

راهنمای مصرف کورتیکواستروئیدها در بارداری در طی همه گیری COVID-19

دکتر نرگس بهرامی^۱

معرض زایمان زودرس هستند.

متاسفانه استفاده از کورتیکواستروئیدها، در طی COVID-19 ممکنست با نتایج بدتر بیماری، از جمله مرگ همراه باشد. بنابراین ضروری است که رشته زنان الگوی درمانی حاضر را برای تغییرات مناسب، ارزیابی کند. در چندین مطالعه نشان داده شده، نتایج بیماران کووید ۱۹، که کورتیکواستروئید استفاده کرده اند، بدتر میباشد.

(table ۱,۲)

این مطالعات قادر نبودند بیماریهای زمینه ای، نیاز به تهویه و ICU را بررسی کند و مشخص نیست که بیماری زمینه ای و شرایط بدی وجود داشته که استروئید تجویز شده است، یا اینکه خود استروئید باعث این شرایط نامطلوب شده است.

علاوه بر این هیچ یک از بیماران باردار نبوده اند، و دوز مصرفی گلکوکورتیکوئید در بخش ICU با دوز مصرفی در فیلد زنان متفاوت است.

بیماری و همه گیری کرونا ویروس باعث لزوم اتخاذ تصمیمات ضروری و جدید در زمینه بیماریهای زنان و زایمان شده است. استفاده از کورتیکواستروئیدها، اصلی ترین درمان در خانمهایی است که زایمان زودرس دارند، متاسفانه مصرف کورتیکواستروئیدها در بیماران COVID-19 با نتایج بدتری همراه بوده است. با توجه به این علایم لازم است متخصصین زنان و زایمان هماهنگی را در مورد فواید جنینی این دارو و خطرات بالقوه برای مادر را بسنجند و بر اساس آن تصمیم بگیرند.

رشته پزشکی برای تطبیق سریع اقدامات لازم در مواجهه با بیماران COVID-19 با چالشی بی سابقه روبرو است و رشته زنان از این قاعده مستثنی نیست.

الگوریتم و پروتکل های درمانی باید بر اساس کووید ارزیابی و اصلاح شوند.

یکی از روشهای معمول در رشته زنان، تجویز داروهای کورتونی برای بلوغ ریه جنین به افرادی است که در

Table 1 Disease severity and adverse composite outcome in COVID-19 patients treated with systemic glucocorticoids¹

Variable	All patients n = 1,099 n (%)	Disease severity		Presence of composite primary end point ^a	
		Nonsevere n (%)	Severe n (%)	Yes n (%)	No n (%)
Systemic glucocorticoids	204 (18.6)	127 (13.7)	77 (44.5)	35 (52.2)	169 (16.4)
Individual aspects of the composite outcomes					
				ICU admission	33 (16.2%)
				Invasive ventilation	17 (8.3%)
				ECHMO ^b	5/77 (0.5%)
				Death	5 (2.5%)

Abbreviations: COVID-19, novel coronavirus disease 2019; ECHMO, extracorporeal membrane oxygenation; ICU, intensive care unit.

^aPrimary composite endpoint was admission to an ICU, use of mechanical ventilation, or death.

^bECHMO was used in severe patients; % calculated from n = 77.

گلکوکورتیکوئید مورد استفاده در بارداری ۱/۴ تا ۱/۱۰ مقدار مورد استفاده در این مقالات میباشد.

دوز معمول بتامتازون و دگزامتازون در فیلد زنان معادل ۶۰ میلی گرم پردنیزولون است و این دوز مشابه آنچه در جدول ۲ ذکر شده میباشد (۴۰-۸۰ میلی گرم). با اینحال مدت متفاوت میباشد (۴-۱۱ روز) بنابراین ICU زمان درمان در

Table 2 Treatment with systemic glucocorticoids by severity²

Survivors	Mild		Severe		Deaths	
	Yes	No	Yes	No	Yes	No
Corticosteroid therapy						
Number (%)	76 (34)	150 (66%)	77 (55)	62 (45)	43 (84)	8 (16)
Usage of corticosteroids						
Dosage (mg/d)	40.0 (32.2-40.0) ^a	-	38.7 (29.7-4.2) ^a	-	65.0 (40.0-80.0)	-
Treatment period (d)	6.0 (4.0-9.0)	-	8.0 (5.5-11.0)	-	7.0 (4.0-9.0)	-
Hospitalization (d)	12.0 (9.0-16.0) ^b	10.0 (8.0-13.0)	14.0 (10.0-18.0) ^b	11.0 (9.0-13.0)	11.0 (7.0-13.0)	11.5 (8.0-16.0)
Days from corticosteroids to temperature restore	2.0 (1.0-4.0) ^a	-	2.0 (1.0-4.0) ^a	-	6.5 (1.0-11.0)	-

Note: All data expressed as n (%) or median (interquartile range).

