

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ**Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΜΥΚΙΝΗΣ
ΣΤΗΝ ΠΡΩΩΡΗ ΡΗΞΗ ΤΩΝ ΕΜΒΡΥΙΚΩΝ ΥΜΕΝΩΝ****Χ. Γιαννούλης¹, Θ. Ταντανάσης², Α. Δανιηλίδης³, Κ. Λίνας⁴, Ι. Τζαφέττας⁵****ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της ερυθρομυκίνης σε 32 περιπτώσεις πρόωρης ρήξης των εμβρυϊκών υμένων, σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου 19 εγκύων στις οποίες χορηγήθηκε αμπικιλίνη - κλαβουλανικό οξύ. Η ηλικία κύησης και στις δύο ομάδες εγκύων κυμαινόταν μεταξύ 26ης και 33ης εβδομάδας. Παράλληλα χορηγήθηκε η ίδια τοκολυτική αγωγή και κορτιζόνη και στις δύο ομάδες μελέτης. Η εργαστηριακή παρακολούθηση των εγκύων περιελάμβανε καλλιέργεια των κολπικών εκκρημάτων, έλεγχο των λευκών αιμοσφαιρίων, του λευκοκυτταρικού τύπου, της καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων και της CRP. Δεν παρατηρήθηκαν αξιόλογες διαφορές σε ότι αφορά το χρόνο εμφάνισης ενδομητρίκις φλεγμονής μεταξύ των δύο ομάδων εγκύων. Τα ίδια συμπεράσματα προέκυψαν και από την εξέταση των νεογνών των δύο ομάδων εγκύων.

Όροι ευρετηρίου: ερυθρομυκίνη, αμπικιλίνη - κλαβουλανικό οξύ, πρόωρη ρήξη εμβρυϊκών υμένων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων συμβαίνει σε ποσοστό περίπου 10% επί του συνόλου των κύσεων. Οι κυριότερες αιτίες της επιπλοκής αυτής είναι οι φλεγμονές του κατώτερου γεννητικού συστήματος, η πολύδυμη κύηση, το υδράμνιο, η μακροσωμία του εμβρύου, η ανεπάρκεια του τραχηλικού στομίου, τα ινομώματα της μήτρας και άλλες αιτίες που αφορούν είτε τη μητέρα είτε το έμβryo¹. Οι φλεγμονές του κόλπου και του τραχήλου φαίνεται ότι αποτελούν τη συχνότερη αιτία της πρόωρης ρήξης των υμένων, λόγω της ανιούσας επέκτασης της φλεγμονής προς το έσω τραχηλικό στόμιο. Η φλεγμονή προκαλεί οίδημα στο θυλάκιο και μειώνει την αντίσταση του στην ενδοαμνιακή πίεση με αποτέλεσμα τη ρήξη και τη διαφυγή του αμνιακού υγρού². Οι συχνότεροι μικροοργανισμοί που προκαλούν φλεγμονή είναι ο β-στρεπτόκοκκος, το κολοβακτηρίδιο, ο εντερόκοκκος, ενώ σπανιότερα εντοπίζονται πρωτέας, μύκητες και αναερόβια μικρόβια. Στις περισσότερες περιπτώσεις η φλεγμονή υπήρχε πριν την κύηση και δεν αξιολογήθηκε από την έγκυο, ενώ σπανιότερες είναι οι μολύνσεις κατά τη διάρκεια της κύησης³. Στις περιπτώσεις που επιβάλλεται να συνεχιστεί η εγκυμοσύνη, η χρήση αντιβιοτικών είναι απαραίτητη, παράλληλα με την τοκολυτική αγωγή στην οποία υποβάλλεται η έγκυος. Η χορήγηση αντιβιοτικών γίνεται με βάση τα αντιβιογράμματα από το κολπικό έκκριμα και η επιλογή των σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται γίνεται με γνώμονα την ασφάλεια του εμβρύου. Για το σκοπό σήμερα χρησιμοποιούνται κυρίως η ερυθρομυκίνη και ο συνδυασμός αμπικιλίνης-κλαβουλανικού οξέος, ουσίες που δείχνουν συνήθως μεγάλη ευαισθησία στα αντιβιογράμματα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν συνολικά 51 έγκυες με πρόωρη ρήξη εμβρυϊκών υμένων (PEY) με ηλικία κύησης μεταξύ 26ης και 33ης εβδομάδας εγκυμοσύνης. Μεταξύ αυτών οι 36 ήταν πρωτόκες και οι 16 πολυτόκες, ενώ υπήρχαν και 9 περιπτώσεις διδύμων κύσεων. Οι έγκυες που αποτέλεσαν το αντικείμενο της έρευνας χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Την ομάδα Α αποτέλεσαν 32 έγκυες που υποβλήθηκαν σε αγωγή με ερυθρομυκίνη και την ομάδα ελέγχου Β 19 έγκυες στις οποίες χορηγήθηκε αμπικιλίνη - κλαβουλανικό οξύ. Η χορήγηση της ερυθρομυκίνης στην ομάδα Α γινόταν από του στόματος σε συνολική ημερήσια δόση 2 γρ. Στην ομάδα Β η χορήγηση της αμπικιλίνης - κλαβουλανικού οξέος γινόταν ενδοφλέβια σε ημερήσια δόση 3 γρ. Σε όλες τις έγκυες προηγήθηκε καλλιέργεια κολπικού υγρού με ευαισθησία και στα δύο φαρμακευτικά σκευάσματα. Παράλληλα χορηγήθηκε η ίδια τοκολυτική αγωγή στις έγκυες και των δύο ομάδων και εφαρμόστηκε το ίδιο πρωτόκολλο χορήγησης κορτιζόνης για την ωρίμανση του επιφανειακού παράγοντα των πνευμόνων των εμβρύων.

