



**Respiratory compliance in preterm infants after a single rescue course of antenatal
steroids: a randomized controlled trial**

ההענות הראתית בקרב ילודים הנולדים בלידה מוקדמת, לאחר קורס נוסף של צלסטון : מחקר ארעי
ומבוקר

McEvoy C, Schilling D, Peters D, Tillotson C, Spitale P, Wallen L, Segel S, Bowling S,
Gravett M, Durand M

Am J Obstet Gynecol. 2010 Jun;202(6):544.e1-9

ד"ר מיכל קובו
פרופ' יעקב בר

הקדמה:

סינדרום המצוקה הנשימתית (RDS) הוא סיבוך שכיח בקרב ילודים הנולדים בלידה מוקדמת, והגורם לתחלואה ותמותה נאונטלית. כיום, נשים הנמצאות בסכנה ללידה מוקדמת מטופלות בסטרואידים, קורס יחיד, בין השבועות 24-34 להריון. טיפול זה מפחית את שיעור ה RDS והתמותה הנאונטלית, כאשר התגובה האופטימלית לטיפול מושגת אם הטיפול ניתן לפחות 24 שעות לפני הלידה ובטווח של 7 ימים עד הלידה. פרק הזמן בו עדיין קיימת השפעה לקורס בודד של טיפול בסטרואידים לפני הלידה, אינו ידוע ואילו היעילות והבטיחות של קורסים חוזרים של סטרואידים הינם שנויים במחלוקת. לאחרונה דווח כי תוספת של קורס בודד נוסף, rescue course, לעומת פלצבו, שיפר משמעותית את התוצאות הנאונטליות ללא עליה בסיבוכים הנאונטליים קצרי הטווח. בנוסף דווח כי ההענות הנשימתית בקרב ילודים שטופלו בקורס יחיד של סטרואידים בטווח של 1-7 ימים לפני הלידה, הייתה טובה יותר מאלו שטופלו בטווח שעלה על 7 ימים.

מטרת העבודה הנוכחית הייתה להשוות את התפקוד הראתי אצל ילודים שנולדו בלידה מוקדמת, אבל אימותיהן טופלו בקורס יחיד של סטרואידים כאשר כעבור 14 יום או יותר מהטיפול הזה, נעשתה חלוקה ארעית לקבוצת נשים שטופלו בקורס סטרואידים נוסף (rescue course) לעומת פלצבו.

מחקר פרוספקטיבי, ארעי, כפול-סמיות זה בוצע ב:

Neonatal Intensive Care Unit at Orego Health and Science University (Portland OR) and
(Sacred Heart Hospital (Pensacola

השתתפו נשים הרות בשבועות 26-34, לפחות 14 יום לאחר קורס סטרואידים אחד (מרביתן טופלו בבטאמטזון- צלסטון), שהיו עדיין היו בסכנה ללידה מוקדמת. הוצאו מהמחקר נשים שטופלו בסטרואידים לפני שבוע 24 להריון, מטופלות כרוניות בסטרואידים, נשים עם הריון מרובה עוברים- מעל תאומים, סוכרתיות הצורכות אינסולין, עדות קלינית לכרויאומניוניטיס, או נוכחות אנומליות עובריות מבניות או כרומוזומליות.

הנשים חולקו באופן ארעי לשתי קבוצות. אלו ששובצו בקבוצת הטיפול הסטרואידלי (rescue group) טופלו בשתי זריקות של 12 מגר' בטאמטזון (צלסטון), לעומת אלו ששובצו בקבוצת הפלצבו, טופלו בשתי זריקות של חומר פלצבו שהיה זהה במראהו לצלסטון והכיל 25 מגר' קורטיזון אצטט, סטרואיד לא פעיל.