^ap < 0.05 vs. death in patients with corticosteroids therapy group.

^bp < 0.05 vs. the same group without corticosteroid therapy.

قریب الوقوع را بررسی کرده اند. در دو مورد از این مطالعات نشان داده شد که فقط در ۸۰٪ - ۴۵٪ از موارد بتامتازون در زمان مناسب تجویز شده است. در این همه گیری، با توجه به اینکه متخصصین زنان و زایمان با دو بیمار یعنی مادر و کودک روبرو هستند، لازم است بر اساس هر کیس، خطرات و مزایا بررسی شود و ارزیابی از نظر زمان مناسب برای تزریق انجام گیرد.

مطالعات نشان داده که حاملگی های با سن کمتر، بیشترین سود را از کورتیکوستروئید ها میبرند، و میزان مرگ و میر قبل از ترخیص، کاهش معنی داری را در ۳۱ هفته یا بیشتر نشان نداده است و همچنین بقای جنین بدون عوارض هم بعد از ۲۸ هفته اهمیت آماری را نشان نمیدهد.

اگر چه مصرف استروئید برای بلوغ ریه جنین منطقی است، باید ارزیابی دقیق از نظر منافع نوزادی در مقابل خطرات مادری انجام گیرد. در مطالعات فراوان، فواید نوزادی استفاده از کورتیکوستروئیدها اثبات شده است. به همین دلیل استفاده از بتامتازون یا دگزامتازون در زنان ۳۶-۲۳ هفته ای که در معرض خطر زایمان پره ترم هستند، جز استانداردهای مراقبت مادران میباشد. در واقع استفاده از کورتیکوستروئیدها در مادران باردار بحدی رایج شده است، که گاهی بیشتر از آنچه لازم است، مورد استفاده قرار می گیرد.

در ارزیابی استفاده از بتامتازون توسط متخصصان زنان و زایمان، چندین مطالعه چگونگی زمان مناسب مصرف استروئیدها (بیشتر از ۷ روز تا زمان زایمان) برای زایمان های

با توجه به این تعادل حساس در انتخاب بین مزایای نوزادی و آسیب های احتمالی مادر، لازم است متخصصان زنان و زایمان در این مدت با احتیاط بیشتری نسبت به تجویز بتامتازون عمل کنند.

بنا به تجربیات در مرکز ما، توصیه میشود خانم هایی که COVID-19 دارند، نباید بعد از هفته ۳۲ کورتیکواستروئید دریافت کنند.

ما میدانیم در صورت تب، افتراق آن از کوریوآمنیونیت و کووید مشکل میباشد. ما توصیه میکنیم در مادران در صورت وجود تب، درمان استاندارد برای کوریوآمنیونیت انجام شود و آزمایش کووید هم درخواست گردد.

ما همچنین بر اساس جدول شماره ۳، در زنانیکه کمتر از ۳۲ هفته و مبتلا به کووید هستند، برای دریافت کورتیکواستروئید ها حتما مشاوره با پزشکان طب مادر و جنین را توصیه میکنیم.

هنگامیکه کورتیکواستروئید تجویز میشود، توکولیز نیز باید استفاده شود، زیرا هدف از توکولیز، دستیابی به اثر کورتیکواستروئید میباشد. در حال حاضر موثرترین توکولیتیک مورد استفاده ایندومتاسین میباشد.

