



Ритодрин не является лучшим препаратом выбора с целью токолиза. Предпочтительнее использование Атосибана и Нифедипина, так как при их применении реже выявляются побочные эффекты. В Объединенном Королевстве Атосибан является лицензированным препаратом. Применение Нифедипина с данной целью не лицензировано.



В RCOG Клинической Рекомендации No.1(B) обсуждается применение токолитиков для женщин в преждевременных родах.²⁴ Рекомендация по использованию класса токолитиков здесь представлена.

Уровень
доказатель-
ности
Ia

4. Безопасность

Женщине необходимо объяснить, что один курс кортикостероидной терапии не связан с какими либо серьезными побочными эффектами для матери и ребенка.



При проведении долгосрочного последующего наблюдения (в течении 20 лет) за детьми, рожденными после проведения кортикостероидного лечения не выявилось нарушения нервной и когнитивных систем.^{25–29}

Уровень
доказатель-
ности
Ib

При применении кортикостероидов не увеличивается риск развития инфекции у матери и новорожденного, независимо от времени прошедшего после разрыва оболочек при начале лечения.

Применение кортикостероидного лечения рекомендовано при диабете у матери, хотя исследования не подтвердили значительного положительного эффекта на частоту РДС. При начале лечения необходим мультидисциплинарный подход для диабетического контроля.



Диабет матери является известным риск-фактором развития РДС у новорожденных.³⁰ Необходим строгий гликемический контроль до зачатия и во время беременности с целью снижения частоты развития неонатального РДС.^{31,32}

При проведении РКИ лечения кортикостероидами женщины с инсулин-зависимым и гестационным диабетом не были включены в исследование. Поэтому не существует данных о том, что данное лечение является безопасным и эффективным при диабете. Известно, что гипергликемия матери отрицательно влияет на созревание легких плода, а гипергликемия, вызываемая применением кортикостероидов может еще более усугубить состояние.³³ Некоторые методические рекомендации (Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)) рекомендуют применение данного лечения у женщин больных диабетом с угрозой преждевременных родов соответственно местным протоколам.³⁴ В рекомендации также отмечается важность мультидисциплинарного подхода с целью диабетического контроля.

5. Показания для антенатальной кортикостероидной терапии

Антенатальная кортикостероидная терапия должна быть начата на сроке беременности 24–34 недели при наличии следующих показаний:



- Угрожающие преждевременные роды
- Дородовое кровотечение
- Преждевременный разрыв плодных оболочек
- Любое состояние, при котором необходимо элективное преждевременное родоразрешение.

Между 35 и 36 неделями беременности акушеры могут рассмотреть применение кортикостероидов при вышеперечисленных состояниях, в этом случае число пациентов, требующих лечения значительно возрастет.

При прогрессировании беременности, количество женщин, которым надо провести лечение кортикостероидами для профилактики одного случая РДС возрастает,¹⁵ так как снижается потенциальная польза и возрастает частота потенциальных осложнений.

Уровень
доказатель-
ности
Ia

Для раннего распознавания данных состояния и проведения полноценного лечения необходим мультидисциплинарный подход и предоставление полноценной информации беременным женщинам.

6. Противопоказания и меры предосторожности

Лечение кортикостероидами противопоказано при системной инфекции у женщины (включая туберкулез). Необходима осторожность при подозрении на хориоамнионит.



Британский Национальный справочник лекарств советует, что кортикостероиды не должны использоваться при системных инфекциях.³⁵ Мета-анализ подтвердил, что клинический хориоамнионит связан с увеличением частоты развития перивентрикулярной лейкомаляции и церебрального паралича.³⁶ Необходима осторожность при применении кортикостероидов при клиническом хориоамнионите, так как кортикостероиды могут потенциально усугубить хориоамнионит, а пролонгирование беременности с целью применения кортикостероидов может ухудшить состояние плода.

7. Доза и метод введения

Бетаметазон является препаратом выбора для ускорения созревания легких. Рекомендовано внутримышечное введение 2-х доз 12 мг бетаметазона с интервалом в 24 часа.