Όλες οι έγκυες νοσηλεύτηκαν στη μονάδα εντατικής θεραπείας της κλινικής μας μέχρι τον τοκετό τους. Η εργαστηριακή παρακολούθηση των εγκύων έγινε με συχνούς ελέγχους των λευκοκυττάρων, της ταχύτητας καθίζησης των

Πίνακας 1. Ομάδες γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη

	καισ.τομές	φυσ.τοκετοί	ηλικ. κύησης	βάρ. γέννησης
ομάδα A (n=32)	27(84,3%)	5(15,6%)	29 εβδ.	1950 γρ.
ομάδα B (n=19)	17(89,4%)	2(10,5%)	30 εβδ.	1930 γρ.

Πίνακας 2. Είδος κύησης

	παράταση κύησης	πρωτοτόκες n=27	πολυτόκες n=15	δίδυμες n=9
ομάδα A	25ημ.	14	8	4
ομάδα B	24ημ.	13	7	5

ερυθρών αιμοσφαιρίων, της CRP και των κοιλιακών εκκριμάτων. Παράλληλα όλες οι έγκυες βρισκόταν σε συνεχή κλινική παρακολούθηση των εμβρύων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι περισσότεροι τοκετοί έγιναν με καισαρική τομή και στις δύο ομάδες εγκύων με μαιευτικές ενδείξεις και πραγματοποιήθηκαν από έμπειρο προσωπικό. Ο μέσος όρος ηλικίας των εμβρύων της A ομάδας ήταν 29 εβδομάδες και της B ομάδας 30 εβδομάδες. Το βάρος γέννησης των νεογνών ήταν κατά μέσο όρο 1950 γρ. στην ομάδα A και 1930 γρ. στην ομάδα B (πίνακας 1).

Η παράταση του χρόνου εγκυμοσύνης για την A ομάδα ήταν κατά μέσο όρο 25 ημέρες, ενώ για τη B ομάδα ήταν 24 ημέρες. Δε διαπιστώθηκε διαφορά στο χρόνο παράτασης της εγκυμοσύνης μεταξύ πρωτοτόκων και πολυτόκων εγκύων συγκριτικά στις δύο ομάδες εγκύων. Μικρότερη παράταση της κύησης διαπιστώθηκε στις δίδυμες κύσεις και στις δύο ομάδες εγκύων (πίνακας 2).