תוצאות:

בין השנים 2001-2007 גויסו הנשים למחקר זה, 44 נשים עם 56 ילודים השתתפו בקבוצת הטיפול לעומת 41 נשים עם 57 ילודים שגויסו לקבוצת הפלצבו. לא היה הבדל בין מאפייני הנשים ומאפייני ההריונות (גיל, מוצא, הריונות תאומים, ירידת מים, סוכרת הריונית, שיעור הניתוחים הקיסריים, רעלת הריון, דמם לדני) בין שתי הקבוצות למעט שיעור מוגבר יותר של מעשנות בקרב הנשים בקבוצת הטיפול. לא היה הבדל בגיל ההריון בלידה, משקלי הלידה, ציוני אפגר, או שיעור הילודים שהם קטנים לגיל ההריון, בין שתי הקבוצות. בשתי הקבוצות, הקורס הראשון של הטיפול הסטרואידלי ניתן בשבוע 27 להריון והטיפול הנוסף, במהלך המחקר, ניתן בשבוע 30 להריון. הנשים בקבוצת הטיפול (rescue group) ילדו 8 ימים לאחר קבלת הטיפול לעומת הנשים בקבוצת הפלצבו שילדו 11 יום לאחר מתן זריקת הפלצבו.

בבדיקת תפקודי הריאה של הילודים: נימצא הבדל משמעותי בהיענות הראתית של הילודים שהייתה גבוהה

יותר בקרב הילודים מקבוצת הטיפול הסטראידלי (rescue group) לעומת קבוצת הפלצבו, אך לא נימצא הבדל מבחינת הקיבולת הראתית הפונקציונלית (functional residual capacity- FRC) בין שתי הקבוצות. בנוסף, נמצא שיעור נמוך יותר של ילודים שסבלו מ RDS, נזקקו לטיפול בסורפקטנט או נזקקו למתן אחוזי חמצן גבוהים, בקרב קבוצת המטופלים (rescue group) לעומת קבוצת הפלצבו.

דין:

לילודים שנולדו בלידה מוקדמת ואימותיהן טופלו בקורס סטראידלי נוסף (rescue therapy) הייתה היענות ראתית גבוהה יותר בכ 20% מאלו שלא טופלו. בנוסף, בקרב תת קבוצה של ילודים שנולדו מתחת לשבוע 34 להריון, היתרון הראתי הזה היה אפילו גבוה יותר, עליה ב 30% בהיענות הראתית. ממצאים אלו מחזקים את גישה המצדדת בטיפול סטראידלי נוסף, ה rescue therapy , כמשפר את המצב הראתי של הילוד, עם צריכה פחותה יותר לחמצן ונטייה כללית לשעור מופחת של RDS . המטופלות במחקר זה ילדו סביב שבוע 32 להריון כך שממצאים אלו אינם בהכרח נכונים לאלו הנולדים מוקדם יותר , מתחת ל 28 שבועות.

ממצאי עבודה זו מצטרפים לעבודות אחרות שהראו כי ההיענות הראתית גבוהה יותר בקרב ילודים שטופלו בטווח של 1-7 ימים עד הלידה, לעומת אלו שנולדו לאחר 7 ימים (או יותר) מהטיפול הסטראידלי ולעבודות אחרות שהראו כי שיעור ה RDS ומחלת ריאה כרונית נמוך יותר בקרב אלו שטופלו בסטראידים טיפול חוזר/ שבועי לעומת פלצבו. ממצאים אלו מצביעים על כך שניתן לגרום לביטוי חוזר ונשנה של המערכת האנזימטית האחראית לייצור הסורפקטנט . מחקר מסוג מטאנליזה אישר את היתרונות הראתיים לילודים, במתן טיפול סטראיד לי חוזר/שבועי, אבל קיימות עדיין דאגות בנוגע להשפעה הרעה, ארוכת הטווח שיש לטיפול כזה על הילודים.

יתכן שכדי להגדיל את היתרונות ולהקטין את החסרונות שבטיפול חוזר בסטראידים, הבחירה המועדפת היא בקורס בודד נוסף, ה- rescue therapy . יחד עם זאת, המועד הנכון למתן טיפול חוזר כזה גם הוא אינו ידוע. עבודות מחקר בסיסיות הראו כי בתרבויות ריאה של אדם, ההשפעה הביוכימית שקיימת לסטראידים על הרקמה הולכת ופוחתת תוך 7 ימים מהוצאת הסטראידים מהמערכת. ניתן להניח שמתן טיפול חוזר בסטראידים 14 יום (או יותר) לאחר מתן הקורס הראשון יכול להפחית את התחלואה הריאתית אבל לפני שניתן יהיה להמליץ על טיפול כזה באופן גורף, יש צורך לבדוק זאת בעבודות גדולות ומבוקרות הכוללות את ההשפעה ארוכת הטווח על הילודים מבחינה ראתית, גדילה, צמיחה והתפתחות ניירולוגית.