Данная дозировка и метод введения (также 4 дозы дексаметазона по 6мг внутримышечно с интервалом в 12 часов) изучались наиболее подробно. Так как ни один из кортикостероидов не лицензирован при данных показаниях в Объединенном Королевстве, ответственность при применении несет лечащий врач.

В мета-анализе Кроули выявилось, что бетаметазон и дексаметазон являются одинаково эффективными с целью профилактики РДС.⁹ Хотя большое наблюдательное исследование доказало, что применение бетаметазона (а не дексаметазона) в антенатальном периоде связано со снижением риска цистической перивентрикулярной лейкомаляции у незрелых новорожденных, рожденных на 24–31 неделе беременности.³⁷ ККАГ рекомендует применение бетаметазона с целью ускорения созревания легких.³⁸

Изучение фармакокинетики стероидов показало, что 12 мг бетаметазона воздействует на глюкокортикоидные рецепторы в пять раз эффективнее более по сравнению с кортизолом оккупируя более чем 75% рецепторов, что связано с ускорением созревания легких плода.³⁹ Период полураспада препарата в плазме плода составляет 12 часов. Доказано, что более высокий и чаще вводимые дозы не улучшают исход и связаны с увеличением риска побочных эффектов.⁶

При сравнении перорального и внутримышечного применения дексаметазона, не выявилось разницы в частоте развития РДС, но частота неонатального сепсиса и кровоизлияния в желудочки головного мозга была намного выше у женщин, получающих дексаметазон перорально.⁴⁰ Исходя из этих данных, не рекомендовано пероральное применение кортикостероидов в рутинном порядке.

Уровень
доказатель-
ности
III

8. Повторные дозы

При необходимости проведения повторной кортикостероидной терапии необходимо совещание с более опытным специалистом, так как не существует доказательств, что при повторном лечении улучшается исход.



Желательно включать пациентов, которым требуется повторное лечение кортикостероидами в РКИ.



Уровень
доказатель-
ности
III

Опросы, проведенные в Объединенном Королевстве в 1997г показали, что 98% врачей назначали повторное лечение кортикостероидами.⁴¹ Из-за неимения доказательств о безопасности и эффективности данного вида лечения, рутинное применение повторных доз кортикостероидов не рекомендовано. Оно может применяться в рамках РКИ.⁴² Исследования, проведенные на животных и наблюдательные исследования подтвердили, что повторная кортикостероидная терапия может вызвать задержку роста, задержку развития мозговых структур, проблемы развития легких, некротизирующий энтероколит, сепсис у матери и ребенка, недостаточность надпочечников и инфаркт плаценты.^{43–47} Систематический обзор 19 РКИ показал, что при применении повторных доз улучшается созревание легких но ухудшается развитие плода и развитие мозга.⁴⁸

В одном РКИ, сравнивавшем однократное введение кортикостероидов с еженедельным введением (502 женщины, 24–32 недели беременности) было выявлено, что при повторном введении кортикостероидов не снижается неонатальная заболеваемость.⁴⁹ Данное исследование было приостановлено и поэтому данные не достигли статистической значимости. Несмотря на раннее приостановление исследования анализ подгрупп показал значительное снижение заболеваемости и частоты тяжелого РДС среди новорожденных, рожденных до 28 недель беременности. Мета-анализ 8 наблюдательных исследований показал, что при применении повторных доз кортикостероидов снижается частота РДС и открытого артериального протока, но при этом возрастает риск развития эндометрита.⁵⁰ Однако, все исследования, рассмотренные в этом мета-анализе, имели свои недостатки в плане процесса селекции и авторы пришли к заключению, что посредством рассмотрения результатов наблюдательных исследований установить настоящие эффекты повторных курсов кортикостероидов не возможно в следствии эффекта смешанных переменных.

Уровень
доказатель-
ности
IIb

9. Эффективность тиротропин рилизинг гормона

Применение тиротропин рилизинг гормона не рекомендуется в комбинации с антенатальными кортикостероидами.



Уровень
доказатель-
ности
Ia

В мета-анализе Crowther *et al.*,⁵¹ (Кохрановская база данных) (11 исследований, 4500 женщин)⁵¹ применение Тиротропин рилизинг гормона в комбинации с кортикостероидами не снижало ни риск развития РДС. (RR 1.06, 95% CI 0.97–1.16), ни необходимость проведения кислородотерапии на сроке более 28 дней (RR 1.01, 95% CI 0.85–1.19) ни случаев смерти до выписки из госпиталя (RR 1.05, 95% CI 0.86–1.27). В данном мета-анализе выявилась возросшая частота необходимости механической вентиляции (RR 1.16, 95% CI 1.03–1.29) и низких показателей Апгар на 5-ой минуте (RR 1.48, 95% CI 1.14–1.92) у детей, получающих тиротропин рилизинг гормон. На основе объединенных результатов этих экспериментов, большое исследование в Великобритании, предлагаемый размер которого был 3600 женщин было прекращено после 225 женщин были завербованы.^{52,53} Также в данной группе наблюдалась более высокая частота материнских осложнений. Исследователи заключили, что не рекомендовано применение данной практики у женщин с угрозой преждевременных родов.

10. Аудит

Стандартами для аудита являются следующие:

- пропорция женщин, рожаящих на сроке беременности 24–34 недели, получающих полный курс кортикостероидного лечения
- пропорция женщин, рожаящих на сроке беременности 24–34 недели, получивших хотя бы одну инъекцию кортикостероидов
- пропорция женщин с преждевременным излитием околоплодных вод, получивших полный курс кортикостероидного лечения.

Библиография

1. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002;360:1489–97.
2. Chiswick M. Antenatal TRH. *Lancet* 1995;345:872–3.
3. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515–25.
4. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD000065.
5. Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:508–13.
6. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995;273:413–18.
7. Imseis HM, Iams JD. Glucocorticoid use in patients with preterm premature rupture of the fetal membranes. *Semin Perinatol* 1996;20:439–50.
8. Chapman SJ, Hauth JC, Bottoms SF, Iams JD, Sibai B, Thom E, et al. Benefits of maternal corticosteroid therapy in infants weighing <1000 grams at birth after preterm rupture of the amnion. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:677–82.
9. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a metaanalysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:322–35.
10. Vermillion ST, Soper DE, Chasedunn-Roark J. Neonatal sepsis after betamethasone administration to patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:320–7.
11. Elimian A, Verma U, Canterino J, Shah J, Visintainer P, Tejani N. Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups. *Obstet Gynecol* 1999;93:174–9.
12. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:131–9.
13. Vermillion ST, Soper DE, Bland ML, Newman RB. Effectiveness of antenatal corticosteroid administration after preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:925–9.
14. Lewis DF, Brody K, Edwards MS, Brouillette RM, Burlison S, London SN. Preterm premature ruptured membranes: a randomized trial of steroids after treatment with antibiotics. *Obstet Gynecol* 1996;88:801–5.
15. Sinclair JC. Meta-analysis of randomized controlled trials of antenatal corticosteroid for the prevention of respiratory distress syndrome: discussion. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:335–44.
16. Simpson KN, Lynch SR. Cost savings from the use of antenatal steroids to prevent respiratory distress syndrome and related conditions in premature infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:316–21.
17. Mugford M, Piercy J, Chalmers I. Cost implications of different approaches to the prevention of respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1991;66:757–64.
18. Stevenson RC, McCabe CJ, Pharoah PO, Cooke RW. Cost of care for a geographically determined population of low birthweight infants to age 8–9 years. I. Children without disability. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;74:114–17.
19. Stevenson RC, Pharoah PO, Stevenson CJ, McCabe CJ, Cooke RW. Cost of care for a geographically determined population of low birthweight infants to age 8–9 years. II. Children with disability. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;74:118–21.
20. Hashimoto LN, Hornung RW, Lindsell CJ, Brewer DE, Donovan EF. Effects of antenatal glucocorticoids on outcomes of very low birth weight multifetal gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:804–10.
21. Ballabh P, Lo ES, Kumari J, Cooper TB, Zervoudakis I, Auld PA, et al. Pharmacokinetics of betamethasone in twin and singleton pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:39–45.
22. 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.
23. 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.
24. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Tocolytic Drugs for Women in Preterm Labour*. Clinical Guideline No. 1(B). London:RCOG;2002.
25. MacArthur BA, Howie RN, Dezoete JA, Elkins J. School progress and cognitive development of 6-year-old children whose mothers were treated antenatally with betamethasone. *Pediatrics* 1982;70:99–105.
26. Anonymous. Effects of antenatal dexamethasone administration in the infant: long-term follow-up. *J Pediatr* 1984;104:259–67.
27. Smolders-de HH, Neuvel 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.
28. Doyle LW, Ford GW, Rickards AL, Kelly EA, Davis NM, Callanan C, et al. Antenatal corticosteroids and outcome at 14 years of age in children with birth weight less than 1501 grams. *Pediatrics* 2000;106:2.
29. Dessens AB, Haas HS, Koppe JG. Twenty-year follow-up of antenatal corticosteroid treatment. *Pediatrics* 2000;105:77.
30. Robert MF, Neff RK, Hubbell JP, Taesch HW, Avery ME. Association between maternal diabetes and the respiratory-distress syndrome in the newborn. *N Engl J Med* 1976;294:357–60.
31. Mimouni F, Miodovnik M, Whitsett JA, Holroyde JC, Siddiqi TA, Tsang RC. Respiratory distress syndrome in infants of diabetic mothers in the 1980s: no direct adverse effect of maternal diabetes with modern management. *Obstet Gynecol* 1987;69:191–5.
32. Weintrob N, Karp M, Hod M. Short- and long-range complications in offspring of diabetic mothers. *J Diabetes Complications* 1996;10:294–301.