Σε ότι αφορά τα νεογνά η νοσηρότητα ήταν περίπου η ίδια και στις δύο ομάδες εγκύων. Η συχνότερη επιπλοκή που παρουσιάστηκε ήταν ήπια αναπνευστική δυσχέρεια και αδυναμία σίτισης σε 4 νεογνά της A ομάδας και σε 3 της B ομάδας. Φλεγμονές του αναπνευστικού και του ουροποιητικού συστήματος εμφανίστηκαν σε 3 νεογνά της A ομάδας και σε 2 της B ομάδας που αντιμετωπίστηκαν με την κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή. Σε δύο περιπτώσεις συνέβησαν νεογνικοί θάνατοι που οφειλόταν σε διαμαρτίες των εμβρύων και δεν είχαν σχέση με την πρόωρη ρήξη των υμένων (πίνακας 3).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων αποτελεί την κυριότερη αιτία πρόωρου τοκετού. Δεδομένου ότι η ρήξη των υμένων στην πλειονότητα των περιπτώσεων οφείλεται σε φλεγμονές, τα νεογνά που θα γεννηθούν πρόωρα έχουν να αντιμετωπίσουν και τη φλεγμονή που επιβαρύνει ακόμη περισσότερο την ήδη σοβαρή τους κατάσταση. Οι επιπλοκές αυτές είναι άμεσες όπως η αναπνευστική δυσχέρεια και οι συστηματικές λοιμώξεις και απώτερες όπως η οπισθοφαρική ίνωση, η εγκεφαλοπάθεια, το βρογχικό άσθμα και οι ψυχοκινητικές καθυστερήσεις⁴. Με βάση αυτά τα

Πίνακας 3. Περιγεννητικό αποτέλεσμα

	αναπν. Δυσχέρεια	φλεγμονή	θάνατος
ομάδα Α (n=32)	4(12,5%)	3(9,3%)	1(3,1%)
ομάδα Β (n=19)	3(15,7%)	2(10,5%)	1(5,2%)

δεδομένα η χορήγηση αντιβιοτικών και η παράταση του χρόνου κυφορίας αποτελούν ουσιώδεις παράγοντες στην επιβίωση αυτών των νεογνών. Από τα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν κατά καιρούς τα πλέον διαδεδομένα και ασφαλή για το έμβρυο είναι ο συνδυασμός αμπικιλίνης-κλαβουλανικού οξέος και η ερυθρομυκίνη. Η ερυθρομυκίνη ανήκει στα μακρολίδια και είναι αποτελεσματική έναντι του στρεπτόκοκκου, του σταφυλόκοκκου, του αιμόφιλου της ινφλουέντσας, του μυκοπλάσματος, των χλαμυδίων και του ουρεοπλάσματος⁵. Η αμπικιλίνη ανήκει στις β-λακτάμες και το κλαβουλανικό οξύ στους αναστολείς των β-λακταμασών. Ο συνδυασμός των δύο παραπάνω φαρμάκων είναι αποτελεσματικός έναντι του σταφυλοκόκκου, του γονόκοκκου, της κλεμψιέλλας, του κολοβακτηριδίου και του πρωτέα⁶.

Η αποτελεσματικότητα τους φαίνεται κυρίως από την επίτευξη όσο το δυνατόν μεγαλύτερης παράτασης της κύησης, χωρίς να επισυμβεί ενδομήτρια λοίμωξη που θέτει σε κίνδυνο τη ζωή πρωτίστως της μητέρας. Στη δική μας μελέτη δε διαπιστώθηκε υπεροχή της ερυθρομυκίνης έναντι της αμπικιλίνης-κλαβουλανικού οξέος που χρησιμοποιήθηκαν στις δύο ομάδες εγκύων. Πολλοί συγγραφείς αναφέρουν ότι η ερυθρομυκίνη υπερτερεί άλλων αντιβιοτικών, όπως προέκυψε από συγκριτικές μελέτες τους. Την άποψη τους αυτή την τεκμηριώνουν από την ευαισθησία των μικροοργανισμών στην ερυθρομυκίνη, όπως προέκυψε από τα αντιβιογράμματα των κολπικών εκκριμάτων και από την κλινική ανταπόκριση των εγκύων στην αγωγή^{7,8}. Άλλοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι το αντιμικροβιακό φάσμα της ερυθρομυκίνης συμπίπτει με αυτό της αμπικιλίνης-κλαβουλανικού οξέος στους συχνότερους μικροοργανισμούς που ενοχοποιούνται στη ρήξη των υμένων και αυτό αποδεικνύεται με παράλληλα τεστ ευαισθησίας στα παραπάνω αντιβιοτικά^{9,10}. Αξιοσημείωτες είναι οι παρατηρήσεις ότι δε θεωρούνται ιδιαίτερα αξιόπιστες οι καλλιέργειες κολπικών εκκριμάτων στη διάρκεια της κύησης, διότι αλλοιώνεται σε μεγάλο βαθμό η μικροβιακή χλωρίδα του κόλπου. Για το λόγο αυτό η προληπτική αντιβίωση χορηγείται σε πολλά κέντρα εμπειρικά και με γνώμονα την εργαστηριακή εξέλιξη της φλεγμονής¹¹. Άλλοι συγγραφείς αναφέρουν ότι οι συνήθεις μικροοργανισμοί που ευθύνονται για τη ρήξη των υμένων είναι ευαίσθητοι και στα δύο προαναφερθέντα σκευάσματα και δεν είναι δυνατόν να διαπιστωθεί υπεροχή του ενός σκευάσματος έναντι του άλλου¹². Και στη δική μας μελέτη διαπιστώθηκε ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων απομονώθηκαν μικρόβια που είχαν μεγάλη ευαισθησία τόσο στην ερυθρομυκίνη, όσο και στο συνδυασμό αμπικιλίνης-κλαβουλανικού οξέος. Με τον τρόπο αυτό εξηγείται το γεγονός ότι δε διαπιστώσαμε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο σκευασμάτων που χρησιμοποιήσαμε στην εργασία μας.