در حالیکه نگرانی استفاده از NSAIDS در کنترل کووید وجود دارد، FDA اعلام کرده است که هیچ دیتا و اطلاعاتی وجود ندارد که لزوم تغییر در پروتکل استفاده از NSAIDS

بعنوان توکولیتیک را در این دوران، را نشان دهد. استفاده از سایر توکولیتیک ها مانند نیفیدپین نیز منطقی است، خصوصا اینکه نیفیدپین در درمان ادم ریوی، که یکی از تظاهرات ریوی کووید نیز میباشد، موثر میباشد. در کسانیکه هیپوتانسیون و تاکیکاردی دارند، نباید از نیفیدپین استفاده شود. منیزیوم اثر توکولیتیک کمتری نسبت به نیفیدپین و ایندومتاسین دارد. از داروهای Betamimetic بعلت افت فشارخون و تاکیکاردی و ادم ریوی، نباید در مبتلایان به کووید استفاده کرد.

در مجموع تجویز کورتیکواستروئیدها و توکولیز ها در بارداریها باید در تیمی از پزشکان طب مادر و جنین، پزشک مراقبت های ویژه، متخصصین بیماریهای عفونی و متخصصین نوزادان مورد بحث قرار گیرد.

Table 3 Recommendations for corticosteroid use during the COVID-19 pandemic

- We recommend that no women COVID19 positive or PUI receive corticosteroids beyond 32^{0/7} wk.
- We recommend an MFM consultation for decisions regarding corticosteroid administration for pregnancies <32 wk in women at risk of preterm delivery who are COVID-19 positive or PUI as individualization of care is necessary to take into account the unique risks of corticosteroids for the mother vs the benefit for the fetus.
- We recommend against tocolysis in women who are COVID-19 positive or PUI who are not receiving corticosteroids.

Abbreviations: COVID-19, novel coronavirus disease 2019; MFM, maternal-fetal medicine; PUI, person under investigation.

References:

Published online: 09-04-2020

1Division of Maternal-Fetal Medicine,
Department of Obstetrics and Gynecology,
Medical College of Wisconsin, Milwaukee,
Wisconsin

Am J Perinatol 812-37:809;2020.

در ادامه ، پروتکل استفاده از کورتیکواستروئید ها در طی بارداری ، بر اساس راهنمای تشخیص و درمان بیماری کووید ۱۹ در بارداری ، اسفند ۹۹ گذاشته شده است.

کورتیکواستروئید ها:

برای همه مادران در موارد شدید و بحرانی بیماری کورتیکواستروئید به شرح زیر تجویز شود:
دگزامتازون ۶ میلی گرم روزانه تا ۱۰ روز و یا پردنیزولون خوراکی روزانه ۴۰ میلی گرم تا ده روز یا زمان ترخیص هر کدام زودتر رخ دهد.
در صورت سن بارداری ۲۴ تا ۳۳ هفته و شش روز ابتدا دوز درمانی بلوغ ریه جنین دگزامتازون: ۴ دوز ۶ میلی گرم تزریق عضلانی هر ۱۲ ساعت یا بتامتازون: ۲ دوز ۱۲ میلی گرم تزریق عضلانی هر ۲۴ ساعت داده شود و سپس مطابق درمان بالا ادامه یابد.

در بیماران باردار مبتلا به کووید برای مدیریت طوفان سیتوکینی، قبل از ختم بارداری یا هر مداخله جراحی، استرس دوز اولیه ۲۰۰ میلی گرم هیدروکورتیزون توصیه می شود.
سپس ۲۰۰ mg هیدروکورتیزون یا معادل آن بلافاصله پس از عمل و روز بعد توصیه می شود و در ادامه دگزامتازون ۶ میلی گرم روزانه تا ۱۰ روز یا زمان ترخیص هر کدام زودتر رخ دهد.
تبصره ۱: بیمارانی که با ماسک اکسیژن معمولی ساچوریشن اکسیژن شریانی کمتر از ۹۰٪ دارند حتی اگر با ماسک رزروئور و یا NIV، اگر ساچوریشن بیشتری هم داشته باشند، در این گروه قرار میگیرند.
تبصره ۲: بیمارانی که دچار لنفوپنی، افزایش آنزیم های کبدی و افزایش CRP هستند در صورتیکه مشکل دیگری ندارند حداقل دوز کورتون را دریافت نمایند.
تبصره ۳: برای مدیریت بالینی بیمارانی که دچار شواهد میوکاردیت هستند مشاوره قلب از نظر تعیین دوز درمانی کورتیکواستروئید و درمانهای مربوطه انجام گیرد.

معادل سازی ترکیبات کورتیکواستروئید ها:

50 mg prednisolone

40 mg methylprednisolone

8 mg dexamethasone

200 mg hydrocortisone