33. 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.
34. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Management of Diabetes: A National Clinical Guideline*. Guideline no. 55. Edinburgh: SIGN Executive; 2001.
35. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *British National Formulary* 46. London: BMA and RPS; 2003. p.348.
36. Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1417-24.
37. 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.
38. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Intrauterine Infection and Perinatal Brain Injury*. Scientific Advisory Committee Opinion Paper 3. London: RCOG; 2002.
39. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:254-62.
40. 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.
41. Brocklehurst P, Gates S, McKenzie-McHarg K, Alfirevic Z, Chamberlain G. Are we prescribing multiple courses of antenatal corticosteroids? A survey of practice in the UK. *BJOG* 1999;106:977-9.
42. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol* 2001;98:144-50.
43. Walfisch A, Hallak M, Mazor M. Multiple courses of antenatal steroids: risks and benefits. *Obstet Gynecol* 2001;98:491-7.
44. Kay HH, Bird IM, Coe CL, Dudley DJ. Antenatal steroid treatment and adverse fetal effects: what is the evidence? *J Soc Gynecol Invest* 2000;7:269-78.
45. Goldenberg RL, Wright LL. Repeated courses of antenatal corticosteroids. *Obstet Gynecol* 2001;97:316-17.
46. Newnham JP. Is prenatal glucocorticoid administration another origin of adult disease? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28:957-61.
47. Vermillion ST, Soper DE, Newman RB. Neonatal sepsis and death after multiple courses of antenatal betamethasone therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:810-14.
48. Aghajafari F, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Amankwah K, Hannah M. Repeated doses of antenatal corticosteroids in animals: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:843-9.
49. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, Lee M, MacGregor S, Parilla BV, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1581-7.
50. Aghajafari F, Murphy K, Willan A, Ohlsson A, Amankwah K, Matthews S, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1073-80.
51. Crowther CA, Alfirevic Z, Haslam RR. Prenatal thyrotropin-releasing hormone for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD000019.
52. Alfirevic Z, Boer K, Brocklehurst P, Buimer M, Elbourne D, Kok J, et al. Two trials of antenatal thyrotrophin-releasing hormone for fetal maturation: stopping before the due date. Antenatal TRH Trial and the Thyroneth Trial Groups. *BJOG* 1999;106:898-906.
53. Brocklehurst P, Elbourne D, Alfirevic Z. Role of external evidence in monitoring clinical trials: experience from a perinatal trial. *BMJ* 2000;320:995-8.

Приложение

Доказательства, используемые в данном пособии, распределены на категории согласно предлагаемой ниже стандартной схеме.

Классификация уровней доказательности	Градации рекомендации
Ia Доказательства, полученные от мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований.	A Требуется как минимум одно РКИ хорошего общего качества и содержания соответствующего теме данной рекомендации. (Уровни доказательности Ia, Ib)
Ib Доказательства, полученные от как минимум одного рандомизированного контролируемого исследования.	B Требуется доступности хорошего контролируемого клинического исследования но не РКИ по теме рекомендации (Уровни доказательности IIa, IIb, III)
IIa Доказательства, полученные от как минимум одного контролируемого исследования хорошего дизайна без рандомизации.	C Требуется доказательств из отчетов экспертных комитетов или мнения и/или клинический опыт уважаемых авторитетов. Указывает на наименее прямо применяемых клинических исследованиях хорошего качества. (Уровень доказательности IV)
IIb Доказательства, полученные от как минимум одного квази-экспериментального исследования хорошего дизайна.	Наилучшая практика
III Доказательства, полученные от не экспериментальных исследований, таких, как сравнительные исследования, корреляционные исследования и описания случаев.	✓ Рекомендованная наилучшая практика, основанная на клиническом опыте группы, разработавшей рекомендацию.
IV Доказательства, полученные от комитета экспертов или заключение исходящее от клинического опыта уважаемых авторитетов.	

Сокращения и общие комментарии

1. **Клиническая рекомендация** – Клинические методические рекомендации являются "систематически разработанными заявлениями, помогающими клиницистам и пациентам в принятии решения о проведении лечения специфических состояний". Каждое издание методических рекомендаций разработано с использованием стандартной методологии. Детали этого процесса изложены в "Руководстве по разработке рекомендаций" ККАГ. Целью этих рекомендаций не является навязывание определенной тактики диагностики или лечения. Их нужно использовать с учетом конкретных нужд пациента, ресурсов и ограничений, специфичных для каждого медицинского учреждения и обслуживаемого населения. Хотелось бы надеяться, что местные руководители помогут внедрить эти рекомендации в повседневную практику. Рекомендации привлекают внимание к спорным областям клинической практики, требующим дальнейших исследований.
2. **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.** Королевский Колледж Акушеров и Гинекологов, Комиссия, отвечающие за специализированное образование в медицине Великобритании.
3. **Градация медицинских постов в Объединенном Королевстве:**
GMC General Medical Council (Медицинский Совет) – регулирующий и лицензирующий орган для специалистов медицинских профессий в Великобритании.
Consultant – самый высокий пост в системе здравоохранения Великобритании, несущий полную ответственность за работу подчиненных ему коллег. (В данной клинической рекомендации отмечен, как акушер-гинеколог).
SpR specialist registrar – старший медицинский пост выше SHO с полной регистрацией, проходящий высшую специализацию.
SHO senior house officer – старший медицинский пост с полной регистрацией, проходящий специализированную подготовку.
GP PRHO pre-registration house officer – пост доктора, завершившего свое базовое медицинское образование, и работающего в течение первого года с условной регистрацией до получения полной регистрации.
General practitioner – семейный врач, терапевт. Всё население Великобритании имеет регистрацию у семейного врача.
4. **NHS** National Health Service – государственная система здравоохранения Великобритании.
5. **WHO** World Health Organisation – Мировая Организация Здравоохранения, занимающаяся вопросами здоровья.
6. **Confidential Enquiries into Maternal Deaths** – Данные Конфиденциальных Вопросников по Материнской Смертности.
7. Данные, приведенные зеленым шрифтом, указывают на клиническую практику, принятую в Объединенном Королевстве.