SUMMARY

The aim of our study is to compare the results of oral erythromycin in 32 cases of preterm rupture of membranes with the results of oral co amoxycylav used as treatment in 19 cases of preterm rupture of membranes. In both groups the mean maternal age was the same (30 weeks) ranging from 26 to 33 weeks. In both groups the same tocolytics (intravenous ritrodrene) and steroids (betamethazone) were administered. The laboratory observational studies for the pregnancies in both groups included culture of vaginal discharge, full blood count and measurement of C reactive protein (CRP) and erythrocytes sedimentation rate (ESR). No significant differences were noted between the two groups regarding the recurrence of intrauterine infection. We reached to the same conclusions regarding the infection rate of the neonates.

Key words: erythromycin, ampicillin, co amoxycylav, preterm rupture of membranes.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Keirse M. New perspectives for the treatment of preterm labour. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:618-628.
2. Nagowan B. Antenatal problems of preterm labour. *Obstet Gynecol* 3th Ed. Churchill Living 2005; 2:68-69.
3. Daley L, Hodnett E, Hofmeyr J. Prelabor rupture of membranes. In: *A guide to effective care in pregnancy and childbirth*. 3th edit. Oxford University Press 2000; 196-210.
4. Roman A, Pernoll M. Late pregnancy complications. Premature rupture of membranes. *Current Obstretic And Gynecological Diagnosis And*

- Treatment. 9th edit. 2003; 15:287-300.*
5. McParland P, Jones G, Taylor D. *Preterm labour and prematurity. Current Obstetric And Gynaecology 2004; 14:309-319.*
 6. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. *Antibiotics for preterm rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev 2003; 2:CD 001058.*
 7. Andrews W, Sibai B, Thorn E, et al. *Randomised clinical trial of metronidazole plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin-positive women. Obstet Gynecol 2003; 101:847-855.*
 8. Kenyon S, Taylor D. *Tarnow-Mordic. Broad spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour; the ORACLE II Randomised Trial. Oracle Collaborative Group. Lancet 2001; 357:989-994.*
 9. Smaill F. *Antibiotics for an asymptomatic bacteruria in pregnancy. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software (level I).*
 10. McDonald H, Braklehurst P, Parsons J, Vigheswaran R. *Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue I. Chichester, UK: Wiley 2004.*
 11. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Preterm prelabour rupture of membranes. Guideline No 44; 2004.*
 12. Walkinshaw S. *Preterm labour and delivery of the preterm infant. Turnbull's Obstetrics. Churchill Livingstone 2002; 31:493-520.*

¹Χ. Γιαννούλης, Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας

²Θ. Ταντανάσης, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας

³Α. Δανιηλίδης, Μαιευτήρας Γυναικολόγος Επιστημονικός Συνεργάτης

⁴Κ. Δίνας, Λέκτορας Μαιευτικής Γυναικολογίας

⁵Ι. Τζαφέττας, Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας.

2η Πανεπιστημιακή Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης