

# ΘΕΜΑΤΑ

ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

*Official Journal of the Union of Obstetricians and Gynecologists of Greece*

ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2015,  
ΤΕΥΧΟΣ 2, ΤΟΜΟΣ 1  
ISSN 1105 - 4697



[www.enmge.gr](http://www.enmge.gr)

*Mini  
Symposium*

Πρόωρος  
τοκετός



# Tardyferon®

ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ



## ΜΟΝΟΑΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ



## Η ΔΥΝΑΜΗ ΤΟΥ ΒΡΙΣΚΕΤΑΙ ΣΤΗ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ

Με το Tardyferon® παρέχεται ο σίδηρος με τη μορφή σιδηρού ηεμικού, το οποίο αποτελεί το βασικό συστατικό των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η σιδηρού ηεμική μορφή του σιδήρου είναι η πιο βιοδιαθέσιμη μορφή, καθώς ο σίδηρος απορροφάται άμεσα και αποτελεσματικά στο γαστρεντερικό σύστημα. Η σιδηρού ηεμική μορφή του σιδήρου είναι η πιο βιοδιαθέσιμη μορφή, καθώς ο σίδηρος απορροφάται άμεσα και αποτελεσματικά στο γαστρεντερικό σύστημα. Η σιδηρού ηεμική μορφή του σιδήρου είναι η πιο βιοδιαθέσιμη μορφή, καθώς ο σίδηρος απορροφάται άμεσα και αποτελεσματικά στο γαστρεντερικό σύστημα.

**Pharm. Parnis**  
 Αρτέμιδος 101  
 11527 Αθήνα  
 Τηλ: 210 7722200

Κατασκευαστής: Pharm. Parnis  
 Διεύθυνση: Αρτέμιδος 101, Αθήνα  
 Τηλ: 210 7722200

Παράδοση: 1000 mg / 100 mg  
 1000 mg / 100 mg  
 1000 mg / 100 mg

# FERDIV

## FERROUS GLUCONATE

695 mg (80 mg Fe<sup>++</sup>)

*Αναβράζοντα κοκκία*

Ο διασθενής σίδηρος (Fe<sup>++</sup>) απορροφάται  
τουλάχιστον 3 φορές ταχύτερα από τον τρισθενή  
(Fe<sup>+++</sup>).<sup>1,2</sup>

Η παρουσία ασκορβικού οξέος βελτιώνει  
την απορρόφηση του σιδήρου.<sup>3</sup>

Σε νέα εύχρηστη φαρμακοτεχνική μορφή με  
εξαιρετική γεύση πορτοκάλι.

**Παραπομπές**

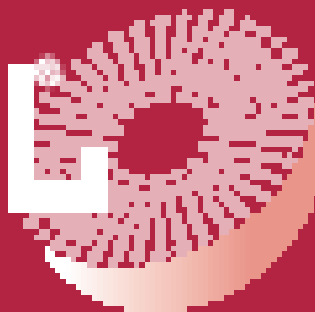
- 1 Shima Y, David M, editors. Iron deficiency and overload. New York: Humana Press; 2010.
- 2 Comparison of oral iron supplements. Pharmacist's Letter / Prescriber's Letter 2009;34(9):2429-11.
- 3 Harju E. Clinical pharmacokinetics of iron preparations. Clin Pharmacokinet. 1989 Aug;17(2):69-89.



Κίρκος Ελλάς Φαρμακοίης  
CROSS ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Σ.Π.Ε.  
www.crosspharma.gr  
13ο κλπ Θεσσαλονίκης - Νέο Ηράκλειο, Θεσσαλονίκη  
Καλιμακωπούλου 88, Αθήνα  
T 210.999.824, F 210.999.823  
E info@crosspharma.gr

NEO!  
ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΣΤΡΑΤΗΓΙΑ

# SiderAL



## ΜΕΤΑΦΟΡΕΙ ... ΕΥΤΥΧΙΑ

Η υψηλή ποιότητα των συστατικών που περιέχει, η αναμενόμενη αποτελεσματικότητα και η δυνατότητα να καλύπτει διαφορετικές ανάγκες είναι μερικά από τα πλεονεκτήματα που προσφέρει.

### ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΡΑΤΗΓΙΑ

- ▶ Κατά τη διάρκεια της επιστράτευσης, οι ζώα υποφέρουν από ανεπάρκειες σε σίδηρο, φώσφορο, βιταμίνες και άλλα θρεπτικά συστατικά, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει αναιμία, εξασθένιση και άλλα προβλήματα υγείας.
- ▶ Η έλλειψη σιδήρου μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απόδοση και σε άλλα προβλήματα υγείας.
- ▶ Η έλλειψη φώσφορου μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απόδοση και σε άλλα προβλήματα υγείας.

### ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΡΑΤΗΓΙΑ



300mg SiderAL-C

300mg SiderAL-C  
100mg FOLICA

### Μεταφορική ικανότητα Πρωτεΐνης

### Συμπλήρωμα

Το SiderAL-C είναι ένα συμπλήρωμα που περιέχει σίδηρο και φώσφορο, τα οποία είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη και την υγεία των ζώων.

Το SiderAL-C είναι ένα συμπλήρωμα που περιέχει σίδηρο και φώσφορο, τα οποία είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη και την υγεία των ζώων.



ΕΠΙΣΤΡΑΤΗΓΙΑ  
ΕΠΙΣΤΡΑΤΗΓΙΑ  
ΕΠΙΣΤΡΑΤΗΓΙΑ

[www.farnam.gr/sideral-gr](http://www.farnam.gr/sideral-gr)

# ΘΕΜΑΤΑ

## ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

Official Journal of the Union of Obstetricians and Gynecologists of Greece

ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2015,  
ΤΕΥΧΟΣ 2, ΤΟΜΟΣ 1



[www.enmge.gr](http://www.enmge.gr)

## EDITORIAL BOARD

### EDITOR - IN - CHIEF

Dr. Λουκάς Κλέντζερης CCST(UK). MD. FRCOG

### DEPUTY EDITOR

Καθ. Ιωάννης Τζαφέττας

### ASSOCIATE EDITORS

Ιωάννης Ανδρέου

Κυριακή Αργυρού

Ιωάννης Ζερβός

Νικόλαος Λινάρδος

Θεόφιλος Σιβιτανίδης

Νικόλαος Τσατσαρής

Αθανάσιος Χιόνης

Γιώργος Χρήστου

Ιωάννης Χριστόπουλος

---

### ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝ.Μ.Γ.Ε. - ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**Πρόεδρος:** Νικόλαος Λινάρδος

**Γεν. Γραμματέας:** Ιωάννης Ανδρέου

**Α' Αντιπρόεδρος:** Ιωάννης Τζαφέττας

**Β' Αντιπρόεδρος:** Κυριακή Αργυρού

**Γ' Αντιπρόεδρος:** Ιωάννης Χριστόπουλος

**Ειδ. Γραμματέας:** Θεόφιλος Σιβιτανίδης

**Ταμίας:** Γιώργος Χρήστου

**Μέλη:** Ιωάννης Ζερβός, Λουκάς Κλέντζερης, Νικόλαος Τσατσαρής, Αθανάσιος Χιόνης

---

Distributed at no charge to all members of the Union of Obstetricians and Gynecologists of Greece

ISSN 1105 - 4697

Address: 6, Erithrou Stavrou, 151 23 Marousi, Greece,

tel.: +30 210 6869279, E-mail: [ezervou@mitera.gr](mailto:ezervou@mitera.gr), [www.enmge.gr](http://www.enmge.gr)

---

Published by

ZITA MEDICAL MANAGEMENT S.A.,

ZITA ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΥΝΔΕΣΜΩΝ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ Α.Ε.,

1st klm Peanias - Markopoulou Avenue, Peania, Attica, Greece, P.O BOX 155, 190 02,

tel.: +30 211 1001 777, fax: +30 210 6642116, E-mail: [info@zita-management.gr](mailto:info@zita-management.gr)

---

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## Mini Symposium

### Πρόωρος τοκετός / Preterm labour

Πρόωρος τοκετός. Αιτιολογία - πρόβλεψη - πρόληψη

*Preterm labour. Aetiology - prediction - prevention*

Γεώργιος Δασκαλάκης

10 - 14

Ο ρόλος της υπερηχογραφικής εξέτασης του τραχήλου για την πρόβλεψη και τη διάγνωση του πρόωρου τοκετού

*The role of the ultrasonographic assessment of the cervix for the prediction and diagnosis of preterm labour*

Αθανάσιος Χιόνης, Κοριακή Αργυρού

15 - 20

Λοίμωξη και πρόωρος τοκετός. Ο ρόλος των αντιβιοτικών

*Infection and preterm labour. The role of antibiotics*

Νικόλαος Γεωργογιάννης, Αλέξανδρος Τζεφεράκος

21 - 26

Πρόωρος τοκετός. Τοκολυτική θεραπεία και στεροειδή. Ποιά φάρμακα, πότε και πώς

*Preterm labour. Tocolytic treatment and Steroids. Which drugs, when and how?*

Παναγιώτης Τσικούρας, Εμμανουήλ Κοντομανώλης, Γεώργιος Γαλάζιος

27 - 34

Πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων. Διάγνωση και θεραπεία

*Premature rupture of the membranes. Diagnosis and treatment*

Λαμπρινή Καλαμπόκη, Θεόδωρος Στέφος

35 - 39

Ποιός είναι ο ασφαλέστερος τρόπος τοκετού των πρόωρων νεογνών;

*Which is the safest mode of delivery of the preterm neonates?*

Γεώργιος Φαρμακίδης, Κωνσταντίνα Νούσια, Ηλίας Δαλαΐνας

40 - 43

Πρόωρος τοκετός. Βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες συνέπειες για το νεογνό

*Preterm labour. Short and long term consequences for the neonate*

Κωνσταντίνα Γκόλτσιου

44 - 49

Νεογνική φροντίδα του πρόωρου νεογνού

*Neonatal care of the preterm neonate*

Δρ. Μελλομένη Σακλαμάκη - Κοντού

50 - 58

Αναλγησία και αναισθησία στον πρόωρο τοκετό

*Analgesia and anesthesia in preterm labour*

Ελένη Κωστοπούλου

59 - 62

# FREZYDERM ECOVAG<sup>®</sup> BALANCE

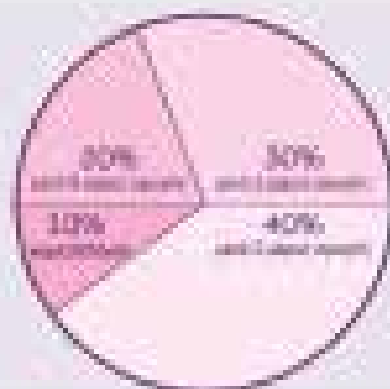
**Αποκατάσταση και διατήρηση υγιούς κοιλιακής κήκαιδας**

**Μοναδική κατασκευασμένη συνδυαστική  
(patent EP 1483483)**

- *Lactobacillus rhamnosus* (P80) (TM)
- *Lactobacillus gasseri* (E80) (TM)



**10 vaginal caps  
CE**



**Άγρια βακτηριακή και μυκητιακή**

**Άγρια ανακόπηση από: κνίσιες, κόκκινες, διασπαστική οσμή, υπε-  
ρβολική έκκριση υγρού**

**Κατακοιλιακή και υπερβολική της βακτηριακή κήκαιδα, οξεία-  
βελόνη ή υποβλεπτική μακροβία και PH**

**Μείωση συνολικής αναμειγμένης βακτηριακής κήκαιδας μετά τη  
θεραπεία**

**Αποκατάσταση και προστασία της φυσιολογικής κήκαιδας κατά τη  
θεραπεία κήκαιδας με τα η οξεία, κατά τη φάση αποβίβασης για  
αναμειγμένη μακροβία, μετά από υποβλεπτική κήκαιδα, μετά από ασυμ-  
πτωματική κήκαιδα**



Κατασκευαστής: ΠΕ. ΠΕΛ.Υ. ΑΕΒΕ, Ε. 041 020000, 0 211 020000  
Σταθμός 4, Τηλεφ. 041 01 010000000, 0 211 020000, 0 211 020000  
www.frezyderm.gr, website: www.frezyderm.com

041 0200 020000 041 020000 041 020000 041 020000



**γαία**  
ΟΜΙΛΟΣ  
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ

ΟΜΙΛΟΣ  
ΙΑΤΡΙΚΟΥ  
ΛΑΪΝΟΥ

...Καλώς ορίσατε στο μέλλον!

Υπεροχή  
Φροντίδα  
Επιστήμη  
Τεχνολογία  
Επιστήμη  
Υπεροχή  
Τεχνολογία  
Φροντίδα  
Επιστήμη  
Τεχνολογία



[www.gaiafamily.gr](http://www.gaiafamily.gr)

Αναζώνη 11, 115 27 Αθήνα  
Τ 210-6491000  
Φ 210-6491212  
E info@gaiafamily.gr

Ο Ομίλος αποτελείται από:  
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΗ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΛΑΪΝΟΥ  
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΗ ΓΑΙΑΣ



# Η γέννηση του περιοδικού

*Το επίσημο περιοδικό της Ένωσης Μαιευτήρων  
Γυναικολόγων Ελλάδος με τίτλο*

*‘Θέματα Μαιευτικής - Γυναικολογίας’ ‘ξανα - γεννιέται’*

---

**Editor - in - Chief**  
**Dr. Λουκάς Κλέντζερης**  
**CCST (UK)**  
**MD (Sheffield)**  
**FRCOG (London)**

---

- Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Sheffield Αγγλίας
  - Ακόλουθος Βρετανικού Βασιλικού Κολλεγίου Μαιευτήρων & Γυναικολόγων
  - Αν. Καθηγητής Μ & Γ Πανεπιστημίου Warwick - UK
  - Διευθυντής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Cardiff - UK
- 

**Α**πό την πρώτη Ιανουαρίου 2015 το περιοδικό έχει νέα συντακτική επιτροπή, καινούργια εμφάνιση (εξωτερική και εσωτερική), διαφορετικό εκδότη και πιο σύγχρονο επιστημονικό πνεύμα για να ανταποκρίνεται καλύτερα στις μεταπτυχιακές εκπαιδευτικές ανάγκες των συναδέλφων Μαιευτήρων - Γυναικολόγων.

Μία από τις καινοτομίες είναι το αφιέρωμα ορισμένων τευχών του περιοδικού σε ένα επιστημονικό θέμα υψίστης σημασίας για την ασθενή και τον Μαιευτήρα - Γυναικολόγο. Το δεύτερο τεύχος είναι αφιερωμένο στον πρόωρο τοκετό. Διακεκριμένοι συνάδελφοι με άρτια επιστημονική γνώση και εξειδίκευση στην μαιευτική και εμβρυομητρική ιατρική, από όλη την Ελλάδα, συμμετέχουν στην συγγραφική ομάδα του περιοδικού για την κάλυψη των εννέα κεφαλαίων του συγκεκριμένου θέματος.

Επίσης το περιοδικό, για πρώτη φορά στην ιστορία του, θα περιλαμβάνει κατευθυντήριες οδηγίες με βάση τεκμηριωμένα δεδομένα (evidence based guidelines) για την πρακτική αντιμετώπιση κλινικών προβλημάτων στην μαιευτική και γυναικολογία. Αυτός ο στόχος θα επιτευχθεί με την συνεργασία του Βρετανικού Βασιλικού Κολλεγίου Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (British Royal College of Obstetricians and Gynaecologists).

Η φιλοσοφία του περιοδικού ‘Θέματα Μαιευτικής - Γυναικολογίας’ είναι να δέχεται άρθρα, από τον ευρύτερο επιστημονικό χώρο, που έχουν σχέση με την υγεία της γυναίκας. Προτεραιότητα θα δίδεται στα άρθρα που έχουν σχέση με την γενική μαιευτική και γυναικολογία ή με μία από τις υποειδικότητες όπως αναπαραγωγική ιατρική, γυναικολογική ογκολογία, ουρογυναικολογία, εμβρυομητρική ιατρική, λαπαροσκοπική και υστεροσκοπική χειρουργική. Επίσης άρθρα σχετιζόμενα με την εκπαίδευση θα είναι πολύ ευπρόσδεκτα.

Ελπίζω το περιοδικό να αποτελέσει ένα πολύτιμο βοήθημα για τον Μαιευτήρα - Γυναικολόγο και να συμβάλει στην άσκηση της μαιευτικής και γυναικολογίας με αποτελεσματικότερο και κυρίως ασφαλέστερο τρόπο.

*Καλή ανάγνωση!*

# Πρόωρος τοκετός. Αιτιολογία - πρόβλεψη - πρόληψη

Γεώργιος Δασκαλάκης, Επίκ. Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών  
Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, ΓΝΑ «Αλεξάνδρα»

## Περίληψη

Ο πρόωρος τοκετός είναι μια πολυπαραγοντική οντότητα η οποία αποτελεί το κυριότερο πρόβλημα της σύγχρονης μαιευτικής. Η μέτρηση του τραχήλου της μήτρας με διακολπικό υπερηχογράφημα, αποτελεί μία από τις καλύτερες, αν όχι την καλύτερη μέθοδο για την πρόγνωση του πρόωρου τοκετού. Μήκος τραχήλου μικρότερο από 25 mm, μεταξύ 16 - 24 εβδομάδων, έχει αποδειχθεί πλέον ότι αποτελεί τον καλύτερο προγνωστικό δείκτη για πρόωρο τοκετό. Όσο πιο νωρίς στην εγκυμοσύνη παρατηρείται μειωμένο μήκος τραχήλου, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα για πρόωρο τοκετό. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος του τραχήλου της μήτρας και η συχνότητα με την οποία θα πρέπει να εκτελείται, εξαρτάται από το μαιευτικό και ιατρικό ιστορικό της κάθε εγκύου καθώς και από τους παράγοντες κινδύνου για την κάθε κύηση και ανάλογα με τα ευρήματα θα πρέπει να ακολουθούνται πρωτόκολλα θεραπείας και παρακολούθησης. Σε γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό πρόωρου τοκετού ή ιστορικό αποβολής δευτέρου τριμήνου, στις οποίες ο τράχηλος της μήτρας στις 16 - 24 εβδομάδες είναι < 25 mm, για μονήρεις κυήσεις, η περίδεση του τραχήλου της μήτρας μπορεί να βελτιώσει την έκβαση της κύησης. Αντίστοιχα καλά αποτελέσματα σε αυτές τις γυναίκες φαίνεται πως έχει και η χρήση διακολπικής προγεστερόνης. Πάντως όταν το μήκος τραχήλου σταδιακά μειώνεται παρά τη χρήση προγεστερόνης, ή όταν αυτό είναι κάτω από 15 mm η περίδεση τραχήλου πρέπει να έχει τον πρώτο λόγο. Τέλος σε επιλεγμένες περιπτώσεις η χρήση του πεσσού μειώνει και αυτή την πιθανότητα πρόωρου τοκετού.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Πρόωρος τοκετός, μήκος τραχήλου, περίδεση, προγεστερόνη, πεσσός

### Αιτιολογία πρόωρου τοκετού

Ο πρόωρος τοκετός (ΠΤ) δεν είναι μία ομοιογενής οντότητα, αλλά το αποτέλεσμα της επίδρασης τελείως διαφορετικών μεταβλητών. Για παράδειγμα μία εκλε-

κτική καισαρική τομή στις 31 εβδομάδες είναι τελείως διαφορετική όσον αφορά την αιτιολογία, την αντιμετώπιση και το περιγεννητικό αποτέλεσμα, από την πρόωρη ρήξη υμένων στις 36 εβδομάδες, ή τον πρόωρο

### Corresponding author

Γεώργιος Δασκαλάκης, Επίκ. Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, ΓΝΑ «Αλεξάνδρα», E - mail: gdaskalakis@yahoo.com

τοκετό ως αποτέλεσμα αιμορραγίας στις 27 εβδομάδες. Ο πρόωρος τοκετός υποδιαιρείται σε τοκετό ως συνέπεια κάποιας επιπλοκής (π.χ. αιμορραγίας), ή ως πρόωρες συστολές, ή πρόωρη ρήξη των υμένων. Αυτές οι διαφορετικές εκδηλώσεις έχουν διαφορετικό υπόβαθρο και διαφορετική επίπτωση σε διαφορετικούς πληθυσμούς<sup>1,2</sup>. Περίπου το 40% των προώρων τοκετών είναι αποτέλεσμα πρόωρων συστολών, 40% πρόωρης ρήξης υμένων και το 20% ιατρικών, ή μαιευτικών ενδείξεων για τοκετό (ιατρογενής πρόωρος τοκετός).

Ο ΠΤ είναι μία πολυπαραγοντική νόσος, ή καλύτερα ένα σύνδρομο που προκαλείται από γενετικούς, ορμονικούς, κοινωνικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες και ο ακριβής μηχανισμός πρόκλησης του είναι τις περισσότερες φορές πολύ δύσκολο να εξακριβωθεί. Μέχρι πριν από μερικά χρόνια πιστευόταν ότι η πλειονότητα των ΠΤ ήταν ιδιοπαθούς αιτιολογίας. Η πρόοδος της ιατρικής στην ανίχνευση λοιμώξεων που μπορεί να είναι ακόμα και ασυμπτωματικές ή υποκλινικές σε συνδυασμό με την εξέλιξη στην μελέτη μικροοργανισμών (βακτηριδίων, ιών, παράσιτων) και στον τρόπο δράσης τους (τοξίνες, ανοσολογική αντίδραση, προσταγλαδίνες, πρωτεάσες κλπ.) βοήθησε να κατανοήσουμε πολλά πράγματα σχετικά με τον σημαντικό ρόλο των λοιμώξεων στην πρόκληση του ΠΤ.

### Πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού

Η πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού συνήθως βασίζεται σε διάφορα συστήματα υπολογισμού του κινδύνου, ή σε δείκτες που πιθανολογούν τον πρόωρο τοκετό. Εδώ θα αναφερθούμε μόνο στην υπερηχογραφική εκτίμηση του τραχήλου και την εμβρυϊκή φιμπρονεκτίνη (γιατί είναι οι μόνοι δείκτες που χρησιμοποιούνται σήμερα).

#### 1. Υπερηχογραφική εκτίμηση του τραχήλου

Η χρήση του διακολπικού υπερηχογραφήματος έκανε δυνατή τη μέτρηση του μήκους του τραχήλου με μεγαλύτερη ακρίβεια από τη δακτυλική εξέταση. Σε 178 εγκύους έγινε σύγκριση της μέτρησης του τραχήλου με διακολπικό και διακολπικό υπερηχογράφημα και με δακτυλική εξέταση. Η διακολπική υπερηχογραφική προσπέλαση δεν είχε προγνωστική αξία, ενώ 76% των προώρων τοκετών κατέστη δυνατό να προβλεφθεί όταν το μήκος του τραχήλου ήταν μικρότερο από 39 χιλιοστά στο διακολπικό υπερηχογράφημα. Συγκριτικά η εξάλειψη του τραχήλου στη δακτυλική εξέταση

ανίχνευσε το 71% των προώρων τοκετών<sup>3</sup>. Στην μελέτη των Lams et al.,<sup>4</sup> βρέθηκε ότι ο κίνδυνος για πρόωρο τοκετό ήταν ιδιαίτερα αυξημένος όταν το μήκος του τραχήλου ήταν κάτω από τη 10η εκατοστιαία θέση για τον πληθυσμό που ελέγχθηκε, παρότι η ευαισθησία της εξέτασης ήταν χαμηλή. Επίσης βρέθηκε ότι η σχέση με τον πρόωρο τοκετό παρέμενε και για μήκος τραχήλου πάνω από τη 10η εκατοστιαία θέση. Γυναίκες με μήκος τραχήλου κάτω από την 25η, 50η, ή 75η, εκατοστιαία θέση είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, σε σχέση με τις γυναίκες με μήκος τραχήλου πάνω από την 75η εκατοστιαία θέση. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την παραδοσιακή άποψη ότι ο τράχηλος είτε είναι, είτε δεν είναι ανεπαρκής. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η διαστολή του έσω τραχηλικού στομίου με προβολή των υμένων (funneling), έχει την ίδια προγνωστική αξία για τον ΠΤ όσο και το μήκος του τραχήλου της μήτρας. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι funneling μικρότερο από 25% δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ΠΤ, ενώ όταν είναι μεγαλύτερο από 25%, τότε αυξάνεται ο κίνδυνος για ΠΤ. Η μέτρηση του μήκους του τραχήλου της μήτρας αποτελεί την εξέταση επιλογής για την πρόγνωση του ΠΤ και το funneling δεν φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για την πρόγνωση του ΠΤ. Ο συνδυασμός, όμως ενός υπερηχογραφικά βραχύ τράχηλου μαζί με funneling, αυξάνει την πιθανότητα για ΠΤ.

#### 2. Εμβρυϊκή φιμπρονεκτίνη (ffn)

Ανοσοϊστοχημικές μελέτες έδειξαν ότι η εμβρυϊκή φιμπρονεκτίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη του εξωκυττάριου χώρου του βασικού φθαρτού που ανευρίσκεται κοντά στο μεσολάχινο διάστημα. Φαίνεται πως ο ρόλος της είναι η διατήρηση της προσκόλλησης του πλακούντα και των υμένων στη μήτρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η εμβρυϊκή φιμπρονεκτίνη ανευρίσκεται φυσιολογικά στις κολποτραχηλικές εκκρίσεις κατά τη διάρκεια των πρώτων 20 εβδομάδων της κύησης οπότε και εξαφανίζεται έως την αυτόματη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων. Έχει επίσης βρεθεί ότι απελευθερώνεται στον κόλπο πριν την έναρξη του τοκετού. Οι Lockwood et al.<sup>5</sup> μελέτησαν 117 γυναίκες με πρόωρο τοκετό και άρρηκτους υμένες. Περίπου οι μισές από αυτές γέννησαν πρόωρα και η παρουσία εμβρυϊκής φιμπρονεκτίνης τις ανίχνευσε με ευαισθησία 81,7% και ειδικότητα 82,5%. Σε αντίθεση από τις εγκύους οι οποίες είχαν τελειόμηνο τοκετό μόνο το 3 - 4% είχαν

θετικά δείγματα. Πρόσφατα οι Lams et al.<sup>6</sup> υπολόγισαν ότι σε έγκυες με θετική δοκιμασία φιμπρονεκτίνης ο κίνδυνος για πρώωρο τοκετό αυξάνει κατά 2 - 4 φορές. Η δοκιμασία φιμπρονεκτίνης αποκτά ακόμα μεγαλύτερη αξία όσον αφορά την ομάδα των εγκύων χαμηλού κινδύνου για πρώωρο τοκετό. Θετική εξέταση εμβρυϊκής φιμπρονεκτίνης μεταξύ 24 και 37 εβδομάδες πρόβλεψε τον πρώωρο τοκετό με ευαισθησία 73% και ειδικότητα 72%<sup>7</sup>.

## ΠΡΟΛΗΨΗ ΠΡΩΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ

### 1. Περιδεση τραχήλου

Εξαιτίας της σύγχυσης σε σχέση με τη διάγνωση της ανεπάρκειας του τραχήλου αλλά και της ευκολίας της επέμβασης, η περιδεση τραχήλου έχει εφαρμοστεί με διάφορες ενδείξεις ως μέθοδος πρόληψης του πρώωρου τοκετού. Οι περισσότεροι σήμερα συμφωνούν ότι η περιδεση τραχήλου έχει τρεις τύπους:

- A. περιδεση με βάση το ιστορικό,
- B. περιδεση με βάση τα υπερηχογραφικά ευρήματα και
- Γ. περιδεση με βάση τα κλινικά ευρήματα.

Η περιδεση με βάση το ιστορικό θα πρέπει να γίνεται μόνο σε έγκυες με ιστορικό τριών πρώωρων τοκετών ή αποβολών β' τριμήνου<sup>8</sup>. Το διακολλικό υπερηχογράφημα αποτελεί την εξέταση επιλογής για γυναίκες στις οποίες, από το ιστορικό τους, τη φυσική εξέταση ή το υπερηχογράφημα ενδείκνυται έλεγχος για πιθανή περιδεση του τραχήλου. Έχει αποδειχθεί ότι το μήκος του τραχήλου της μήτρας αυξάνεται μετά από την περιδεση, και έχει επίσης αποδειχθεί ότι η αύξηση του μήκους του τραχήλου σχετίζεται με αύξηση της πιθανότητας για τελειόμηνη κύηση<sup>9-13</sup>. Μήκος τραχήλου μικρότερο από 25 mm, ή μήκος του τμήματος του τραχήλου πάνω από το επίπεδο της περιδεσης, μικρότερο από 10 mm, αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες για ΠΠ<sup>9-13</sup>. Επίσης έγκυες με εξάλειψη ή διαστολή τραχήλου μπορούν να αντιμετωπισθούν με περιδεση τραχήλου η οποία μειώνει δραματικά την πιθανότητα προωρότητας<sup>14</sup>. Εάν μετά την περιδεση παρατηρηθεί μείωση του μήκους του τραχήλου της μήτρας, τότε αυξάνεται η πιθανότητα για ΠΠ και δεν έχει αποδειχθεί μέχρι σήμερα, ότι κάποια επιπλέον επεμβατική ή φαρμακευτική μέθοδος μειώνει αυτόν τον κίνδυνο. Μάλιστα, σε ορισμένες ασθενείς με βραχύ μήκος τραχήλου μετά την περιδεση, στις οποίες σε δεύτερο χρόνο τοποθετήθηκε ενισχυτικό ράμμα, η πρόγνωση ήταν χειρότερη.

### 2. Προγεστερόνη

Η χρήση της προγεστερόνης σε γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό ΠΠ, φαίνεται να μειώνει την πιθανότητά τους για ΠΠ στις επόμενες κύσεις κατά το ένα τρίτο<sup>15</sup>. Σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτικής και Γυναικολογίας (ACOG) η χορήγηση προγεστερόνης θα πρέπει να συστήνεται σε γυναίκες με μονήρη κύηση και ιστορικό ΠΠ, ενώ δεν φαίνεται να ωφελεί γυναίκες με πολύδυμες κύσεις. Σε γυναίκες με πολύ μικρό μήκος τραχήλου (< 15 mm) το ACOG συστήνει τη χορήγηση προγεστερόνης, χωρίς όμως να υπάρχουν καλές ενδείξεις ότι βελτιώνει το αποτέλεσμα της κύησης<sup>16</sup>. Δύο πρόσφατες τυχαίοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση προγεστερόνης σε γυναίκες με μικρό μήκος τραχήλου, το οποίο είχε διαπιστωθεί με διακολλικό υπερηχογράφημα, μειώνει την πιθανότητα ΠΠ πριν από τις 34 εβδομάδες<sup>17</sup>, και πριν από τις 32 εβδομάδες<sup>18,19</sup>. Σε εγκύους με δίδυμες κύσεις, η χορήγηση προγεστερόνης δεν φαίνεται να μειώνει την πιθανότητα του ΠΠ<sup>20</sup>. Η χορήγηση προγεστερόνης φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα, σε ομάδες υψηλού κινδύνου, αν και χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να εξακριβωθεί ο ακριβής ρόλος της στην πρόληψη του ΠΠ, τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης της.

### 3. Πεσσός

Τα τελευταία χρόνια η χρήση του πεσσού για την πρόληψη του πρώωρου τοκετού επανήλθε στο προσκήνιο. Ο πεσσός που χρησιμοποιείται είναι αυτός τύπου Arabin. Μία πολυκεντρική μελέτη από την Ισπανία, έδειξε ότι σε γυναίκες με μήκος τραχήλου < 25 mm στις 18 - 22 εβδομάδες, η τοποθέτηση πεσσού μείωσε την επίπτωση πρώωρου πριν τις 34 εβδομάδες κατά 88%, όπως επίσης μείωσε τις νεογνικές επιπλοκές<sup>21</sup>. Από την άλλη νεότερη μελέτη έδειξε ότι η προφυλακτική χρήση του πεσσού σε δίδυμες κύσεις δε βελτιώνει το περιγεννητικό αποτέλεσμα<sup>22</sup>. Σε σχέση με τη χρήση αυτής της μεθόδου για την πρόληψη της προωρότητας θα πρέπει να περιμένουμε τα αποτελέσματα και άλλων μελετών να αποδείξουν ή όχι τη χρησιμότητά του. Μέχρι τότε μπορούμε να τον χρησιμοποιούμε σε γυναίκες με μειωμένο μήκος τραχήλου που δεν επιθυμούν ή δεν μπορούν να υποβληθούν σε περιδεση τραχήλου, ή τέλος σε γυναίκες με μειωμένο μήκος τραχήλου που ανακαλύπτονται καθυστερημένα μετά τις 25 εβδομάδες της κύησης όπου η περιδεση τραχήλου θεωρείται πάνω από τα όρια. ☺

## Take home messages

- Ο πρόωρος τοκετός είναι πολυπαραγοντική νόσος.
- Η πρόβλεψή του δεν είναι απόλυτη.
- Το προηγούμενο ιστορικό προωρότητας είναι ο κύριος προγνωστικός παράγοντας.
- Η υπερηχογραφική μέτρηση του μήκους τραχήλου κατά τις 18 - 24 εβδομάδες αποτελεί την καλύτερη μέθοδο screening για πρόωρο τοκετό κατά τη διάρκεια της κύησης.
- Οι κυριότερες παρεμβάσεις για την πρόληψη του πρόωρου τοκετού είναι η χρήση διακολπικής προγεστερόνης, η περίδεση τραχήλου και πιθανώς η χρήση τραχηλικού πεσσού.

## Preterm labour. Aetiology - prediction - prevention

### Synopsis

Preterm delivery is one of the most significant obstetric syndromes. Although it is a multifactorial problem, much attention has been focused on the function of the cervix during the process of preterm labour. The diagnosis of cervical insufficiency is difficult as there are no objective diagnostic criteria. The best screening method for the detection of high - risk women for preterm delivery is the sonographic measurement of cervical length in the mid - trimester. Although widely used, the value of cervical cerclage is still a matter of controversy. The current literature suggests that cervical cerclage can prevent preterm delivery in women with a history of  $\geq 3$  second trimester losses or  $\geq 3$  preterm births and in those with a history of prematurity who have a cervical length  $< 25$  mm in the second trimester. It is also possible to improve the perinatal outcome in patients with cervical dilatation in the mid - trimester. Much attention has attracted the transvaginal use of progesterone. Progesterone can substantially reduce the incidence of preterm birth in women with a history of preterm delivery, as well as in those with a short cervix. In recent years there is evidence that the cervical pessary can also be an alternative method for the prevention of preterm birth.

**KEY WORDS:** Preterm delivery, cervical length, cervical cerclage, progesterone, cervical pessary

### References

1. Savitz DA, Blackmore CA, Thorp JM. Epidemiologic characteristics of preterm delivery: etiologic heterogeneity. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 467 - 471.
2. Rush RW, Keirse MJNC, Howat P, Baum JD, Anderson AB, Turnbull AC. Contribution of preterm delivery to perinatal mortality. *BMJ* 1976; 2: 965 - 968.
3. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of the cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 859 - 867.
4. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996; 334: 567 - 572.
5. Lockwood C, Senyei A, Dische R, Casal D, Shah

- K, Thung S, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991; 325: 669 - 674.
6. Lams J, Goldenberg R, Mercer B, Moawad A, Thom E, Meis P, et al. The preterm prediction study: Recurrence risk of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1035 - 1040.
  7. Lockwood C, Wein R, Lapinski R, Casal D, Berkowitz G, Alvarez M, et al. The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts preterm delivery in an inner - city obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 798 - 804.
  8. MRCOG Working Party on Cervical Cerclage. Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Multicentre trial of cervical cerclage. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 516 - 23.
  9. Quinn MJ. Vaginal ultrasound and cervical cerclage; a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 410 - 416.
  10. Andersen HF, Karimi A, Sakala EP, Kalugdan R. Prediction of cervical cerclage outcome by endovaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1102 - 1106.
  11. Berghella V, Davis G, Wapner RJ. Transvaginal ultrasound of the cervix in pregnancies with prophylactic cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: s173.
  12. Guzman ER, Houlihan C, Vintzileos A, Ivan G, Benito C, Kappy K. The significance of transvaginal ultrasonographic evaluation of the cervix in women treated with emergency cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 471 - 476.
  13. Hedriana HL, Lanouette JM, Haesslein HC, McLean LK. Is there value for serial ultrasonographic assessment of cervical lengths after a cerclage? *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Jun; 198(6): 705.e1 - 6.
  14. Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Management of cervical insufficiency and bulging fetal membranes. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 221 - 226.
  15. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. National Institute of Child Health and Human Development Maternal - Fetal Medicine Units Network. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003; 348: 2379 - 2385.
  16. Society for Maternal Fetal Medicine Publications Committee. ACOG Committee Opinion number 419 October 2008 (replaces no. 291, November 2003). Use of progesterone to reduce preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2008; 112: 963 - 965
  17. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med*. 2007; 357: 462 - 469.
  18. DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Fusey S, et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double - blind, placebo - controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 30: 697 - 705.
  19. Dodd JM, Flenady VJ, Cincotta R, Crowther CA. Progesterone for the prevention of preterm birth: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2008; 112: 127 - 134.
  20. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, Thom EA, Spong CY, et al. National Institute of Child Health and Human Development Maternal - Fetal Medicine Units Network. A trial of 17 alpha - hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med* 2007; 357: 454 - 461.
  21. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodo C, Valle L, Romero A, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open - label randomized controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 1800 - 1806.
  22. Liem S, Schuit E, Hegeman M, Bais J, de Boer K, Bloemenkamp K, et al. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (Pro twin): a multicenter open - label randomized controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 1341 - 1349.

# Ο ρόλος της υπερηχογραφικής εξέτασης του τραχήλου για την πρόβλεψη και τη διάγνωση του πρόωρου τοκετού

Αθανάσιος Χιόνης, Μαιευτήρας Γυναικολόγος  
Κυριακή Αργυρού, Μαιευτήρας Γυναικολόγος  
Τμήμα Γυναικολογικών Υπερήχων Μαιευτηρίου «Μητέρα»

## Περίληψη

Ο πρόωρος τοκετός, οριζόμενος ως τοκετός σε ηλικία κύησης κάτω των 37 εβδομάδων, αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η υπερηχογραφική εξέταση του τραχήλου ασυμπτωματικών εγκύων γυναικών αυξημένου κινδύνου δύνатаι να προβλέψει επιτυχώς τον πρόωρο τοκετό. Υπάρχει ισχυρή ένδειξη ότι η διακοπική εξέταση του τραχήλου στις 22 - 24 εβδομάδες κύησης αποτελεί ένα καλό προγνωστικό παράγοντα στην πρόγνωση αυτόματου πρόωρου τοκετού σε ασυμπτωματικές γυναίκες με πολύδυμη κύηση. Δεν υπάρχει προς το παρόν επαρκής ένδειξη για γενικευμένη προληπτική μέτρηση του μήκους του τραχήλου σε έγκυες γυναίκες χαμηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό. Η υπερηχογραφική εξέταση του μήκους του τραχήλου εγκύων γυναικών με μονήρη κύηση και επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό αποτελεί ένα καλό προγνωστικό δείκτη εκείνων που θα γεννήσουν εντός 7 ημερών. Δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις για να εξαχθούν ισχυρά συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα της μέτρησης του μήκους τραχήλου στην πρόγνωση πρόωρου τοκετού σε συμπτωματικές διδυμες κύσεις.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Πρόωρος τοκετός, μήκος τραχήλου, διακοπικό υπερηχογράφημα

### Εισαγωγή

Ο πρόωρος τοκετός, οριζόμενος ως τοκετός σε ηλικία κύησης κάτω των συμπληρωμένων 37 εβδομάδων, αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα περιγεννητικής

νοσηρότητας και θνησιμότητας<sup>1</sup>. Το 2010 εκτιμάται ότι γεννήθηκαν 14,9 εκατομμύρια νεογνά πρόωρα, ποσοστό 11,1% των ζώντων γεννήσεων παγκοσμίως, κυμαινόμενο μεταξύ περίπου 5% σε χώρες της Ευρώ-

### Corresponding author

Αθανάσιος Δ. Χιόνης Μαιευτήρας - Γυναικολόγος, Υπεύθυνος Τμήματος Γυναικολογικών Υπερήχων Μαιευτηρίου «Μητέρα», ΜΗΤΕΡΑ, Ερυθρού Σταυρού 6, Μαρούσι Αθήνα, E - mail: ath.chionis@yahoo.gr

της και 18% σε ορισμένες χώρες της Αφρικής. Ποσοστό μεγαλύτερο από 60% των πρόωρων τοκετών παρατηρήθηκε σε χώρες της νοτίου Ασίας και της υποσαχάρου Αφρικής<sup>2</sup>.

Η υπερηχογραφική εξέταση του τραχήλου δυνατόν να καταδείξει γυναίκες αυξημένου κινδύνου για πρόωρο τοκετό και εν συνεχεία μέσω στρατηγικών πρόληψης και παρέμβασης να οδηγήσει σε μείωση του ποσοστού πρόωρου τοκετού<sup>1</sup>.

### Υπερηχογραφική εκτίμηση τραχήλου

Ο τράχηλος δύναται να εκτιμηθεί υπερηχογραφικά διακοιλιακά, διακολπικά ή διαπερινεϊκά<sup>3</sup>. Κατά την διακοιλιακή προσέγγιση απαιτείται γεμάτη ουροδόχος κύστη. Αυτό φαίνεται ότι τεχνικά αυξάνει το μήκος του τραχήλου. Η επιτυχής απεικόνιση του τραχήλου διακοιλιακά εξαρτάται από το μήκος του τραχήλου<sup>4</sup>. Σε πρόσφατη κλινική μελέτη διαπιστώθηκε υπερεκτίμησης του τραχήλου μεταξύ γυναικών με βραχύ τράχηλο, με αποτέλεσμα την υποδιάγνωση σε 57% των περιπτώσεων κατά τη διακοιλιακή προσέγγιση σε σχέση με την διακολπική μέτρηση<sup>5</sup>.

Συνεπώς η διακοιλιακή προσέγγιση δυνατόν να χρησιμοποιηθεί σε μια αρχική εκτίμηση του μήκους του τραχήλου αλλά για ακριβή εκτίμηση αυτού χρειάζεται άλλη προσέγγιση<sup>6</sup>.

Κατά τη διακολπική προσέγγιση, μετά την ούρηση, η γυναίκα τοποθετείται σε θέση λιθοτομής και ο ηχοβολέας εισέρχεται στον πρόσθιο κολπικό θύλο. Ο τράχηλος απεικονίζεται στην επιμήκη τομή, ο ενδοτραχηλικός βλεννογόνος αναγνωρίζεται και το μήκος του τραχήλου καθορίζεται ως η απόσταση μεταξύ του έσω και του έξω τραχηλικού στομίου. Εάν υπάρχει χοάνωση ο δείκτης μέτρησης τοποθετείται στην κορυφή της χοάνης. Κατά την διαπερινεϊκή προσέγγιση, σε περιπτώσεις όπου αποφεύγουμε την διακολπική προσέγγιση, όπως είναι η πρόωρη ρήξη των υμένων ή σε άρνηση των ασθενών σε διακολπική προσέγγιση, ο ηχοβολέας τοποθετείται στα μεγάλα χείλη/περίνεο και περιστρέφεται μέχρις ότου ολόκληρο το τραχηλικό κανάλι, καθώς και το έσω και το έξω τραχηλικό στόμιο αναγνωρίζονται<sup>3</sup>.

Στο 78% των περιπτώσεων που κατέστη δυνατόν να γίνουν μετρήσεις διαπερινεϊκά και διακολπικά, η διαφορά μεταξύ διακολπικής και διαπερινεϊκής μέτρησης του τραχήλου ήταν μεταξύ +/- 6mm<sup>7</sup>.

### Υπερηχογραφική εξέταση τραχήλου σε έγκυες γυναίκες χαμηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό

Οι Kuusela και συνεργάτες μέτρησαν το μήκος του τραχήλου διακολπικά σε 2.012 ασυμπτωματικές γυναίκες με μονήρη κύηση χωρίς εμβρυικές ανωμαλίες μεταξύ 16 - 23 εβδομάδες κύησης σε προοπτική μελέτη. Επιβεβαίωσαν τον αυξημένο κίνδυνο αυτόματου πρόωρου τοκετού σε γυναίκες με βραχύ τράχηλο ( $\leq 25\text{mm}$ )<sup>8</sup>.

Σε πρόσφατη προοπτική μελέτη 1.569 γυναικών με μονήρη κύηση μετρήθηκε το μήκος του τραχήλου διακολπικά μεταξύ 18 - 24 εβδομάδες κύησης. Οι συγγραφείς αναφέρουν ποσοστό αυτόματου πρόωρου τοκετού 3,2% στην ομάδα γυναικών με ιστορικό προηγούμενης τελειόμηνης κύησης και 5% στην ομάδα των πρωτοτόκων γυναικών. Αναφέρουν χαμηλότερο ποσοστό μικρού μήκους τραχήλου ( $\leq 20\text{mm}$ ) στην ομάδα των γυναικών με ιστορικό τελειόμηνης κύησης<sup>9</sup>.

Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση μελετών μονήρων και διδύμων κύσεων συμπεραίνεται ότι η μονήρης μέτρηση μήκους τραχήλου διακολπικά μεταξύ 18 - 24 εβδομάδες κύησης αποτελεί καλύτερο δείκτη πρόγνωσης πρόωρου τοκετού σε σχέση με αλλαγή του μήκους σε διαδοχικές μετρήσεις<sup>10</sup>.

Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βάσης δεδομένων Cochrane βασισμένη σε 5 μελέτες, οι συγγραφείς διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της υπερηχογραφικής εξέτασης του τραχήλου για την αποφυγή πρόωρου τοκετού. Εκτιμούν ότι δεν υπάρχει προς το παρόν επαρκής ένδειξη για γενικευμένη προληπτική μέτρηση του μήκους του τραχήλου<sup>11</sup>.

Σε πρόσφατη προοπτική μελέτη μετρήθηκε το μήκος του τραχήλου μεταξύ 24 - 28 εβδομάδες κύησης σε 1.884 έγκυες γυναίκες χαμηλού κινδύνου. Δεν ευρέθη στατιστική διαφορά στο μήκος του τραχήλου μεταξύ γυναικών που είχαν πρόωρο τοκετό και εκείνων που γέννησαν τελειόμηνα, αμφισβητώντας την αποτελεσματικότητα της υπερηχογραφικής εξέτασης του τραχήλου για την πρόγνωση πρόωρου τοκετού στην ομάδα γυναικών χαμηλού κινδύνου<sup>12</sup>. Σε πληθυσμιακή προοπτική πολυκεντρική μελέτη 39.284 γυναικών με μονήρη κύηση προτείνεται ένα μοντέλο ολοκληρωμένης εξατομικευμένης πρόβλεψης κινδύνου αυτόματου πρόωρου τοκετού στηριζόμενο σε συνδυασμό ιστορικού της εγκύου και της διακολπικής μέτρησης του τραχήλου στις 22 - 24 εβδομάδες κύησης<sup>13</sup>.

Οι Edi Vaisbuch και συνεργάτες διενήργησαν αναδρομική μελέτη σειρών 78 ασυμπτωματικών εγκύων γυναικών με μονήρη κήση και μη μετρήσιμο μήκος τραχήλου (0 mm) στην διακολπική υπερηχογραφική εξέταση αυτού μεταξύ 14 - 28 εβδομάδων κήσης. Στη μελέτη συμπεριλαμβάνονται 34 γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού.

Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι 75,3% των εγκύων γέννησαν πριν τη 32η εβδομάδα κήσης, ενώ το ποσοστό των γυναικών που γέννησαν εντός 7 και 14 ημερών ήταν 28,2% και 35,6% αντίστοιχα<sup>14</sup>.

Σε συγχρονική μελέτη 647 εγκύων γυναικών με μονήρη κήση έγινε μέτρηση μήκους τραχήλου μεταξύ 24 - 40 εβδομάδες κήσης. Οι συγγραφείς στηριζόμενοι στα αποτελέσματα της μελέτης τους εισηγούνται τη διενέργεια τριών διαδοχικών διακολπικών μετρήσεων μήκους τραχήλου, μια σε κάθε τρίμηνο, στη προσπάθεια ανίχνευσης γυναικών αυξημένου κινδύνου για αυτόματο πρόωρο τοκετό καθώς και στην εκτίμηση της πιθανότητας τοκετού για δεδομένη ηλικία κήσης κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου<sup>15</sup>.

#### **Υπερηχογραφική εξέταση τραχήλου σε ασυμπτωματικές έγκυες γυναίκες υψηλού κινδύνου**

Σε συστηματική ανασκόπηση 14 μελετών που περιλάμβαναν ασυμπτωματικές έγκυες γυναίκες αυξημένου κινδύνου συμπεραίνεται ότι η υπερηχογραφική εξέταση του τραχήλου δύναται να προβλέψει επιτυχώς τον πρόωρο τοκετό στον αναφερόμενο πληθυσμό<sup>16</sup>. Σε αναδρομική μελέτη εξετάστηκαν δύο υποομάδες εγκύων γυναικών με μονήρη κήση. Η πρώτη ομάδα περιελάμβανε έγκυες γυναίκες με ιστορικό αυτόματου πρόωρου τοκετού και ιστορικό πρόωρης ρήξης υμένων. Η δεύτερη ομάδα περιελάμβανε έγκυες γυναίκες με ιστορικό αυτόματου πρόωρου τοκετού με άρρηκτο θυλάκιο κατά την έναρξη τοκετού. Και οι δύο ομάδες μελέτης είχαν αυξημένο κίνδυνο αυτόματου πρόωρου τοκετού < 35 εβδομάδων (μήκος τραχήλου < 3,0 cm)<sup>17</sup>. Σε αναδρομική μελέτη 705 γυναικών με μονήρη κήση αυξημένου κινδύνου για πρόωρο τοκετό συμπεραίνεται ότι η ηλικία κήσης κατά την οποία διενεργείται η διακολπική μέτρηση του μήκους τραχήλου επηρεάζει σημαντικά τον εκτιμώμενο κίνδυνο αυτόματου πρόωρου τοκετού<sup>18</sup>.

Σε πρόσφατη μελέτη συμπεραίνεται ότι είναι δυνατή

η πρόγνωση αυτόματου πρόωρου τοκετού σε ασυμπτωματικές γυναίκες υψηλού κινδύνου χρησιμοποιώντας ένα συνδυαστικό μοντέλο μέτρησης μήκους τραχήλου και ποσοτικής μέτρησης εμβρυικής ινωδονεκτίνης<sup>19</sup>.

#### **Υπερηχογραφική εξέταση τραχήλου σε ασυμπτωματικές έγκυες γυναίκες με πολύδυμη κήση**

Σε μελέτη 43 ασυμπτωματικών γυναικών με τρίδυμη κήση το ποσοστό πρόωρου τοκετού < 33 εβδομάδες αυξήθηκε εκθετικά αντιστρόφως ανάλογα με τη μείωση του μήκους τραχήλου στις 22 - 24 εβδομάδες κήσης. Παρατηρήθηκε ποσοστό πρόωρου τοκετού 8% σε μήκος τραχήλου 36 - 48mm, 11% σε μήκος τραχήλου 26 - 35mm, 33% σε μήκος τραχήλου 16 - 25mm και 67% σε μήκος τραχήλου ≤ 15mm<sup>20</sup>. Σε άλλη μελέτη 464 ασυμπτωματικών γυναικών με δίδυμη κήση το ποσοστό πρόωρου τοκετού < 33 εβδομάδες ήταν αντιστρόφως ανάλογο του μήκους τραχήλου στις 22 - 24 εβδομάδες<sup>21</sup>. Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση υπάρχει ισχυρή ένδειξη ότι η διακολπική εξέταση του τραχήλου στις 20 - 24 εβδομάδες κήσης αποτελεί έναν καλό προγνωστικό παράγοντα στην πρόγνωση αυτόματου πρόωρου τοκετού σε ασυμπτωματικές γυναίκες με δίδυμο κήση. Μήκος τραχήλου < 20mm αποτελεί προγνωστικό παράγοντα αυτόματου πρόωρου τοκετού < 32 και 34 εβδομάδες κήσης<sup>22</sup>.

Σε πρόσφατη μελέτη συμπεραίνεται ότι η διαδοχική μέτρηση του μήκους τραχήλου, με βράχυνση αυτού ≥ 25% αποτελεί καλό προγνωστικό παράγοντα για πρόωρο τοκετό σε ασυμπτωματικές έγκυες γυναίκες με δίδυμο κήση<sup>23</sup>.

#### **Υπερηχογραφική εξέταση τραχήλου σε συμπτωματικές έγκυες γυναίκες**

Σε μια πρόσφατη μεταανάλυση διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα της μέτρησης του μήκους του τραχήλου στην πρόγνωση πρόωρου τοκετού σε γυναίκες με μονήρη κήση και άρρηκτο θυλάκιο που εμφανίζουν επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό. Χρησιμοποιήθηκαν 25 μελέτες στην τελική ανάλυση. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι 7% των γυναικών γέννησαν εντός 48 ωρών και 11% των γυναικών γέννησαν εντός 7 ημερών. Μήκος τραχήλου < 15mm διαπιστώνεται σε λιγότερο από 10% των συμπτωματικών γυναικών και αποτελεί προγνωστικό δείκτη για 60% των γυναικών που

θα γεννήσουν εντός 7 ημερών. Εν αντιθέσει, μήκος τραχήλου > 15mm δυνατόν να αποτελεί καθουχαστικό σημείο, με το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών των γυναικών να μην γεννούν εντός 7 ημερών. Μόνο 4% αυτών των συμπτωματικών γυναικών με ηλικία κύησης < 34 εβδομάδες θα γεννήσουν εντός 7 ημερών (μήκος τραχήλου > 15mm)<sup>24</sup>.

Σε κλινική μελέτη εξετάστηκαν 195 συμπτωματικές γυναίκες με μονήρη κύηση 24 - 36 εβδομάδων κύησης με ρυθμικές και επώδυνες συστολές μήτρας, άρρηκτο θυλάκιο και διαστολή τραχήλου < 3cm. Ακολούθησε τοκετός εντός 7 ημερών σε ποσοστό 51,4% στην ομάδα γυναικών με μήκος τραχήλου < 15mm και σε ποσοστό 0,6% στην ομάδα γυναικών με μήκος τραχήλου ≥ 15mm. Η προγνωστική αξία της διακολπικής υπερηχογραφικής εξέτασης μήκους τραχήλου για εκτίμηση κινδύνου πρόωρου τοκετού εντός 7 ημερών δεν βελτιώθηκε με την προσθήκη εξέτασης εμβρυικής ινωδονεκτικής κολποτραχηλικών εκκρίσεων<sup>25</sup>.

Σε μια πρόσφατη συγχρονική μελέτη ευρέθη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ μέτρησης μήκους τραχήλου < 25mm και επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού<sup>26</sup>. Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις προκειμένου να εξαχθούν ισχυρά συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα της μέτρησης του μήκους τραχήλου στην πρόγνωση πρόωρου τοκετού σε συμπτωματικές δίδυμες κυήσεις, ιδιαίτερα στην πρόγνωση τοκετού εντός 7 ημερών<sup>27</sup>.

### Συμπεράσματα

Η διακολπική υπερηχογραφική εξέταση του μήκους του τραχήλου εγκύων γυναικών στο δεύτερο τρίμη-

νο της κύησης, ανεξαρτήτως μαιευτικού ιστορικού, δυνατόν να καταδείξει ασυμπτωματικές γυναίκες αυξημένου κινδύνου για πρόωρο τοκετό, καθώς επίσης να κατευθύνει την αντιμετώπιση εγκύων γυναικών με ιστορικό πρόωρου τοκετού σύμφωνα με το μήκος τραχήλου στην παρούσα κύηση. Η εφαρμογή μιας τέτοιας στρατηγικής διαλογής φαίνεται αιτιολογημένη αν και όχι υποχρεωτική.

Η έλλειψη σαφώς τεκμηριωμένων ενδείξεων της καθολικής εφαρμογής μέτρησης μήκους τραχήλου σε έγκυες γυναίκες δυνατόν να οφείλεται σε έλλειψη κλινικών μελετών σε κατάλληλα επλεγμένους πληθυσμούς και σαφών θεραπευτικών προσεγγίσεων για συγκεκριμένες υποομάδες γυναικών.

Η καθολική εξέταση του μήκους του τραχήλου εγκύων γυναικών και η μετά την υπερηχογραφική ένδειξη κλινική αντιμετώπιση αναμένεται να έχει σαν αποτέλεσμα λιγότερες θεραπευτικές παρεμβάσεις, μείωση της ανησυχίας για έναν σημαντικό αριθμό εγκύων γυναικών και τελικά μέσω αποτελεσματικής πρόληψης, μείωση του ποσοστού πρόωρου τοκετού.

Η αίσθηση των συγγραφέων είναι ότι περαιτέρω καλά σχεδιασμένες προοπτικές, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες θα καταδείξουν την ανάγκη για υπερηχογραφική παρακολούθηση εγκύων γυναικών υψηλού κινδύνου με μέτρηση μήκους τραχήλου να ξεκινά από την 15η εβδομάδα κύησης και να επαναλαμβάνεται κατά τακτά χρονικά διαστήματα αναλόγως του ιστορικού και της απόλυτης τιμής του μήκους τραχήλου ή του ρυθμού μείωσης του μήκους αυτού.

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις θα εφαρμόζονται στο υποσύνολο των γυναικών που θα αναπτύξουν βραχύ τραχήλο. ☺

## Take home messages

- Η διακολπική υπερηχογραφική εξέταση του μήκους του τραχήλου εγκύων γυναικών στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, ανεξαρτήτως μαιευτικού ιστορικού, δυνατόν να καταδείξει ασυμπτωματικές γυναίκες αυξημένου κινδύνου για πρόωρο τοκετό.
- Υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού και μέτρησης μήκους τραχήλου < 25mm.
- Μήκος τραχήλου < 20mm στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης αποτελεί προγνωστικό παράγοντα πρόωρου τοκετού < 34 εβδομάδων κύησης.

## *The role of the ultrasonographic assessment of the cervix for the prediction and diagnosis of preterm labour*

### *Synopsis*

Preterm birth, delivery before 37 completed weeks of gestation, is the leading cause of perinatal morbidity and mortality worldwide. Cervical length measured by transvaginal ultrasonography in asymptomatic high - risk women (history of spontaneous preterm birth, uterine anomalies or excisional cervical procedures) is predictive of spontaneous preterm birth. Measurement of cervical length is a useful predictor of the risk for spontaneous preterm delivery in asymptomatic women with twin or triplet pregnancies. However further studies are needed to determine whether universal transvaginal ultrasound cervical length screening is indicated in asymptomatic low risk women with singleton pregnancies for predicting preterm labour.

Measurement of cervical length in women with a singleton pregnancy presenting with threatened preterm labour can detect a significant proportion of those who will deliver within 1 week, while there is limited evidence on the accuracy of this measurement in symptomatic women with a twin pregnancy.

**KEY WORDS:** Preterm birth, cervical length, transvaginal ultrasound scanning

### *References*

1. Lim K, Butt K, Crane JM. SOGC Clinical Practice Guideline. Ultrasonographic cervical length assessment in predicting preterm birth in singleton pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33: 486 - 499.
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379:2162 - 72.
3. Kagan KO, Sonek J. How to measure cervical length. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 45: 358 - 62.
4. To MS, Skentou C, Cicero S, Nicolaidis KH. Cervical assessment at the routine 23 weeks' scan: problems with transabdominal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15:292 - 6.
5. Hernandez - Andrade E, Romero R, Ahn H, Hussein Y, Yeo L, Korzeniewski SJ, et al. Transabdominal evaluation of uterine cervical length during pregnancy fails to identify a substantial number of women with a short cervix. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25: 1682 - 9.
6. Peng CR, Chen CP, Wang KG, Wang LK, Chen CY, Chen YY. The reliability of transabdominal cervical length measurement in a low - risk obstetric population: Comparison with transvaginal measurement. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015; 54: 167 - 71.
7. Cicero S, Skentou C, Souka A, To MS, Nicolaidis KH. Cervical length at 22 - 24 weeks of gestation: comparison of transvaginal and transperineal - translabial ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 17: 335 - 40.
8. Kuusela P, Jacobsson B, Soderlund M, Bejлум C, Almstrom E, Ladfors L, et al. Transvaginal sonographic evaluation of cervical length in the second trimester of asymptomatic singleton pregnancies, and the risk of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015; 94: 598 - 607.
9. Orzechowski KM, Boelig R, Nicholas SS, Baxter J, Berghella V. Is universal cervical length screening

- indicated in women with prior term birth? Am J Obstet Gynecol. 2015; 212: 1 - 5.
10. Conde - Agudelo A, Romero R. Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2015; pii S0002 - 9378.
  11. Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery 2012; Cochrane Database Syst Rev. 1: CD007235.
  12. Tripathi R, Tyagi S, Singh N, Mala YM, Singh C, Bhalla P, et al. Can preterm labour be predicted in low risk pregnancies? Role of clinical, sonographic, and biochemical markers. J Pregnancy. 2014; 623269.
  13. To MS, Skentou CA, Royston P, Yu CK, Nicolaides KH. Prediction of patient - specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: a population - based prospective study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006; 27: 362 - 7.
  14. Vaisbuch E, Romero R, Mazaki - Tovi S, Erez O, Kusanovic JP, Mittal P, et al. The risk of impending preterm delivery in asymptomatic patients with a nonmeasurable cervical length in the second trimester. Am J Obstet Gynecol. 2010; 203: e1 - 9.
  15. Souka AP, Papastefanou I, Papadopoulos G, Chrelias C, Kassanos D. Cervical length in late second and third trimesters: a mixture model for predicting delivery. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015; 45: 308 - 12.
  16. Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008; 31: 579 - 87.
  17. Crane JM, Hutchens D. Use of transvaginal ultrasonography to predict preterm birth in women with a history of preterm birth. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008; 32: 640 - 5.
  18. Berghella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. Obstet Gynecol. 2007; 110: 311 - 7.
  19. Kuhrt K, Smout E, Hezelgrave N, Seed PT, Carter J, Shennan AH. Development and validation of a predictive tool for spontaneous preterm birth incorporating cervical length and quantitative fetal fibronectin in asymptomatic high - risk women. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015; Doi:10.1002/ uog.14865.
  20. To MS, Skentou C, Cicero S, Liao AW, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks in triplets: prediction of spontaneous preterm delivery. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000; 16: 515 - 8.
  21. Skentou C, Souka AP, To MS, Liao AW, Nicolaides KH. Prediction of preterm delivery in twins by cervical assessment at 23 weeks. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001; 17:7 - 10.
  22. Conde - Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2010; 203: 1 - 12.
  23. Khalil MI, Alzahrani MH, Ullah A. The use of cervical length and change in cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in asymptomatic twin pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013; 169: 193 - 6.
  24. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for the prediction of preterm birth in women with threatened preterm labour: a meta - analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010; 35: 54 - 64.
  25. Tsoi E, Akmal S, Geerts L, Jeffery B, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labour. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006; 27: 368 - 72.
  26. El - Ardat MA, Gavrankapetanovic F, Abou El - Ardat KA, Dekovic S, Murtezic S, Mehmedbasic E, et al. Ultrasound measurement of cervical length as predictor of threatened preterm birth: a predictive model. Acta Inform Med. 2014; 22: 306 - 8.
  27. Liem SM, van de Mheen L, Bekedam DJ, van Pampus MG, Opmeer BC, Lim AC, et al. Cervical length measurement for the prediction of preterm birth in symptomatic women with a twin pregnancy: a systematic review and meta - analysis. Obstet Gynecol Int. 2013; article ID 125897.

# Λοίμωξη και πρόωρος τοκετός. Ο ρόλος των αντιβιοτικών

Νικόλαος Γεωργγιάννης MD, Msc, Αλέξανδρος Τζεφεράκος MD, PhD

Μαιευτική - Γυναικολογική κλινική ΡΕΑ. Μονάδα γονιμότητας και υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

## Περίληψη

Ο πρόωρος τοκετός αποτελεί ακόμη και σήμερα σημαντικό πρόβλημα τόσο για τους μαιευτήρες όσο και για τους νεογνολόγους. Η αιτιοπαθογένεια της προωρότητας είναι πολυπαραγοντική και δεν έχει πλήρως διερευνηθεί. Η λοίμωξη αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου του πρόωρου τοκετού. Η πρόωρη πρόιμη ρήξη των υμένων οφείλεται στον παράγοντα λοίμωξη, και μπορεί να είναι κλινική, υποκλινική και ασυμπτωματική. Η εστία λοίμωξης μπορεί να αφορά το γεννητικό σύστημα της γυναίκας, το ουροποιητικό, το γαστρεντερικό καθώς και άλλα συστήματα απομακρυσμένα από τον κόλπο της εγκύου. Τα αντιβιοτικά χορηγούνται για την θεραπεία της λοίμωξης είτε εμπειρικά είτε στοχευμένα. Η χορήγηση αντιμικροβιακών δεν αναστέλλει τον πρόωρο τοκετό αλλά αυξάνει την λανθάνουσα περίοδο από 2 ως 7 ημέρες με αποτέλεσμα να προλαβαίνουν να δράσουν τα κορτικοστεροειδή. Η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών δεν προλαμβάνει τον πρόωρο τοκετό. Οι μακρολίδες, η αμπικιλίνη, η κλινδαμυκίνη, η μετρονιδαζόλη και οι πενικιλίνες έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της λοίμωξης στον πρόωρο τοκετό. Η χρήση κλαβουλανικού οξέος προκαλεί νεκρωτική εντεροκολίτιδα στα νεογνά και πρέπει να αποφεύγεται. Η θεραπεία γίνεται ενδοφλεβίως τις 2 πρώτες μέρες και από το στόμα για 5 - 7 ημέρες ακόμη.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Πρόωρος τοκετός, λοίμωξη, αντιβιοτικά

Ο πρόωρος τοκετός είναι ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο που ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για την νεογνική νοσηρότητα και θνητότητα. Η συχνότητα του κυμαίνεται στο 10 - 12% των τοκετών και αφορά 467.000 γεννήσεις στις

ΗΠΑ<sup>1</sup>. Στην Ευρώπη και στις αναπτυγμένες χώρες τα ποσοστά πρόωρου τοκετού είναι λίγο χαμηλότερα. Το 75% της νεογνικής θνητότητας καθώς και το 50% των μακροπρόθεσμων νευρολογικών προβλημάτων των παιδιών οφείλονται στον πρόωρο

### Corresponding author

Γεωργγιάννης Νίκος, Πραξιτέλους 121, Πειραιάς, 18532, Κιν. 6932560070, E - mail: ngeorgog@yahoo.gr

Πίνακας 1		
Αιτιολογικός παράγοντας	Ποσοστό (%) ανεύρεσης στην κόρηση	Οδός μετάδοσης
Mycoplasma hominis	20	Ανιούσα οδός
Ureaplasma urealiticum	60	Ανιούσα οδός
Gardnerella vaginalis- anaerobe	10 - 15	Ανιούσα οδός
Streptococcus agalactiae	3 - 18	Ανιούσα οδός
Trichomonas vaginalis	34	Ανιούσα οδός

τοκετό<sup>2</sup>. Η δυσκολία στην αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού οφείλεται στην πολυπαραγοντική αιτιολογία του. Σήμερα υπάρχουν 3 μεγάλες υποκατηγορίες πρόωρου τοκετού:

1. Αυτόματος πρόωρος τοκετός 50%
2. Ιατρογενής προωρότητα για μητρικούς ή εμβρυικούς λόγους 30%
3. Πρόωρη πρόιμη ρήξη των υμένων 20%<sup>3</sup>.

Το 70% των πρόωρων τοκετών συσχετίζονται με κάποιου βαθμού λοίμωξη (κλινική ή υποκλινική, χρόνια, ή ασυμπτωματική). Η παρουσία λοίμωξης είναι δεδομένη στην πρόιμη ρήξη των υμένων. Ο αυτόματος πρόωρος τοκετός συνοδεύεται με υψηλά ποσοστά ασυμπτωματικής ή υποκλινικής φλεγμονής. Η εικόνα χοριοαμνιονίτιδας εμφανίζεται στο 25 - 40% του αυτόματου πρόωρου τοκετού. Όσο ισχυρότερη είναι η λοίμωξη τόσο νωρίτερα εκδηλώνεται ο πρόωρος τοκετός. Αν και η λοίμωξη είναι αρκετά συχνή στον πρόωρο τοκετό, πολλές φορές δεν απομονώνεται κάποιος συγκεκριμένος λοιμογόνος παράγοντας<sup>4</sup>.

#### Παθογόνοι μικροοργανισμοί που ενέχονται στον πρόωρο τοκετό

Η ανίχνευση των μικροβίων που ενοχοποιούνται στον πρόωρο τοκετό κατέχει σπουδαίο ρόλο στην επιλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού. Οι μέχρι σήμερα μελέτες αναφέρουν τους παρακάτω λοιμογόνους μικροοργανισμούς: Ureaplasma

urealiticum, Mycoplasma hominis, Gardnerella vaginalis, peptostreptococcus, και bacteroides species (πίνακας 1). Τα αναφερθέντα μικρόβια ανήκουν στην χλωρίδα του κόλπου και αποικίζουν το χόριο και/ή το άμνιο με την ανιούσα οδό. Το ουρεόπλασμα και το μυκόπλασμα ανευρέθηκαν στα περισσότερα δείγματα αμνιακού υγρού και πλακούντα ασθενών με χοριοαμνιονίτιδα<sup>5,6</sup>. Η βακτηριακή κολλιπίδα από Gardnerella και Mobilincus αυξάνει τον κίνδυνο προωρότητας 2 - 4 φορές από τον γενικό πληθυσμό<sup>7</sup>. Τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα όπως η σύφιλη, οι τριχομονάδες, τα χλαμύδια και ο γονόκοκκος ανιχνεύονται στον πρόωρο τοκετό και την χοριοαμνιονίτιδα αλλά σε μικρότερη συχνότητα. Ο στρεπτόκοκκος της ομάδας B και το E. Coli έχουν ενοχοποιηθεί για πρόωρο τοκετό και χρήζουν θεραπείας.

Τέλος υπάρχουν μη γυναικολογικές λοιμώξεις που έχουν ενοχοποιηθεί στην αιτιολογία του πρόωρου τοκετού όπως είναι η πνευμονία, η πνευμονοφυρίτιδα, η περιοδοντίτιδα και οι γαστρεντερικές λοιμώξεις.

Ο μηχανισμός δράσης αυτών των λοιμώξεων δεν είναι η ανιούσα οδός αλλά η έντονη συστηματική φλεγμονώδης απάντηση του οργανισμού η οποία ανάλογα με το ανοσοποιητικό σύστημα της εγκύου δύναται να προκαλέσει πρόωρο τοκετό. Η περιοδοντίτιδα κατ'εξάιρεση πιστεύεται πως προκαλεί βακτηριαιμία και αιματογενή διασπορά στο χόριο και το άμνιο<sup>8</sup>.

### Θεραπεία της λοίμωξης στον πρόωρο τοκετό.

Πολλές μελέτες στην διεθνή βιβλιογραφία αναφέρουν την ανάγκη θεραπείας της λοίμωξης είτε εμπειρικά είτε στοχευμένα αν ο αιτιολογικός παράγοντας είναι γνωστός. Η διάρκεια θεραπείας κυμαίνεται ανάλογα με το μικρόβιο και την ηλικία κύησης. Η χημειοπροφύλαξη που χρησιμοποιείται σήμερα συνίσταται σε μονοθεραπεία με β - λακτάμες, αμπικιλίνη, ερυθρομυκίνη, ή σε συνδυασμό με κλινδαμυκίνη ή με μετρονιδαζόλη για 7 - 10 ημέρες. Η αντιβιοτική θεραπεία πρέπει να γίνεται ενδοφλεβίως τις 2 πρώτες μέρες και στην συνέχεια από το στόμα. Τα αντιβιοτικά πρέπει να χορηγούνται σε διπλάσια δόση από το σύνηθες γιατί μόνο το 50% της ποσότητας τους διαπερνά τον πλακούντα. Η εβδομαδιαία θεραπεία φαίνεται να υπερτερεί των μακροχρόνιων αγωγών τόσο στην νεογνική επιβίωση όσο και στην μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από τα αντιβιοτικά<sup>9,10</sup>.

Κύριος στόχος της αντιμικροβιακής θεραπείας είναι η επιμήκυνση του λανθάνοντος χρονικού διαστήματος από την πρόωμη ρήξη των υμένων ως τον πρόωρο τοκετό μειώνοντας την μητρική και την νεογνική νοσηρότητα. Έχει δειχθεί ότι η αντιβιοτική θεραπεία στην έγκυο ελαττώνει τον κίνδυνο χοριοαμνιονιτίδας χωρίς να επηρεάζει το ποσοστό της καισαρικής τομής και της ενδομητρίτιδας μετά τον τοκετό. Όσον αφορά το νεογνό η αντιμικροβιακή θεραπεία φαίνεται να βελτιώνει την συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας, σηψαιμίας και νεκρωτικής εντεροκολίτιδας χωρίς να βελτιώνει τα συνολικά ποσοστά νεογνικής επιβίωσης<sup>11</sup>.

### Εμπειρική θεραπεία

Οι μακρολίδες (ερυθρομυκίνη, αζιθρομυκίνη), οι β - λακτάμες, η κλινδαμυκίνη και η μετρονιδαζόλη έχουν χρησιμοποιηθεί ως εμπειρική θεραπεία για την πρόληψη της λοίμωξης στον πρόωρο τοκετό. Ο συνδυασμός των παραπάνω αντιμικροβιακών προσφέρει εμπειρική κάλυψη έναντι κοινών μικροβίων όπως είναι το μυκόπλασμα, το ουρεόπλασμα, τα αναερόβια και τα Gram αρνητικά μικρόβια που μπορούν να προκαλέσουν λοίμωξη και πρόωρο τοκετό.

Οι μελέτες στην διεθνή βιβλιογραφία δεν απόδειξαν όφελος από την εμπειρική προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού και στην νεογνική νοσηρότητα<sup>11,12</sup>.

Άλλωστε αρκετές φορές δεν μπορεί να προσδιοριστεί το μικρόβιο που προκάλεσε την λοίμωξη ούτε ο ακριβής χρόνος έλευσης της. Η ανοσολογική απάντηση της γυναίκας σε συνδυασμό με την εβδομάδα κύησης φαίνεται να επηρεάζει την επίπτωση της φλεγμονής στον πρόωρο τοκετό.

Όταν υπάρχει πρόωμη ρήξη των μεμβρανών και εργαστηριακά και/ή κλινικά σημεία λοίμωξης τότε πρέπει να χορηγείται συνδυασμός αντιμικροβιακών. Η ερυθρομυκίνη ή οι β - λακτάμες σε συνδυασμό με μετρονιδαζόλη είναι το πιο συνηθισμένο σχήμα θεραπείας της λοίμωξης στον πρόωρο τοκετό<sup>12</sup>.

Σε μεγάλη μετα - ανάλυση που έγινε από τον Simcox et al. το 2007 που περιελάμβανε 17 τυχαίοποιημένες μελέτες σύγκριναν τα αντιβιοτικά με το placebo σε γυναίκες που δεν ήταν σε τοκετό, αλλά είχαν αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό (ιστορικό προωρότητας, θετικό τεστ φимπρονεκτίνης, παθολογική κολπική χλωρίδα) και έδειξαν ότι η προληπτική χορήγηση αντιβιοτικών δεν έχει κανένα όφελος σε σχέση με το placebo<sup>13</sup>.

### Στοχευμένη θεραπεία με αντιβιοτικά

Η χρήση μετρονιδαζόλης ή κλινδαμυκίνης για την θεραπεία της βακτηριακής κολπίτιδας στο 2ο τρίμηνο κύησης έχει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Δεν υπάρχουν πειστικά αποτελέσματα που να δείχνουν όφελος στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού από την προληπτική χορήγηση των παραπάνω αντιβιοτικών. Αν οι γυναίκες αναφέρουν συμπτώματα κολπίτιδας, η καλλιέργεια κολπικού υγρού θα καθορίσει την χρήση ή όχι αντιβιοτικών η οποία θα γίνει στοχευμένα για 5 - 7 ημέρες<sup>14,15,16</sup>.

### Αντιβιοτικά σε πρόωρη πρόωμη ρήξη των υμένων και λοίμωξη. Χρόνος χορήγησης

Η χορήγηση αντιβιοτικών στην πρόωμη ρήξη των υμένων και στη λοίμωξη είναι επωφελής τόσο για το έμβρυο όσο και για την μητέρα. Το Βρετανικό Βασιλικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων προτείνει 250 mg ερυθρομυκίνης ανά 6 ώρες

από το στόμα για 10 ημέρες από την στιγμή διάγνωσης της πρόωρης ρήξης των υμένων.

#### **Η χορήγηση κλαβουλανικού οξέος απαγορεύεται γιατί προκαλεί νεκρωτική εντεροκολίτιδα στο έμβρυο**

Άλλο σχήμα θεραπείας είναι η αμπικιλίνη 2 γραμ. ενδοφλεβίως και η ερυθρομυκίνη 250 mg x 4 για 2 ημέρες και συνέχιση της ίδιας θεραπείας από το στόμα για 5 - 7 ημέρες. Η χορήγηση προφυλακτικής αντιβιοτικής αγωγής με σκοπό την παράταση της λανθάνουσας φάσης σε πρόωμη ρήξη των υμένων πρέπει να διακριθεί από την χορήγηση προφυλακτικής αγωγής που δίνεται σε περιπτώσεις λοίμωξης από στρεπτόκοκο της ομάδας β. Οι γυναίκες που είναι φορείς πρέπει να λαμβάνουν αντιβίωση κατά την διάρκεια του τοκετού ανεξάρτητα από την αντιβίωση που ήδη έχουν λάβει κατά

την διάρκεια της κύησης<sup>17, 18, 19</sup>. Οι ασυμπτωματικές λοιμώξεις από τριχομονάδες και αιμόφιλο δεν χρήζουν θεραπεία με κλινδαμυκίνη ή μετρινιδαζόλη<sup>20, 21</sup>. Η μοναδική εξαίρεση είναι η ασυμπτωματική βακτηριουρία η οποία πρέπει πάντα να θεραπεύεται με αντιβιοτικά<sup>22</sup>.

Συμπερασματικά, θα μπορούσε να ειπωθεί ότι η χορήγηση αντιβιοτικών έχει θέση στην θεραπεία της λοίμωξης και όχι στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού. Δεν υπάρχει όφελος στην μητρική και νεογνική νοσηρότητα από την προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών με εξαίρεση την λοίμωξη από τον στρεπτόκοκο της ομάδας β. Στην πρόωμη πρόωμη ρήξη των υμένων πρέπει να χορηγείται αντιβίωση αλλά όχι για πάνω από 10 ημέρες.

Οι β - λακτάμες ή η ερυθρομυκίνη σε συνδυασμό με την μετρονιδαζόλη είναι η συχνότερη εμπειρική θεραπεία. ☺

## *Take home messages*

- Η χορήγηση αντιβίωσης δεν αναστέλλει τον πρόωρο τοκετό, αλλά μπορεί να αυξήσει την λανθάνουσα περίοδο δίνοντας χρόνο για την χορήγηση κορτικοστεροειδών
- Η προφυλακτική χορήγηση αντιβίωσης δεν προσφέρει κάποιο όφελος στην νεογνική νοσηρότητα και θνητότητα με εξαίρεση τον στρεπτόκοκο ομάδας β
- Σε ασυμπτωματικές γυναίκες με βακτηριακή κολπίτιδα η χορήγηση αντιβίωσης είναι αντικρουόμενη και πάντως φαίνεται να μην βελτιώνει το περιγεννητικό αποτέλεσμα
- Αντιθέτως, η ασυμπτωματική βακτηριουρία πρέπει να θεραπεύεται με αντιμικροβιακά
- Η κλινική και υποκλινική λοίμωξη πρέπει να θεραπεύεται στην κύηση με εμπειρική ή στοχευμένη χορήγηση αντιβιοτικών

## Infection and preterm labour. The role of antibiotics

### Synopsis

Preterm birth continues to be the leading cause of neonatal morbidity and mortality. Defined as birth prior to 37 completed weeks of gestation, preterm birth accounts for over 35% of health care spending for infants and 10% of health care spending for children in the United States. The incidence of preterm birth has been estimated to be 12 - 13% in the United States or, in absolute numbers, 467,000 annual live births. Compared with USA European and other developed countries, have a significantly lower incidence of preterm birth (5 - 9%). The main cause of preterm rupture of membranes is infection which can have a genital or extragenital origin. The treatment of infection with antibiotics does not prolong the duration of pregnancy. Antibiotics improve maternal and neonatal morbidity. The duration of treatment is about 7 days. Empiric antibiotic therapy uses macrolides or b - lactam antibiotics in association with metronidazole. Prophylactic antibiotic therapy in women with asymptomatic infection is not useful with the exception of b - streptococcus infection. Asymptomatic bacteriuria must be treated with antibiotics.

**KEY WORDS: Preterm labour, infection, antibiotics**

### References

1. Slattery MM, Morrison JJ. "Preterm delivery," *Lancet* 2002; 360: 1489 - 1497
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. "Epidemiology and causes of preterm birth," *The Lancet* 2008; 371: 9606: 75 - 84 .
3. Steer PJ. "The epidemiology of preterm labour - why have advances not equated to reduced incidence?" *BJOG* 2006; 113: supplement 3, 1 - 3.
4. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. "Intrauterine infection and preterm delivery," *New England Journal of Medicine* 2000; 342: 20: 1500 - 1507.
5. Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL. "Infection and preterm birth," *American Journal of Perinatology* 2000; 17: 7: 357 - 365.
6. Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AR, Faye - Petersen O, Cliver SP, Carlo WA, et al. "The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* cultures in very preterm newborn infants," *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2008; 198: 1: 43e1 - 43e5.
7. Leitich H, Bodner - Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. "Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta - analysis," *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003; 189: 1: 139-147.
8. Goldenberg RL, Culhane JF, Johnson DC. "Maternal infection and adverse fetal and neonatal outcomes," *Clinics in Perinatology* 2005; 32: 3: 523 - 559.
9. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow - Mordi W. "Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial," *Lancet* 2001; 357: 9261: 991 - 996.
10. Goldenberg RL, Andrews WW, Faye - Petersen O, Cliver S, Goepfert AR, Hauth JC. "The Alabama Preterm Birth Project: placental histology in recurrent spontaneous and indicated preterm birth," *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; 195: 3: 792 - 796.
11. King JF, Flenady V. "Prophylactic antibiotics

- for inhibiting preterm labour with intact membranes," *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; 4: Article ID CD000246.
12. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. "Antibiotics for preterm rupture of membranes," *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; 8: Article ID CD001058.
  13. Simcox R, Sin WT, Seed PT, Briley A, Shennan AH. "Prophylactic antibiotics for the prevention of preterm birth in women at risk: a meta-analysis," *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2007; 47: 5: 368 - 377.
  14. Hendler I, Andrews WW, Carey CJ, Klebanoff MA, Noble WD, Baha MS, et al. "The relationship between resolution of asymptomatic bacterial vaginosis and spontaneous preterm birth in fetal fibronectin - positive women," *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007; 197: 5: 488.e1 - 488.e5.
  15. Lamont RF, Duncan SLB, Mandal D, Bassett P. "Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora," *Obstetrics and Gynecology* 2003; 101: 3: 516 - 522.
  16. Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, Hillier SL, Nugent RP, Thom EA, et al. "Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection," *New England Journal of Medicine* 2001; 345: 7: 487 - 493.
  17. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. "Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial," *Lancet* 2003; 361: 9362: 983 - 988.
  18. Kigozi GG, Brahmabhatt H, Wabwire - Mangen F, Wawer MJ, Serwadda D, Sewankambo N, et al. "Treatment of *Trichomonas* in pregnancy and adverse outcomes of pregnancy: a subanalysis of a randomized trial in Rakai, Uganda," *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003; 189: 5: 1398 - 1400.
  19. Shennan A, Crawshaw S, Briley A, Hawken J, Seed P, Jones G, et al. "A randomised controlled trial of metronidazole for the prevention of preterm birth in women positive for cervicovaginal fetal fibronectin: the PREMETS Study," *BJOG* 2006; 113:1: 65 - 74.
  20. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL, Thom EA, Ernest JM, et al. "Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal - Fetal Medicine Units," *New England Journal of Medicine* 2000; 342: 8: 534 - 540.
  21. McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. "Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy," *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; 1: Article ID CD000262.
  22. Smaill F, Vazquez JC. "Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy," *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; 2: Article ID CD000490.

# Πρόωρος τοκετός. Τοκολυτική θεραπεία και στεροειδή. Ποιά φάρμακα, πότε και πώς

Παναγιώτης Τσικούρας, Εμμανουήλ Κοντομανώλης, Γεώργιος Γαλάζιος  
Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

## Περίληψη

Παρά τις πολυετείς ερευνητικές μελέτες δεν έχει βρεθεί αποτελεσματική μέθοδος πρόληψης του πρόωρου τοκετού που εξακολουθεί να αποτελεί την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η θεραπευτική προσπάθεια στηρίζεται στην προσπάθεια αναστολής του τοκετού με την χορήγηση τοκολυτικής αγωγής ώστε να επιτευχθεί η επιμήκυνση της διάρκειας της κύησης τουλάχιστον για 48 ώρες με κύριο σκοπό να καταστεί περισσότερο αποτελεσματική η δράση των κορτικοστεροειδών και να προληφθεί κατά το δυνατόν η εμφάνιση σοβαρών επιπλοκών από το αναπνευστικό σύστημα του νεογνού. Η επιλογή του τοκολυτικού φαρμάκου θα πρέπει να γίνεται βάσει της συμβολής του στην αναστολή του πρόωρου τοκετού και του ποσοστού παρενεργειών του. Η βελτίωση της αποτελεσματικότητας της τοκολυτικής αγωγής 1ης γραμμής απαιτεί εντατικοποίηση και συνέχιση ερευνητικών πρωτοκόλλων και κλινικών μελετών για την καλύτερη θεραπευτική παρέμβαση του πρόωρου τοκετού

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Πρόωρος τοκετός, τοκολυτικά φάρμακα, κορτικοστεροειδή

**Ο** πρόωρος τοκετός είναι ένα κλινικό σύνδρομο με πολλαπλή αιτιο - παθογένεια<sup>1,2</sup>. Τα τοκολυτικά φάρμακα χρησιμοποιούνται ευρέως για την θεραπευτική αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού είτε ως προληπτική θεραπεία βασιζόμενη στην παρουσία παραγόντων κινδύνου ή αυξημένης δραστηριότητας μυομητρίου με απουσία μεταβολών των

ανατομικών στοιχείων του τραχήλου, είτε για την άμεση καταστολή της αυξημένης μυομητρικής δραστηριότητας με κύριο στόχο την αναστολή του πρόωρου τοκετού για τουλάχιστον 24 - 72 ώρες. (θεραπεία 1ης γραμμής) είτε για τη διατήρηση της ηρεμίας του μυομητρίου μετά την πάροδο ενός οξέος επεισοδίου προς αποφυγή υποτροπής (θεραπεία συντήρησης)<sup>3</sup>.

### Corresponding author

Παναγιώτης Τσικούρας, Αν. Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας ΔΠΘ, Δραγάνα / Πέτρινα, Τ.Θ. 106, 68100 Αλεξανδρούπολη, Τηλ. 6974728272, E - mail: ptsikour@med.duth.gr

Πίνακας 1: Τοκολυτικά Φάρμακα	
Τοκολυτικό σκεύασμα	Δοσολογία
β - αγωνιστές	50μgr / 1 min i.v. Μέχρι 350 μgr / 1 min i.v. • 5 - 10 mdrops / 2 - 4 h i.m or per os
Θειικό μαγνήσιο	Χορηγείται i.v. or per os ΥΨΗΛΗ 6 gr δόση εφόδου κάθε 15 - 30 min ακολουθούμενη από 2 - 6 gr / h ΧΑΜΗΛΗ 4 gr δόση εφόδου κάθε 15 - 30 min ακολουθούμενη από 2 gr / h Έλεγχος στάθμης / 4 - 6 h Η στάθμη δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 ng/dl Ικανοποιητικό τοκολυτικό αποτέλεσμα σε συγκεντρώσεις μεταξύ 5 - 7.5 mg/dl
Ατοσιμπάνη	<i>Βήμα 1ο.</i> I.V. χορήγηση bolus 0.9ml διαλύματος (7.5mg/ml) που περιέχεται στη μπλε συσκευασία σε χρονικό διάστημα τουλάχιστον ενός min. <i>Βήμα 2ο.</i> Αμέσως μετά συνεχής i.v. χορήγηση με ρυθμό χορήγησης 24ml/h. για 3 h (μωβ συσκευασία). <i>Βήμα 3ο.</i> Στη συνέχεια συνεχής i.v. χορήγηση με ρυθμό χορήγησης 8ml/h και διάρκεια 48 h. (ίδια μωβ συσκευασία). Η διάλυση γίνεται σε 100cc διαλύματος 0.9% NaCL η Ringer's lactate 5% διαλύματος μετά από αφαίρεση 10ml του διαλύματος και αντικατάσταση με την ίδια ποσότητα 2amp. των 5ml) (Ισχύει για τα βήματα 2, 3). Εάν υπάρχουν οροί με διαφορετικό όγκο διαλύματος η διάλυση θα πρέπει να προσαρμόζεται στον παραπάνω όγκο. Θα πρέπει επίσης να είναι έτοιμα τα προς αντικατάσταση διαλύματα.
Αντιπροσταγλανδινικά σκευάσματα	Χορηγείται από του στόματος κόλπου και ορθού. Μεταβολίζονται κατά 70 - 80% στο ήπαρ και 20 - 30% στα νεφρά. Δόση εφόδου 100 mdrops συνήθως από τον πρωκτό ακολουθούμενο από 25 mdrops από του στόματος / 6 - 8 h Διέρχεται ευχερώς τον πλακούντα Συνιστάται η χορήγηση ελάχιστης δόσης για αποφυγή υποτροπών.
Ανταγωνιστές ιόντων του Ca	Δόση εφόδου 10 mg/ρο/20 - 30 min Βραδείας απελευθέρωσης 60 - 160 mg Δόση συντήρησης 10 - 20 mg/ρο/20 - 30 min Δεν έχει προσδιοριστεί ακόμη σαφώς η διάρκεια χορήγησης
Οξείδιο του Αζώτου	Νιτρογλυκερίνη 10 mg επίθεμα κάθε 12 h Μέχρι τη διακοπή των συσπάσεων έως 48 h
Προγεστερόνη	Χορηγείται per os και IM

### Τοκολυτικά φάρμακα

Τα χρησιμοποιούμενα τοκολυτικά σκευάσματα είναι: β - αγωνιστές, θειικό μαγνήσιο (MgSO<sub>4</sub>), ατοσιμπάνη, αντιπροσταγλανδινικά σκευάσματα, ανταγωνιστές ιόντων του Ca, οξείδιο του αζώτου (NO) και προγεστερόνη. Η δοσολογία χορήγησης των τοκολυτικών φαρμάκων αναφέρεται στον Πίνακα 1.

Οι β - αγωνιστές προκαλώντας ελάττωση των ενδοκυτταρίων επιπέδων Ca αναστέλλουν την συσπαστική δραστηριότητα Ακτίνης και Μυοσίνης με τελικό αποτέλεσμα την εκδήλωση μυομητριοχαλαρωτικής δραστηριότητας. Σύμφωνα με τους περισσότερους ερευνητές η επείγουσα χρήση αναστέλλει γρήγορα

την μυομητρική δραστηριότητα και μπορεί να επιτύχει παράταση της κύησης για 3 - 7 ημέρες χωρίς όμως να μειώνει σημαντικά την περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα<sup>4,5</sup>.

Το θειικό μαγνήσιο (MgSO<sub>4</sub>) αποτελούσε για πολλά χρόνια τοκολυτικό φάρμακο 1ης γραμμής. Ο μηχανισμός δράσης του είναι του ανταγωνιστή Ca. Για πολλούς θεωρείται 1η επιλογή τοκολυτικό βραχείας θεραπείας για αναστολή πρόωρου τοκετού λόγω καλής ανοχής ευχερούς χορήγησης και απουσίας σημαντικών παρενεργειών από την μητέρα και το έμβρυο. Υπάρχουν αρκετά δεδομένα που το κατατάσσουν στην ίδια κατηγορία με τα μη

**Πίνακας 2. Παρενέργειες Τοκολυτικών Φαρμακων**

	Παρενέργειες μητέρας	Παρενέργειες εμβρύου
β - αγωνιστές	Στηθάγχη, δύσπνοια, πνευμονικό οίδημα, ισχαιμία μυοκαρδίου καρδιακή αρρυθμία έμφραγμα μυοκαρδίου, ειλεός, υπεργλυκαιμία, υπερινσουλινισμός κέτωση, υποκαλιαιμία	Ταχυκαρδία, Υπογλυκαιμία Υπερινσουλιναίμια Υπερασβεστιαίμια Κετοοξέωση, Ειλεός
Θειικό μαγνήσιο	<b>ΑΜΕΣΕΣ</b> Λήθαργος, Ναυτία - Εμετος Εξάψεις - Αίσθημα θερμότητας Κεφαλαγία Δυσκοιλιότητα Ξηρότητα στόματος Υπασβεστιαμία  <b>ΑΠΩΤΕΡΕΣ</b> Οστεοπόρωση Τετανία Παραλυτικός ειλεός Πνευμονικό οίδημα Υποθερμία Νεφρολιθίαση Μυόλυση γραμμωτών μυϊκών ινών.	<b>ΑΜΕΣΕΣ</b> ↓ Κινητικότητα ε Αναπνευστικών κινήσεων ↓ Βραχέος διαστήματος μεταβλητότητα. ↓ Παροχής αίματος από την μήτρα Ασθενής απάντηση στη διέγερση ΑΠΩΤΕΡΕΣ Απασβεστοποίηση των οστών Υπερμαγνησία, Υπερασβεστιαίμια Λήθαργος, ↓ APGAR score Υποτονία, Απασβεστοποίηση οστών Νεογνικός θάνατος  <b>ΧΑΜΗΛΕΣ ΔΟΣΕΙΣ</b> Νευροπροστασία Ελάττωση συχνότητας εγκεφαλικής παράλυσης Ελάττωση συχνότητας ενδοκοιλιακής αιμορραγίας
Ατοσιμπάνη	Ναυτία Κεφαλαγία Θωρακικό άλγος Αρθραλγία	καμία από το έμβρυο / νεογνό
Αντιπροσταγλανδινικά σκευάσματα:	Κεφαλαγία Υπόταση	Στένωση αρτηριακού πόρου Ενδοκοιλιακή εγκεφαλική αιμορραγία Ολιγουρία, Ολιγο - υδράμνιο Νεκρωτική εντεροκολίτιδα Παραμονή ανοικτού αρτηριακού πόρου
Ανταγωνιστές ιόντων του Ca	Παροδική υπόταση, Κεφαλαγία Εξάψεις, Ναυτία Αίσθημα παλμών, Ζάλη	Αιφνίδιος εμβρυϊκός θάνατος Εμβρυϊκή δυσχέρεια
Οξειδίο του Αζώτου	Κεφαλαγία Παρενέργειες ανάλογες με εκείνες των β διεγερτών αλλά μειωμένες Κυτταροπενία Διαταραχές πήκτικότητας	Νεογνική υπόταση

στεροειδή με συνήθη αποτελεσματικότητα > 85%<sup>6,7</sup>.

**Η Ατοσιμπάνη** δρα ως αναστολέας της ωκυτοκίνης μέσω ανταγωνισμού στις θέσεις των υποδοχέων της ωκυτοκίνης στο μυομήτριο. Με αυτόν το μηχανισμό

αποτρέπει την ενδοκυτταροπλασματική αύξηση η των ιόντων Ca. Η Ατοσιμπάνη έχει ταχεία έναρξη θεραπευτικής δράσης συγκρίσιμη με αυτή των β - αγωνιστών. Είναι εξίσου αποτελεσματική με τους β -

αγωνιστές αναφορικά με την επιτυχία αναστολής του τοκετού κατά 48 ώρες - 7 ημέρες. Δεν έχει διαπιστωθεί μέχρι στιγμής καμία βλαπτική επίδραση στο έμβρυο ή στο καρδιαγγειακό σύστημα της μητέρας. Δεν συνοδεύεται από αυξημένη συχνότητα επιπλοκών της λοχειάς όπως ατονία της μήτρας<sup>8</sup>.

**Οι αναστολείς της συνθέσεως των προσταγλανδινών** αναστέλλουν την πρόοδο του τοκετού και δεσμεύουν την μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε πρόδρομες ουσίες των προσταγλανδινών, που επάγουν την μυομητρική δραστηριότητα και ωρίμανση του τραχήλου. Συνιστάται αποφυγή χρήσης μετά την 32 εβδομάδα λόγω επιπλοκών κύρια ολιγάμνιο και παραμονής ανοικτού Βοτάλλειου πόρου. Για τον ίδιο λόγο η συνολική διάρκεια χορήγησης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 72 ώρες. Συνιστάται η εκτίμηση του όγκου του αμνιακού υγρού πριν την έναρξη της θεραπείας και 48 - 72 ώρες μετά και δύο φορές την εβδομάδα κατά την διάρκεια της τοκόλυσης. Σε διάγνωση ολιγάμνιου πρέπει να γίνει διακοπή της θεραπείας<sup>9,10</sup>.

**Οι αναστολείς των διαύλων Ca** δρουν βασικά εμποδίζοντας την δίοδο ιόντων Ca στον καρδιακό, αγγειακό μυ καθώς επίσης και το μυομήτριο<sup>11,12</sup>.

Η **προγεστερόνη** επιδρά μυοχαλρωτικά στο μυομήτριο. Ενδείκνυται κύρια για προφυλακτική και μακράς διάρκειας θεραπεία. Είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική σε ορισμένες υψηλού κινδύνου γυναίκες για πρόωρο τοκετό αν χορηγηθεί από την 16 - 20η - 34 - 36η εβδομάδα. Δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική σε πολύδυμες κήσεις<sup>13,14</sup>.

**Το Οξείδιο του Αζώτου (NO)** είναι ισχυρό μυοχαλαρωτικό και επιβραδύνει της διαδικασία έναρξης πρόωρου τοκετού<sup>15</sup>.

Αναφορικά με την αποτελεσματικότητα, τις λιγότερες σε σχέση με άλλα τοκολυτικά (θειικό μαγνήσιο, β-αγωνιστές) παρενέργειες και την ευχερή χορήγηση, η νιφεδιπίνη μπορεί να χορηγηθεί συχνότερα και αντικαταστήσει ακόμη και το θειικό μαγνήσιο<sup>16</sup>.

Πέραν των τοκολυτικών φαρμάκων σημαντική είναι η συμβολή των αντιβιοτικών για την πρόληψη ή επιβράδυνση της επέλευσης του πρόωρου τοκετού ως θεραπεία ενδομητρικών φλεγμονών που εμφανίζουν ανάλογη συμπτωματολογία απειλούμενου πρόωρου τοκετού<sup>16</sup>. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να προκύπτουν από την σύγκριση της θεραπευτικής δράσης διαφορετικών τύπων αντιβιοτικών και

ως αναφερόμενη ένδειξη χορήγησης αντιβιοτικών σε έγκυες με συμπτωματολογία απειλούμενου πρόωρου τοκετού αναφέρεται η προφύλαξη από λοίμωξη της ομάδας του β - αιμολυτικού στρεπτόκοκκου<sup>16</sup>.

### Χορήγηση τοκολυτικών σκευασμάτων

Συνιστάται η χρήση Ατοσιμπάνης ή θειικού μαγνησίου ως πρώτη επιλογή λόγω λιγότερων παρενεργειών. Υπάρχουν πολλά ερωτηματικά για το αν η αποτομάτος τοκόλυσης θα πρέπει να ακολουθεί την παρεντερική μετά την ομαλοποίηση της κατάστασης. Η επιλογή του τοκολυτικού φαρμάκου θα πρέπει να εξαστομκεύεται με βάση την κατά το δυνατόν επίτευξη μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας και λιγότερων παρενεργειών<sup>17</sup> **Πίνακας 2**. Είναι απαραίτητη κατά την διάρκεια της επείγουσας τοκόλυσης η παρακολούθηση της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας με καρδιοτοκογραφία και ο και αποκλεισμός άλλων παθολογικών καταστάσεων που οδηγούν σε πρόωρο τοκετό. Αναφορά αντενδείξεων χορήγησης τοκολυτικών σκευασμάτων γίνεται στον **Πίνακα 3**.

Με βάσει την τρέχουσα εμπειρία από την σύγχρονη βιβλιογραφία θα μπορούσε να συστηθεί ως 1η επιλογή επείγουσας τοκόλυσης η χορήγηση ινδομεθακίνης μέχρι την 32 εβδομάδα κύησης και Ατοσιμπάνης μεταξύ 32 έως 34 εβδομάδας κύησης και 2η επιλογή η χορήγηση αναστολέων ιόντων Ca. Η παραπάνω τοκόλυση θα πρέπει να συνοδεύεται με ταυτόχρονη χορήγηση θειικού μαγνησίου λόγω της νευροπροστατευτικής δράσης του παραπάνω φαρμάκου. Μετά την 34 εβδομάδα δεν συνιστάται η επείγουσα τοκόλυση<sup>18</sup>.

### Κορτικοστεροειδή

Η χορήγηση των κορτικοστεροειδών πριν τον τοκετό σχετίζεται με σημαντική μείωση των ποσοστών νεογνικού θανάτου. Επίσης μειώνεται η εμφάνιση επιπλοκών όπως συνδρόμο αναπνευστικής δυσχέρειας, ενδοκοιλιακή εγκεφαλική αιμορραγία, νεκρωτική εντεροκολίτιδα και λοιμώξεις των νεογνών τις πρώτες 48 ώρες της ζωής. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών οδηγεί σε μείωση της ανάγκης αναπνευστικής υποβοήθησης και παραπομπής των νεογνών στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών. Τα κορτικοστεροειδή είναι ταυτόχρονα ασφαλή και για τη μητέρα<sup>19</sup>.

Συνιστάται η χρήση των κορτικοστεροειδών από

**Πίνακας 3. Αντενδείξεις Τοκολυτικών Φαρμάκων**

	Αντενδείξεις
β - αγωνιστές	<p><b>Σχετικές</b></p> <p>Μεγάλη διαστολή τραχήλου &gt;5εκμ, Μητρική καρδιακή νόσος, Μητρική πνευμονική νόσος, Υπερθυρεοειδισμός, Μη ελεγχόμενος σακχαρώδης διαβήτης, συγγενείς εμβρυικές ανωμαλίες σε πολύδυμες κηήσεις, Καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης εμβρύου.</p> <p><b>Απόλυτες</b></p> <p>Αποκόλληση πλακούντα, Εκλαμψία ή σοβαρή προεκλαμψία, Μεγάλη αιμορραγία , Χοριοαμνιονίτιδα, Εμβρυικός θάνατος, Μη συμβατή με την ζωή εμβρυική ανωμαλία.</p>
θειικό μαγνήσιο	Μυασθένεια Gravis (Απόλυτη),Καρδιακή νόσος Μειωμένη νεφρική δραστηριότητα, Ταυτόχρονη χρήση αναστολέα ιόντων ασβεστίου που μπορεί να προκαλέσει βαθειά υπόταση.
Ατοσιμπάνη	Ναυτία Κεφαλαγία Θωρακικό άλγος Αρθραλγία
Αντιπροσταγλανδι νικά σκευάσματα:	Πεπτικό έλκος, Ηπατική νεφρική νόσος Αιματολογικές διαταραχές Υπερευαισθησία Λόγω αντιυπερετικής δράσης, ενδεχόμενη κάλυψη χοριοαμνιονίτιδας
Ανταγωνιστές ιόντων του Ca	Καρδιακή νόσος Νεφρική νόσος Υπόταση Αποφυγή συγχρόνως με MgSO4
Οξειδίο του Αζώτου	Κεφαλαγία

τις 24 έως και τις 34 εβδομάδες σε κηήσεις υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό<sup>19,20</sup>.

Η χορήγησή τους σε κηήσεις από 23 έως και 23<sup>+6</sup> εβδομάδων με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού να εξατομικεύεται λαμβάνοντας υπ' όψη την κλινική κατάσταση της εγκύου, την αιτία πιθανού πρόωρου τοκετού καθώς και τις πιθανότητες επιβίωσης του εμβρύου. Η οδός χορήγησής τους πρέπει να είναι παρεντερική (ενδομυική) και ως καταλληλότερο σχήμα προτείνεται η χορήγηση δύο συνολικά ισόποσων δόσεων με μεσοδιάστημα 24 ωρών.

Τα κορτικοστεροειδή είναι δραστικά για τη μείωση του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας μετά από 24 ώρες έως και 7 ημέρες μετά τη χορήγηση της δεύ-

τερης δόσης. Επιπλέον είναι αποτελεσματικά για τη μείωση του νεογνικού θανάτου εντός 24 ωρών από τη χορήγησή τους. Συνεπώς έχει νόημα η χορήγησή τους ακόμη και αν επίκειται άμεσα τοκετός εντός 24 ωρών<sup>19</sup>.

Οι πιθανές βλαπτικές ή ευεργετικές μακροχρόνιες δράσεις της χορήγησης πολλαπλών σχημάτων κορτικοστεροειδών ή εβδομαδιαία επανάληψη της χορήγησης κορτικοστεροειδών δεν έχουν ακόμη μελετηθεί επαρκώς, αν και μελέτες έχουν δείξει ότι αν και μειώνουν την επίπτωση συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας, πιθανόν θεωρούνται ως παράγοντες κινδύνου για την γέννηση νεογμών με επιβράδυνση της ενδομήτριας ανάπτυξης (IUGR), μειωμένης περιμέ-

τρου κεφαλής και ίσως μελλοντικές διαταραχές συμπεριφοράς<sup>21, 22, 23</sup>. Η μόνη περίπτωση που μπορεί να συζητηθεί η χορήγηση επαναληπτικής δόσης κορτικοστεροειδών είναι όταν το 1ο σχήμα χορήγησης χορηγήθηκε πριν τις 26 εβδομάδες<sup>23</sup>.

Προσοχή χρειάζεται στη χορήγηση κορτικοστεροειδών σε γυναίκες με συστηματική λοίμωξη. Τα κορτικοστεροειδή επάγουν ανοσοκαταστολή και μπορεί να συμβάλλουν στη επιδείνωση των καταστάσεων αυτών στη μητέρα<sup>23</sup>.

Σε περιπτώσεις κλινικά εμφανούς χοριοαμνιονιτιδας η απόφαση για καθυστέρηση του τοκετού δεν πρέπει να γίνεται με βάση τη χορήγηση των κορτικοστεροειδών για επίτευξη εμβρυικής ωριμότητας αλλά με βάση την κλινική κατάσταση της μητέρας και του εμβρύου<sup>24, 25</sup>.

Η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη δεν αποτελεί αντένδειξη στη χορήγηση κορτικοστεροειδών πριν τον τοκετό για την επίτευξη πνευμονικής ωριμότητας με την προϋπόθεση στενότερης παρακολούθησης των επιπέδων σακχάρου στο αίμα<sup>26</sup>.

Ένδειξη χορήγησής τους υπάρχει και για τις γυναίκες που πρόκειται να υποβληθούν σε Προγραμματισμένη Καισαρική Τομή και είναι μέχρι και 38<sup>+6</sup> εβδομάδων. Η χρήση των κορτικοστεροειδών πριν από Προγραμματισμένη Καισαρική Τομή φαίνεται να μειώνει το ποσοστό εισαγωγών νεογνών στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών λόγω συν-

δρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας και παροδικής ταχύπνοιας νεογνών<sup>27</sup>.

Στις κήσεις που επιπλέκονται από IUGR των εμβρύων λόγω πλακουντιακής ανεπάρκειας θα πρέπει να χορηγείται ένα σχήμα κορτικοστεροειδών από τις 24 έως και τις 36 εβδομάδες διότι έχει φανεί ότι έτσι μειώνεται το ποσοστό άμεσων και απώτερων επιπλοκών από το νεογνό<sup>28</sup>. Τα κορτικοστεροειδή που κυρίως χορηγούνται είναι: Η βηταμεθαζόνη που χορηγείται 12 mg ενδομυϊκά ανά 24 ώρες (2 δόσεις συνολικά) και η δεξαμεθαζόνη που χορηγείται 6mg ενδομυϊκά ανά 12 ώρες (4 δόσεις συνολικά). Συνιστάται περισσότερο η χρήση της βηταμεθαζόνης διότι σε σχέση με τη χορήγηση της δεξαμεθαζόνης σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο, κυστικής περικολιακής λευκομαλακίας, ενδομήτριου και νεογνικού θανάτου καθώς και μεγαλύτερη μείωση του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας<sup>29, 30</sup>. Υπάρχει όμως και μελέτη που υποστηρίζει το αντίθετο αναφορικά με την μείωση της συχνότητας της ενδοκοιλιακής εγκεφαλικής αιμορραγίας<sup>29</sup>.

Συμπερασματικά επειδή η συχνότητα του πρόωρου τοκετού δεν μειώνεται οι στόχοι της επείγουσας τοκολογικής αγωγής είναι η επιμήκυνση της διάρκειας της κύησης και η βελτίωση της ευεργετικής δράσης των κορτικοστεροειδών αναφορικά με την ωρίμανση του αναπνευστικού συστήματος του εμβρύου και την μείωση της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. ☹

## Take home messages

- Καθώς η συχνότητα του πρόωρου τοκετού βαίνει αυξανόμενη είναι προφανής ο σημαντικός ρόλος των τοκολογικών στην επιμήκυνση της διάρκειας της κύησης
- Κύριος στόχος της τοκόλυσης είναι η κατά το δυνατό αποτελεσματική δράση των κορτικοστεροειδών και η ενδεχόμενη ασφαλή μεταφορά της εγκύου σε τριτοβάθμιο κέντρο περιγεννητικής φροντίδας
- Με βάση την αποτελεσματικότητα των διαφόρων τοκολογικών σκευασμάτων η τελική επιλογή θα πρέπει να εξετασθεί λαμβάνοντας υπ' όψη, την μικρότερη πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, την ευχέρεια χορήγησης και το κόστος

## Preterm labour. Tocolytic treatment and Steroids. Which drugs, when and how?

### Synopsis

Despite the continuous research there has not been a single effective method for prevention of preterm labour and delivery so far. Preterm labour is associated with high perinatal morbidity and mortality.

Therapeutic measures concentrate on arresting uterine activity with the use of tocolytic medication. The main goal is to prolong gestation for at least 48 hours, a time interval sufficient enough for corticosteroids to exert their action on the newborn's respiratory system. Atosibam, an oxytocin receptors blocker, in combination with betamethasone injections constitute the first choice drugs for women in preterm labour from 24 to 34 weeks gestation.

**KEY WORDS: Preterm labour, tocolytic drugs, corticosteroid treatment**

### References

1. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet*. 2002 Nov 9; 360(9344): 1489 - 97. Review
2. Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG*. 2003 Apr; 110 Suppl 20: 30 - 3. Review
3. Costeloe K, EPICure Study Group. EPICure: facts and figures: why preterm labour should be treated. *BJOG*. 2006 Dec; 113 Suppl 3:10 - 12.
4. Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med*. 2007 Aug 2; 357(5): 477 - 87. Review.
5. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18; (4): CD004352.
6. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 15; 8: CD001060. doi: 10.1002/14651858. CD001060.pub2.
7. Mercer BM, Merlino AA. Society for Maternal - Fetal Medicine. Magnesium sulfate for preterm labour and preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2009 Sep; 114(3): 650 - 68. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181b48336. Review
8. Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Khan KS. Oxytocin antagonists for tocolysis in preterm labour -- a systematic review. *Med Sci Monit*. 2002 Nov; 8 (11): RA268 - 73. Review
9. Savage AH, Anderson BL, Simhan HN. The safety of prolonged indomethacin therapy. *Am J Perinatol*. 2007 Apr; 24(4): 207 - 13.
10. Sandruck JC, Grobman WA, Gerber SE. The effect of short - term indomethacin therapy on amniotic fluid volume. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 May; 192(5): 1443 - 5.
11. Conde - Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labour: a systematic review and meta - analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Feb; 204(2): 134. e1 - 20. doi: 10.1016/j.ajog. 2010. 11. 038. Review
12. Nassar AH, Aoun J, Usta IM. Calcium channel blockers for the management of preterm birth: a review. *Am J Perinatol*. 2011 Jan; 28(1): 57 - 66. doi: 10.1055/s - 0030 - 1262512. Epub 2010 Jul 16. Review
13. Sfakianaki AK, Norwitz ER. Mechanisms of progesterone action in inhibiting prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006 Dec; 19(12): 763 - 72. Review
14. Dodd JM, Crowther CA, McPhee AJ, Flenady V, Robinson JS. Progesterone after previous

- preterm birth for prevention of neonatal respiratory distress syndrome (PROGRESS): a randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009 Feb 24; 9: 6. doi: 10.1186/1471-2393-9-6.
15. Duckitt K, Thornton S, O'Donovan OP, Dowswell T. Nitric oxide donors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 8; 5: CD002860. doi: 10.1002/14651858.CD002860.pub2.
  16. Hutzal CE, Boyle EM, Kenyon SL, Nash JV, Winsor S, Taylor DJ et al. Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Dec; 199(6): 620.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2008.07.008. Epub 2008 Oct 30.
  17. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta - analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol*. 2009 Mar; 113(3): 585 - 94. doi: 10.1097/AOG.0b013e318199924a
  18. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Nov 26; 290 (20): 2669 - 76.
  19. Hayes EJ, Paul DA, Stahl GE, Seibel - Seamon J, Dysart K, Leiby BE, et al. Effect of antenatal corticosteroids on survival for neonates born at 23 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 921- 6.
  20. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Intensive care for extreme prematurity - moving beyond gestational age. *N Engl J Med* 2008; 358: 1672 - 81.
  21. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY et al. Long - term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007; 357: 1190 - 8.
  22. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD003935. DOI: 10.1002/14651858.CD003935. pub2.
  23. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, Ohlsson A, Kelly EN et al.; MACS Collaborative Group. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 2143 - 51.
  24. Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta - analysis. *JAMA* 2000;284:1417 - 24.
  25. Wu YW, Colford JM Jr. Systematic review of chorioamnionitis and cerebral palsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 25 - 29.
  26. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Clinical Guideline 63: Diabetes in pregnancy. Management of diabetes and its complications from pre - conception to the postnatal period. London: NICE; 2008.
  27. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I. Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section (ASTECS) Research Team. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ* 2005; 331: 662. doi: 10.1136/bmj.38547.416493.06
  28. Schaap AH, Wolf H, Bruinse HW, Smolders - De Haas H, Van Ertbruggen I, Treffers PE. Effects of antenatal corticosteroid administration on mortality and long - term morbidity in early preterm, growth - restricted infants. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 954 - 60.
  29. Baud O, Foix - L'Helias 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.
  30. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61: 568 - 69.

# Πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων. Διάγνωση και θεραπεία

Λαμπρινή Καλαμπόκη, Θεόδωρος Στέφος

Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

## Περίληψη

Πρόωρη θεωρείται η ρήξη των εμβρυικών υμένων όταν συμβαίνει πριν την έναρξη του τοκετού, ενώ πρόωμη πρόωρη όταν συμβαίνει πριν τη συμπλήρωση της 37ης εβδομάδας της κύησης. Η πρόωρη ρήξη απαντάται στο 10 - 15% του συνόλου των κυήσεων, ενώ η πρόωμη πρόωρη στο 3% αυτών και ευθύνεται για το 40% των πρόωρων τοκετών. Τόσο η πρόωρη ρήξη όσο και η πρόωμη πρόωρη έχουν συσχετιστεί με μια πληθώρα ανεπιθύμητων επιδράσεων που σχετίζονται τόσο με την έκβαση της κύησης, όσο και με την κατάσταση του νεογνού. Πιο συγκεκριμένα, έχουν ενοχοποιηθεί για πρόπτωση η συμπίεση του ομφαλίου λώρου, αποκόλληση του πλακούντα, χοριοαμνιονίτιδα καθώς και για αυξημένη νεογνική θνησιμότητα και νοσηρότητα, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας. Η σωστή διάγνωση και αντιμετώπιση κρίνονται απαραίτητες προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν κατά το δυνατόν οι επιπτώσεις, ιδίως όσον αφορά στη νεογνική θνησιμότητα. Μάλιστα, η αντιμετώπιση διαφοροποιείται ανάλογα με την ηλικία κύησης και ιδίως αν πρόκειται για ρήξη των εμβρυικών μεμβρανών πριν ή μετά τις 34 εβδομάδες.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων, πρόωρος τοκετός, χοριοαμνιονίτιδα

**Π**ρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων ορίζεται η ρήξη που συμβαίνει πριν την έναρξη του τοκετού. Στις περισσότερες περιπτώσεις απαντάται μετά την 37η εβδομάδα κύησης, όταν όμως συμβαίνει πριν από αυτή, θεωρείται ως πρόωμη πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων. Η πρόωρη

ρήξη απαντάται στο 10 - 15% του συνόλου των κυήσεων, ενώ η πρόωμη πρόωρη στο 3% και ευθύνεται για το 40% των πρόωρων τοκετών<sup>1</sup>. Η πρόωρη ρήξη σχετίζεται με ένα μεγάλο ποσοστό επιπλοκών που αφορούν τόσο στην έκβαση της κύησης όσο και στην έκβαση της νεογνικής κατάστασης. Συγκεκρι-

### Corresponding author

Θεόδωρος Στέφος, Καθηγητής - Διευθυντής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων Τηλ. - Φαξ. 26510-99605, E - mail: thstefos@cc.uoi.gr

μένα, αυξάνει την πιθανότητα του πρόωρου τοκετού καθώς και της νεογνικής θνησιμότητας σε ποσοστό 1 - 2%<sup>2</sup>. Η έγκαιρη διάγνωση και η σωστή αντιμετώπιση είναι εξαιρετικής σπουδαιότητας προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν σημαντικά οι επιπλοκές της πρόωρης ρήξης των υμένων.

### Αίτια

Ένα πλήθος παραγόντων έχει συσχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα πρόωρης ρήξης των εμβρυϊκών υμένων. Επί παραδείγματι, οι έγχρωμες έγκυες θεωρούνται ως υψηλότερου κινδύνου έναντι των λευκών<sup>3</sup>. Επιπλέον, έγκυες με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, καπνίστριες, έγκυες με ιστορικό προηγούμενων σεξουαλικά μεταδιδόμενων νόσων, πρόωρου τοκετού, κολπικής αιμόρροιας ή διάτασης της μήτρας (υδράμνιο, πολύδυμος κύηση) φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα πρόωρης ρήξης των εμβρυϊκών υμένων<sup>4</sup>. Στα αίτια συμπεριλαμβάνονται και ιατρογενή αιτία, όπως η περίδεση τραχήλου και η αμνιοπαρακέντηση<sup>5</sup>.

### Επιπλοκές

Πρωταρχικός κίνδυνος της πρόωρης ρήξης των εμβρυϊκών υμένων είναι ο πρόωρος τοκετός ο οποίος σχετίζεται με επιπλοκές από το νεογνό, όπως είναι το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, η εγκεφαλική ενδοκοιλιακή αιμορραγία, η νεογνική λοίμωξη, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα και η σήψη. Διάφορες μελέτες<sup>6-7</sup> που έχουν γίνει στο παρελθόν, έδειξαν ότι το 95% των ασθενών με πρόωρη ρήξη υμένων οδηγήθηκαν σε τοκετό σε διάστημα μιας ημέρας, ενώ το 57% των ασθενών με πρόωρη πρόωμη ρήξη, οδηγήθηκαν σε τοκετό σε διάστημα μιας εβδομάδας και το 22% σε διάστημα τεσσάρων εβδομάδων. Άλλες επιπλοκές της πρόωρης ρήξης υμένων είναι η χοριοαμνιονίτιδα, η συμπίεση η πρόπτωση του ομφαλίου λώρου, η πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα, ανώμαλα σχήματα και προβολές κατά τον τοκετό.

### Διάγνωση

Η διάγνωση της πρόωρης ρήξης των εμβρυϊκών υμένων βασίζεται στο ιστορικό διαφυγής υγρών από τον κόλπο της εγκύου και της επιβεβαίωσης της ύπαρξης αμνιακού υγρού στον κόλπο, με τη φυσική εξέταση. Η κλινική εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει

την επισκόπηση του τραχήλου προκειμένου να διαπιστωθεί πιθανή διαστολή του τραχηλικού στομίου, ενώ σωστό είναι να αποφεύγεται η κολπική εξέταση καθώς έχει φανεί ότι παρόμοιες εξετάσεις αυξάνουν τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα<sup>8</sup>. Κατά την επισκόπηση, μικρή ποσότητα αμνιακού υγρού ανιχνεύεται συνήθως στον οπίσθιο κολπικό θόλο, ενώ με ελαφρά εξωθητική κίνηση της γυναίκας προς τα κάτω είναι δυνατόν να εξέλθει ποσότητα αμνιακού υγρού εκ του τραχηλικού στομίου. Άλλες διαγνωστικές μέθοδοι, όπως ο χάρτης νιτραζίνης έχει διαγνωστική αξία 90%<sup>9</sup>. Η εξέταση αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι το φυσιολογικό pH του κόλπου είναι όξινο, μεταξύ 4,5 και 6,0, ενώ του αμνιακού υγρού είναι αλκαλικό, μεταξύ 7,1 και 7,3. Η διάγνωση βασίζεται στην εναλλαγή του χρώματος του χάρτη, ο οποίος γίνεται μπλε όταν το pH βρίσκεται πάνω από 6.0. Ψευδώς θετικό τεστ νιτραζίνης παρατηρείται στην περίπτωση πρόσμιξης του δείγματος με αλκαλικά ούρα, αίμα ή τραχηλική βλέννη καθώς και στην περίπτωση βακτηριδιακής κολπίτιδας. Κατά την επισκόπηση του τραχήλου συνιστάται η λήψη καλλιεργείων κολπικού υγρού καθώς η παρουσία χλαμυδίων και γονόκοκκου συγκαταλέγονται στις αιτίες πρόωρης ρήξης των υμένων.

### Αντιμετώπιση

Για την αντιμετώπιση της πρόωρης ρήξης των εμβρυϊκών υμένων λαμβάνονται υπ' όψιν οι κάτωθι παράμετροι:

**Κορτικοστεροειδή:** Η χρήση των κορτικοστεροειδών ελαχιστοποιεί την πιθανότητα περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας, καθώς φαίνεται να μειώνεται το ποσοστό αναπνευστικής δυσχέρειας του νεογνού και εγκεφαλικής ενδοκοιλιακής αιμορραγίας<sup>10</sup>. Η χρήση τους συνιστάται να πραγματοποιείται μεταξύ 24 και 34 εβδομάδων κύησης και συνιστάται στην ενδομυϊκή χορήγηση 12mg βηταμεθαζόνης (Celestone) κάθε 24 ώρες για 2 ημέρες ή 6mg δεξαμεθαζόνης (Decadron) κάθε 12 ώρες για 2 ημέρες.

Πολλαπλές επαναλήψεις δεν επιτρέπονται καθώς έχει φανεί ότι συσχετίζονται με μειωμένο νεογνικό βάρος, ελαττωμένη περιφέρεια κεφαλής και μήκος σώματος<sup>11</sup>.

**Αντιβιοτικά:** Η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών, φαίνεται ότι παρατείνει σημαντικά την κύηση

και ότι μειώνεται η πιθανότητα ενδομητρίτιδας, χοριοαμνιονίτιδας, νεογνικής σήψης, πνευμονίας καθώς και εγκεφαλικής ενδοκοιλιακής αιμορραγίας. Αντιβιοτικά εκλογής είναι η πενικιλίνη και η ερυθρομυκίνη<sup>12</sup>. Η χρήση της ερυθρομυκίνης συστήνεται στην περίπτωση αλλεργίας των ασθενών στην πενικιλίνη.

**Τοκόλυση:** Η χρήση της τοκολυτικής θεραπείας φαίνεται να μην συστήνεται ως ρουτίνα στις περιπτώσεις πρόωρης ρήξης των υμένων. Μελέτες έχουν δείξει ότι δεν επηρεάζει ουσιαστικά το περιγεννητικό αποτέλεσμα, τόσο αυτό που σχετίζεται με το χρονικό διάστημα μέχρι τον τοκετό, όσο και αυτό που σχετίζεται με τη νεογνική θνησιμότητα<sup>13</sup>.

Η αξία της τοκόλυσης και ιδιαίτερα της αιτιολογικής τοκόλυσης με χορήγηση αναστολέων της ωκυτοκίνης έγκειται στην καθυστέρηση του τοκετού για να δράσουν τα κορτικοστεροειδή σε ανεπίπλεκτες περιπτώσεις πρόωρης ρήξης υμένων.

#### **Αντιμετώπιση της πρόωρης ρήξης των υμένων με βάση την ηλικία κύησης**

##### *34 έως 36 εβδομάδες*

Στις περιπτώσεις που η ρήξη των εμβρυϊκών υμένων πραγματοποιηθεί μεταξύ 34 και 36 εβδομάδων η προσπάθεια επιμήκυνσης της κύησης πρέπει να αποφεύγεται καθώς ελοχεύει ο κίνδυνος ανάπτυξης χοριοαμνιονίτιδας και πτώσης του pH του ομφαλίου λώρου<sup>14</sup>. Επίσης, φαίνεται ότι δεν διαφοροποιείται η νεογνική νοσηρότητα σε σύγκριση με τις τελειόμηνες κύσεις. Αν και η χρήση των κορτικοστεροειδών δεν ενδεικνύεται στην κύηση όταν αυτή έχει ξεπεράσει τις 34 εβδομάδες, ωστόσο σκόπιμη κρίνεται η χορήγηση προφυλακτικής αντιβιοτικής αγωγής έναντι του β αιμολυτικού στρεπτόκοκου.

##### *32 έως 34 εβδομάδες*

Στις περιπτώσεις όπου η ρήξη των εμβρυϊκών υμένων συμβεί μεταξύ των 32 και 34 εβδομάδων της κύησης, ως λύση εκλογής προτείνεται η πρόκληση τοκετού υπό την προϋπόθεση ότι έχει εγκατασταθεί η πνευμονική ωριμότητα του εμβρύου<sup>15</sup>. Η προσπάθεια παράτασης της κύησης φαίνεται ότι αυξάνει την πιθανότητα χοριοαμνιονίτιδας, συμπίεσης του ομφαλίου λώρου και νεογνικής λοίμωξης ιδιαίτερα σε μαζική απώλεια αμνιακού υγρού<sup>16</sup>. Στις

περιπτώσεις εκείνες όπου η πνευμονική ωριμότητα δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί, συνίσταται η χορήγηση κορτικοστεροειδών και αντιβιοτικών και ακολούθως η πρόκληση τοκετού έπειτα από 48 ώρες. Εναλλακτικά, προτείνεται η παρακολούθηση του «καλώς έχειν» του εμβρύου και ο αποκλεισμός πιθανής ενδοαμνιακής λοίμωξης και η πρόκληση τοκετού στις 34 εβδομάδες της κύησης.

##### *24 έως 31 εβδομάδες*

Ο τοκετός πριν τις 32 εβδομάδες κύησης έχει συσχετιστεί με σημαντική νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Στην περίπτωση που δεν υφίσταται ενδοαμνιακή λοίμωξη, συστήνεται η προσπάθεια επιμήκυνσης της κύησης έως τις 34 εβδομάδες. Ως εκ τούτου, κρίνεται σκόπιμη η χορήγηση κορτικοστεροειδών σε συνδυασμό με την προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών. Στην περίπτωση που επιλέγεται η παράταση της κύησης, καθημερινή παρακολούθηση της κατάστασης του εμβρύου κρίνεται απαραίτητη καθώς η πρόωρη ρήξη των υμένων, σε αυτό το διάστημα της κύησης, σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα συμπίεσης η πρόπτωσης του ομφαλίου λώρου. Επίσης, απαραίτητη είναι και η παρακολούθηση μιας σειράς παραγόντων που υποδηλώνουν την εμφάνιση πιθανής χοριοαμνιονίτιδας. Τέτοιοι παράγοντες είναι η πυρεξία της μητέρας, η εμβρυϊκή και μητρική ταχυκαρδία, η παρουσία συσπάσεων του τοιχώματος της μήτρας καθώς και η εμφάνιση λευκοκυττάρωσης. Η εμφάνιση χοριοαμνιονίτιδας αποτελεί άμεση ένδειξη πρόκλησης - αποπεράτωσης του τοκετού.

##### *Προ των 24 εβδομάδων*

Στη μεγαλύτερη πλειοψηφία των περιπτώσεων στις οποίες συμβαίνει ρήξη των εμβρυϊκών υμένων προ των 24 εβδομάδων κύησης, επέρχεται τοκετός σε μια περίπου εβδομάδα. Τα έμβρυα που γεννώνται χαρακτηρίζονται από πνευμονική δυσπλασία, νευρολογικές και άλλες αναπτυξιακές ανωμαλίες, χαρακτηριστικά που είναι ασύμβατα με τη ζωή<sup>17</sup>. Πολύ συχνά τα έμβρυα πάσχουν από το σύνδρομο Potter που χαρακτηρίζεται από πνευμονική υποπλασία και παραμόρφωση του προσώπου και των άκρων. Διάφορες μελέτες έχουν γίνει προκειμένου να διευκρινιστεί κατά πόσο υπερέχει

η νοσηλεία έναντι της κατ οίκον παραμονής. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η κατ οίκον παραμονή ενδείκνυται μόνο στις περιπτώσεις καλά πληροφορημένων ασθενών σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα της χοριοαμνιονίτιδας και του επερχόμενου τοκετού.

#### Αντιμετώπιση των ασθενών με πρόωμη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων ως εξωτερικοί ασθενείς

Σε κάθε περίπτωση πρόωρης ρήξης των εμβρυϊκών υμένων συνίσταται παρακολούθηση της εγκύου ως ενδονοσοκομειακής ασθενούς, τουλάχιστον για 48

ώρες. Η συνέχιση της παρακολούθησης στην οικία δύναται να πραγματοποιηθεί στις περιπτώσεις εκείνες όπου οι ασθενείς συμμορφώνονται με τις οδηγίες που δίνονται, όπως η μέτρηση της θερμοκρασίας σώματος κάθε 4 - 8 ώρες. Αποτελέσματα μιας μελέτης έδειξαν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά στην πιθανότητα ανάπτυξης χοριοαμνιονίτιδας, συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας και νεογνικής σήψης, ανεξάρτητα εάν ακολουθήθηκε κατ' οίκον ή ενδονοσοκομειακή παρακολούθηση<sup>18</sup>. ☹

### Take home messages

- Ως πρόωρη ρήξη εμβρυϊκών υμένων θεωρείται η ρήξη που συμβαίνει πριν την έναρξη του τοκετού, ενώ ως πρόωμη πρόωρη αυτή που συμβαίνει πριν την 37η εβδομάδα της κύησης
- Πολλαπλές επιπλοκές σχετίζονται με την πρόωρη ρήξη των υμένων, όπως ο πρόωρος τοκετός, η χοριοαμνιονίτιδα, η πρόπτωση του ομφαλίου λώρου, και η νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα
- Χρήζει επιμελούς παρακολούθησης με συνοδό χορήγηση κορτικοστεροειδών και αντιβιοτικών ή άμεσης πρόκλησης τοκετού, σε περίπτωση πιθανούς χοριοαμνιονίτιδας

## Premature rupture of the membranes. Diagnosis and treatment

### Synopsis

Premature rupture of membranes is the rupture of membranes which takes place before the 37th week of gestation. It occurs in about 3% of pregnancies and it is the cause of 40% of preterm labours. It can lead to significant complications such as umbilical cord prolapse, placenta abruption, chorioamnionitis and neonatal mortality and morbidity, including respiratory distress syndrome. Correct diagnosis and treatment are very important in order to minimize the consequences, especially those related to neonatal outcome. Management of premature rupture of membranes depends on the gestational age. However, corticosteroids and antibiotics are the mainstay of treatment in all cases.

**KEY WORDS:** Premature rupture of the membranes, preterm labour, chorioamnionitis

## References

1. Meis PJ, Ernest JM, Moore ML. Causes of low birth weight births in public and private patients. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1165 - 8.
2. Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet* 1995; 346: 1271 - 9.
3. Savitz DA, Blackmore CA, Thorp JM. Epidemiologic characteristics of preterm delivery: etiologic heterogeneity. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 467 - 71.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician - gynecologists. ACOG practice bulletin no. 1. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 63: 75 - 84.
5. Abboud P, Zejli A, Mansour G, Monnoyer Y, Houareau LG, Bart H, et al. Amniotic fluid leakage and premature rupture of membranes after amniocentesis. A review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000; 29: 741 - 745.
6. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, Hewson SA, Hodnett ED, Myhr TL, et al. Induction of labour compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. *N Engl J Med* 1996; 334: 1005 - 10.
7. Schucker JL, Mercer BM. Midtrimester premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol* 1996; 20: 389 - 400.
8. Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M, Hurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, et al. The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1003 - 7.
9. Davidson KM. Detection of premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34: 715 - 22.
10. 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.
11. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consens Statement 1994; 12: 1 - 24.
12. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. *JAMA* 1997; 278: 989 - 95.
13. Weiner CP, Renk K, Klugman M. The therapeutic efficacy and costeffectiveness of aggressive tocolysis for premature labour associated with premature rupture of the membranes [published correction appears in *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 785]. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 216 - 22.
14. Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W, Ramsey PS. Preterm premature rupture of membranes: is there an optimal gestational age for delivery? *Obstet Gynecol* 2005; 105: 12 - 7.
15. Ehernberg HM, Mercer BM. Antibiotics and the management of preterm premature rupture of the fetal membranes. *Clin Perinatol* 2001; 28: 807 - 18.
16. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 178 - 93.
17. Rotschild A, Ling EW, Puterman ML, Farquharson D. Neonatal outcome after prolonged preterm rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 46 - 52.
18. Beckmann M, Gardener G. Hospital versus outpatient care for preterm pre - labour rupture of membranes. *Aust N J J Obstet Gynaecol*. 2013; 53: 119 - 24.

# Ποιός είναι ο ασφαλέστερος τρόπος τοκετού των πρόωρων νεογνών;

Γεώργιος Φαρμακίδης, Μ/Γ Καθηγητής στο Stony Brook Συντονιστής Διευθυντής στο Έλενα Βενιζέλου Κωνσταντίνα Νούσια, Μαία MSC Επικεφαλής του Biobirth-vbac center  
Ηλιάς Δαλαΐνας, PhD Μαιευτήρας Γυναικολόγος

## Περίληψη

Για νεογνά άνω των 34 εβδομάδων συνιστάται φυσιολογικός τοκετός. Το ίδιο ισχύει και για νεογνά από 1.000 - 2.000 γρ. εκτός εάν υπάρχουν περιγεννητικές αντενδείξεις. Σε περιπτώσεις νεογνών κάτω από 1.000 γρ. να γίνεται προσπάθεια για φυσιολογικό τοκετό εκτός εάν είναι ισχιακά. Η χορήγηση θειικού μαγνησίου και κορτικοστεροειδών είναι απαραίτητη. Μεταφορά της μητέρας σε τριτοβάθμιο κέντρο πρέπει να γίνεται για την καλύτερη νοσηλεία μητέρας και νεογνού.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Πρόωρα νεογνά, τοκετός, κολπικός, καισαρική τομή

**Α**ς δούμε σύμφωνα με επιστημονικές έρευνες ποιος είναι ο καλύτερος τρόπος τοκετού για το νεογνό ώστε να ευεργετηθεί στην μετέπειτα ζωή του. Η αλήθεια πολλές φορές δεν είναι δημοφιλής αλλά ο φυσιολογικός τοκετός υπερτερεί της καισαρικής τομής και αυτό διότι:

- Για την έκπτυξη των πνευμόνων το νεογνό χρειάζεται το στρες του τοκετού.
- Γνωρίζουμε πολύ καλά ότι τα νεογνά που γεν-

νιούνται φυσιολογικά έχουν μικρότερη πιθανότητα να αναπτύξουν σύνδρομο πνευμονικής δυσχέρειας.

- Έχει αποδειχθεί ότι όταν γεννηθούν φυσιολογικά και έρθουν σε επαφή με την φυσιολογική χλωρίδα του κόλπου της μητέρας τους τότε βακτηρίδια από τον κόλπο εγκαθίστανται στο έντερο του νεογνού και ερεθίζουν το ανοσοποιητικό του σύστημα με αποτέλεσμα το ανοσοποιητικό σύστημα να βρι-

## Corresponding author

Γεώργιος Φαρμακίδης, Μαιευτήριο Έλενα Βενιζέλου, Αθήνα E-mail: g.farmakides@hospital-elena.gr

σκεται σε εγρήγορση. Τα νεογνά που γεννιούνται με καισαρική λόγω του ότι είναι «στείρα» δεν ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό τους σύστημα με αποτέλεσμα να έχουν περισσότερες πιθανότητες στο μέλλον να αναπτύξουν ασθένειες όπως αυτοάνοσα νοσήματα, άσθμα, κοιλιοκάκη, αλλεργίες παντός τύπου ακόμα και λευχαιμία<sup>1</sup>.

Επιβάλλεται, λοιπόν, να δώσουμε στα πρόωρα νεογνά την δυνατότητα να ευεργετηθούν από έναν κολπικό τοκετό ώστε στην μετέπειτα ζωή τους να μην αναπτύξουν νοσήματα του ανοσοποιητικού συστήματος.

Νεογνά άνω των 34 εβδομάδων πρέπει να τους δίνεται η ευκαιρία να γεννιούνται με κολπικό τοκετό. Όλες οι μελέτες έδειξαν ότι η καισαρική τομή δεν έχει κανένα πλεονέκτημα εν αντιθέσει με τον κολπικό τοκετό όπου έχει όλα τα πλεονεκτήματα που αναφέραμε. Αντίθετα όσα γεννιούνται με καισαρική τομή έχουν αυξημένη θνησιμότητα.

Το Αμερικανικό Κολλέγιο αναφέρει ότι νεογνά που γεννήθηκαν στις 24 εβδομάδες της κύησης είχαν επιβίωση 50%<sup>2</sup>. Από αυτά όσα γεννήθηκαν με καισαρική δεν φάνηκε από αναδρομικές μελέτες να πλεονεκτούν σε σχέση με αυτά που γεννήθηκαν με κολπικό τοκετό. Η θνησιμότητα ήταν σημαντικά ελαττωμένη εάν τα νεογνά είχαν γεννηθεί σε νοσοκομείο στο οποίο υπήρχε μονάδα υψηλού κίνδυνου εγκυμοσύνης και νεογνική εντατική μονάδα<sup>3,4,5</sup>.

Σε έρευνα που μελετήθηκαν 2.094 νεογνά με ηλικία κύησης από 24 έως 27<sup>+6</sup> εβδομάδων με κεφαλική προβολή κατά την έναρξη του τοκετού, στα 4 από τα 5 νεογνά που γεννήθηκαν με κολπικό τοκετό δεν παρατηρήθηκε αύξηση των επιπλοκών συγκρινόμενα με αυτά που γεννήθηκαν με καισαρική. Οι επιπλοκές ήταν αυξημένες σε κολπικό τοκετό μόνο εάν η μητέρα είχε προεκλαμψία ή το έμβρυο είχε ισχιακή προβολή<sup>6</sup>.

Επίσης σε μελέτη 4.658 νεογνών που γεννήθηκαν από 24 έως 34 εβδομάδες κύησης εξετάστηκε το ποσοστό ενδοκρανιακής αιμορραγίας και το αποτέλεσμα ήταν το ίδιο τόσο μετά από καισαρική τομή όσο και μετά από κολπικό τοκετό. Η μόνη διαφορά που παρατηρήθηκε ήταν ότι στον κολπικό τοκετό η επιπλοκή εμφανίστηκε στην επόμενη ώρα ενώ στην καισαρική αργότερα<sup>7</sup>. Διαφορετική πρόγνωση

είχαν τα νεογνά κάτω από 751 γραμμάρια όπου παρατηρήθηκε αυξημένη εγκεφαλική αιμορραγία μετά τον κολπικό τοκετό. Αξιοσημείωτο είναι ότι τα νεογνά που γεννήθηκαν από την 30ην έως την 35ην εβδομάδα κύησης είχαν 20% θνησιμότητα στην καισαρική και 10% στον κολπικό τοκετό. Καμία διαφορά στη νοσηρότητα<sup>7</sup>.

Ενδιαφέρον έχει η παρακολούθηση για δυο χρόνια νεογνών που το βάρος γέννησης κυμαινόταν από 500 έως 2000 γρ. Η διάρκεια των συστολών ήταν τουλάχιστον μια ώρα πριν διεκπεραιωθεί ο τοκετός και γεννήθηκαν είτε κολπικά είτε με καισαρική τομή. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο τρόπος τοκετού δεν είχε καμία σχέση με την περιγεννητική θνησιμότητα εκτός εάν τα νεογνά είχαν υπολειπόμενη ανάπτυξη. Τα νεογνά με ισχιακή προβολή είχαν αυξημένη εγκεφαλική παράλυση. Ο τρόπος τοκετού δεν είχε καμία σχέση με την πιθανότητα εμφάνισης ενδοκρανιακής αιμορραγίας εκτός εάν υπήρχε χοριοαμνιονίτιδα η αποκόλληση του πλακούντα<sup>8</sup>.

Ο πρόωρος τοκετός και όχι ο τρόπος τοκετού (κολπικός / καισαρική τομή) είχε σχέση με τα προβλήματα στον εγκέφαλο στα πρόωρα αυτά νεογνά. Πρέπει να είμαστε πολύ προσεκτικοί όταν διαβάζουμε τα δεδομένα. Ο Lee τον Ιανουάριο του 2000 στο OB/GYN δημοσίευσε μια εργασία που έδειχνε ότι η καισαρική στα πολύ χαμηλού βάρους έχει πλεονέκτημα στην επιβίωση<sup>9</sup>. Ο ίδιος συγγραφέας όμως σε άλλη δημοσίευση στο περιοδικό της παιδιατρικής έδειξε ότι αυτό ίσχυε μόνο για τα νεογνά με υπολειπόμενη ανάπτυξη.

Στα πρόωρα ισχιακά κάτω από 26 εβδομάδες εάν αποφασίσουμε κολπικό τοκετό τότε πρέπει να κάνουμε τα ακόλουθα για να έχουμε όσο το δυνατό χαμηλότερη νοσηρότητα.

#### **Πρέπει να έχουμε ανέπαφες μεμβράνες.**

- Να δώσουμε τοκόλυση ώστε οι συσπάσεις να μην είναι δυνατές.
- Να καθοδηγήσουμε την μητέρα ώστε να μην σπρώχνει και να είναι σε Trendelenburg θέση.
- Να σταματήσουμε τη τοκόλυση όταν το έμβρυο είναι στο περίνεο και μόνο τότε να αρχίσει τις εξωθήσεις.

Όταν έγιναν όλα τα ανωτέρω δεν υπήρχε διαφο-

ρά στο pH ή στην ενδοκρανιακή αιμορραγία<sup>7,10,11</sup>.

Η μητρική νοσηρότητα είναι πολύ αυξημένη όταν γίνεται καισαρική για νεογνά από 24 έως 33 εβδομάδες.

Σε διδυμη κύηση με κεφαλική προβολή (αμφοτέρων) βρέθηκε ότι η νοσηρότητα των νεογνών που γεννήθηκαν με κολπικό τοκετό δεν διέφερε σημαντικά από τη νοσηρότητα εκείνων που γεννήθηκαν με καισαρική<sup>12</sup>.

Βλέπουμε επίσης σε μελέτη που έγινε στην Αμερική για τα νεογνά από 34 εβδομάδες και πάνω ότι η νεογνική θνησιμότητα είναι χαμηλότερη σε αυτά που γεννήθηκαν κολπικά από ότι σε εκείνα που γεννήθηκαν με καισαρική. Ενδιαφέρον έχει ότι τα νεογνά που οδηγήθηκαν σε καισαρική μετά από προσπάθεια κολπικού τοκετού, συγκρινόμενα με αυτά που οδηγήθηκαν άμεσα σε καισαρική τομή είχαν χαμηλότερη θνησιμότητα<sup>13</sup>.

Κατόπιν μελέτης όλων των ανωτέρω προτείνουμε τα ακόλουθα:

- Κυήσεις άνω των 34 εβδομάδων με βάρους εμβρύου άνω των 2.000 γρ. να οδηγούνται σε κολπικό τοκετό και να εφαρμόζεται το πρωτόκολλο των μη πρόωρων νεογνών.
- Κυήσεις όπου το βάρος του εμβρύου είναι άνω

των 1.000 γρ. να προτιμάται ο κολπικός τοκετός και σε καταστάσεις παρατεταμένου τοκετού να οδηγούνται σε καισαρική τομή.

■ Κυήσεις όπου το βάρος του εμβρύου είναι κάτω των 1.000 γρ με κεφαλική προβολή και en caul (Άθικτες μεμβράνες) να προτιμάται κολπικός τοκετός εκτός και εάν υπάρχουν επιπλοκές όπως ισχιακή προβολή, προεκλαμψία, χοριοαμνιονίτιδα, ή υπολειπομένη ανάπτυξη οπότε καλύτερα να προτιμάται η καισαρική τομή.

■ Σημαντικό είναι η χορήγηση MgSO<sub>4</sub> στην πρόωρη έναρξη τοκετού για την πρόληψη της εγκεφαλικής παράλυσης.

■ Επίσης χορήγηση κορτικοστεροειδών για την ανάπτυξη των πνευμόνων και την ελάττωση πιθανότητας εμφάνισης ενδοκοιλιακών αιμορραγιών.

■ Σημαντική δε οδηγία είναι η καθυστερημένη απολίνωση του ομφάλιου λωρού στα πρόωρα. Έτσι ελαττώνουμε το ενδεχόμενο εμφάνισης ενδοκοιλιακών αιμορραγιών και την σηψαιμία ειδικά στα αγόρια.

■ Τέλος για την καλύτερη νοσηλεία του νεογνού εάν υπάρχει η δυνατότητα να μεταφερθεί η επίτοκος σε τριτοβάθμιο κέντρο παρά να μεταφερθεί το νεογνό όταν γεννηθεί. ☹

## Take home messages

- Για νεογνά άνω των 34 εβδομάδων συνίσταται φυσιολογικός τοκετός
- Για νεογνά με βάρος από 1.000 γρ. έως 2.000 γρ. κολπικός τοκετός εκτός εάν υπάρχουν περιγεννητικές αντενδείξεις
- Σε περιπτώσεις νεογνών κάτω από 1.000 γρ. να γίνεται προσπάθεια για φυσιολογικό τοκετό εκτός εάν είναι ισχιακά

## Which is the safest mode of delivery of the preterm neonates?

### Synopsis

In Greece the cesarean section rate is very high. As a result of this, it would be easy to answer the question, how to deliver the preterm neonate. The literature however has different approach. It is better for the neonate to be delivered vaginally because this mode of delivery results in expedition of maturation of the immune system of the neonate. Fetuses above 34 weeks should be delivered vaginally. Between 1,000 - 2,000 gr. vaginal delivery is recommended unless there are perinatal contraindications. Also twins cephalic/cephalic can be delivered vaginally. The majority of studies have shown that delivery of these neonates by cesarean section does not lead to improvements in perinatal mortality and morbidity. MgSO<sub>4</sub> and corticosteroids should be administered prior to delivery. Transfer of the pregnant mother to a tertiary referral center is recommended.

**KEY WORDS: Preterm neonates, delivery, vaginal, cesarean section**

### References

1. Nue J, Rushing J, Cesarean versus vaginal delivery: Long term infant outcomes and the Hygiene Hypothesis. *Clin of Perinatology* 2011; 38: 321 - 331.
2. ACOG practice Buletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician Gynecologist: Number 38 September 2002 Prenatal care at threshold of viability.
3. Hogberg U, Holngreen PA. Infant Mortality of very preterm infants by mode of delivery, institutional policies and maternal diagnosis. *Acta Obstetr Gynecol Scand* 2007; 86: 693 - 700.
4. Wylie BL, Davidson L, Batra M, Reed S. Method of delivery and Neonatal out come in very low birth weight vertex presenting fetuses. *AJOG* 2008; 198: 6: 640.
5. Običan SG, Small A, Smith D, Levin H, Drassinower D, Gyamfi-Bannerman C. Mode of delivery at periviability and early childhood neurodevelopment. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jun 24. pii: S0002-9378(15)00660-2. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.047.
6. Reichman BR, Lerner LI, Geva Israel National Very Low Birth Weight Infant Database. The Gertner Institute From 1995 - 2009 [http://www.researchgate.net/publication/51701617\\_Mortality\\_and\\_morbidity\\_in\\_preterm\\_small-for-gestational-age\\_infants\\_A\\_population-based\\_study](http://www.researchgate.net/publication/51701617_Mortality_and_morbidity_in_preterm_small-for-gestational-age_infants_A_population-based_study).
7. Deulofeut R, SolaA, Lee B. The impact of vaginal delivery in premature infant weighing less than 1251 grams. *Obstetr Gynecol* 2005; 105: 525 - 31.
8. Qiu HO, Paneth NI, Lorenz JO. Labor and delivery factors in brain damages, disabling cerebral palsy, and neonatal death in low birth weight infants. *AJOG* 2003; 189: 4: 1143 - 1149.
9. Lee C, Gould Je, MPH Survival Advantage Associated with cesarean delivery in very low birth weight vertex neonates. *Obstetrics and Gynecology* 2007; 109: 5: 1203 - 04.
10. Richmond J, Morin L, Benjamin A. Extremely preterm vaginal Breech Delivery en Caul. *Obstetr Gynecol* 2002; 99: 6: 1025 - 30.
11. Reddy UM1, Rice MM2, Grobman WA3, Bailit JL4, Wapner RJ5, Varner MW et al Serious maternal complications after early preterm delivery (24-33 weeks' gestation). *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jul 9. pii: S0002-9378(15)00713-9. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.064.
12. Sentihes LO, Oppenheimer A, Bouhours A CH, Normand ES, Haddad BA, Descamps PH, et al. Neonatal outcome of very preterm twins. Policy of planned vaginal or cesarean delivery *AJOG* 2015; 213: 1: 73.
13. Amon ER, Hyer RI, Late preterm infants found to have 3 times higher mortality rate than term infants. *Proceedings of the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 57th Annual Clinical Meeting.* Chicago, May 2009.

# Πρόωρος τοκετός. Βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες συνέπειες για το νεογνό

Δρ. Κωνσταντίνα Γκόλτσιου, Παιδίατρος - Αναπτυξιολόγος

## Περίληψη

Καθώς οι σύγχρονοι μαιευτήρες, νεογνολόγοι και παιδίατροι έρχονται ολοένα και περισσότερο αντιμέτωποι με παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα, χρειάζεται να είναι ενήμεροι για τα αποτελέσματα της προωρότητας και τα μακροχρόνια προβλήματα που αντιμετωπίζει το παιδί, η οικογένεια και η κοινωνία. Η έγκυρη νευροαναπτυξιακή παρακολούθηση μπορεί να βοηθήσει στην έγκαιρη διάγνωση και πρόωπη και αποτελεσματική παρέμβαση των αναπτυξιακών διαταραχών, μαθησιακών δυσκολιών και προβλημάτων συμπεριφοράς στα παιδιά αυτά. Στα πρόωρα νεογνά διαπιστώνεται συσχέτιση μεταξύ προγεννητικής λοίμωξης, εμβρυικής απάντησης στη φλεγμονή και βλάβης στη λευκή ουσία, με επιπτώσεις στην κίνηση, όραση, ακοή και νόηση. Διαταραχές που γίνονται εμφανείς καθώς το παιδί μεγαλώνει αφορούν γνωστικές λειτουργίες υψηλού επιπέδου: λειτουργική μνήμη, αυτοέλεγχος, προσοχή, οπτική επεξεργασία, μνήμη, προσαρμοστικότητα. Σήμερα η βελτίωση της περιγεννητικής φροντίδας συνοδεύεται με αύξηση των «ήπιων - απώτερων» νευροαναπτυξιακών προβλημάτων, ακόμα και στα «μεγάλα» πρόωρα. Πλέον δεν μπορούμε να βασιζόμαστε μόνο στην εικόνα του προώρου στη γέννηση, αλλά χρειάζεται τακτικός αναπτυξιολογικός έλεγχος σε ηλικίες - κλειδιά.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Πρόωρος τοκετός, νεογνό, συνέπειες, αναπτυξιολογικός έλεγχος

**Σ**τη σύγχρονη εποχή οι κλινικοί γιατροί έρχονται ολοένα και περισσότερο αντιμέτωποι με νεογνά που γεννήθηκαν πρόωρα και ειδικά αυτά με πολύ μικρή ηλικία κύησης και χρειάζεται να είναι ενή-

μεροι για τα αποτελέσματα της προωρότητας και τα μακροχρόνια προβλήματα που αντιμετωπίζει το παιδί, η οικογένεια και η κοινωνία<sup>1</sup>. Ειδικότερα, για τον κλινικό αναπτυξιολόγο, τα πρόωρα νεογνά αποτελούν μεγάλη

### Corresponding author

Δρ Κωνσταντίνα Γκόλτσιου, Ούλοφ Πάλμε 33 Ζωγράφου, 15772. Τηλ. 2107758735, Κιν. 6932191352, [www.gkoltsiou.gr](http://www.gkoltsiou.gr)

**Πίνακας 1. Αναπτυξιακά προβλήματα παιδιών που γεννιούνται πρόωρα**

Πρώιμα (~2έτη)	(προ)σχολική ηλικία
Αναπτυξιακή καθυστέρηση	Νοητική καθυστέρηση
Εγκεφαλική παράλυση	Αδεξιότητα
Τύφλωση	Δυσκολίες οπτικοχωρικής αντίληψης
Κώφωση	Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας
Παροδική δυστονία	Διαταραχές συναισθήματος/ συμπεριφοράς
Δυσκολίες σίτισης	Δυσκολίες ακουστικής διάκρισης/ μνήμης
Καθυστέρηση λόγου	Ανάγκη για ειδικό εκπαιδευτικό πλαίσιο

πρόκληση καθώς η τροχιά της ψυχοκινητικής ανάπτυξης μπορεί να αλλάξει τόσο από κάποια διακοπή στην ενδομήτρια ανάπτυξη αλλά και από επίκτητες εγκεφαλικές βλάβες λόγω του πρόωρου τοκετού<sup>2</sup>.

Ο τρόπος που αντιδρά κάθε παιδί στην προωρότητα επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες (**πίνακας 1**).

#### Προωρότητα: πρώιμες συνέπειες για το νεογνό

Η εγκεφαλική παράλυση (ΕΠ) είναι από τα πιο σημαντικά προβλήματα στα μικρά/πολύ μικρά πρόωρα νεογνά<sup>3</sup> και σχετίζεται με σοβαρή ενδοκοιλιακή αιμορραγία και περικολιακή βλάβη. Διαπιστώνονται διαφορές στη συχνότητα της ΕΠ στα πρόωρα νεογνά σε διάφορες μελέτες, εξάλλου οι περισσότερες εστιάζουν στα εξαιρετικά πρόωρα / εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης (ΕΧΒΓ) νεογνά μόνο. Πάντως οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν πως η ΕΠ παρατηρείται σε ποσοστό 14% σε νεογνά ηλικίας κύησης 22 - 27 εβδομάδων, 6% σε νεογνά ηλικίας κύησης 28 - 31 εβδομάδων και λιγότερο από 1% σε νεογνά ηλικίας κύησης 32 - 36 εβδομάδων<sup>4</sup>. Η ομάδα μελέτης Surveillance of Cerebral Palsy in Europe ανέφερε μία τάση μείωσης της ΕΠ για όσα νεογνά έχουν ΒΓ χαμηλότερο από 1.000 gr σε 40/1000 ζώντα νεογνά<sup>5</sup>. Παρότι η συχνότητα της ΕΠ παραμένει σταθερή, η μείωση της στα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά οφείλεται στη βελτίωση στην προγεννητική και περιγεννητική φροντίδα.

Προς το παρόν δεν υπάρχει ομοφωνία για τα κριτήρια διάγνωσης της ΕΠ αλλά υπάρχει η γενική αποδοχή ότι η διάγνωση πρέπει να επιβεβαιώνεται στην ηλικία των 3 ετών ή και μεγαλύτερα<sup>6</sup>. Η νευρολογική εξέτα-

ση τις πρώτες ημέρες ειδικά για τα πολύ μικρά και άρωστα νεογνά είναι δύσκολη. Μία διεθνώς αποδεκτή εξέταση είναι η Dubowitz Neurological examination<sup>7</sup>. Υγιή πρόωρα όταν εξετάζονται στην τελειόμηνη ηλικία είναι πιο διεγερτικά και έχουν μειωμένο καμπιτικό τόνο στα άκρα από ότι τα τελειόμηνα. Εξάλλου σημαντική είναι και η εκτίμηση των αυθόρμητων κινήσεων (spontaneous movements) σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά<sup>8</sup>. Ανώμαλες κινήσεις είναι προγνωστικές της ΕΠ. Η ποιότητα των αυθόρμητων κινήσεων σχετίζεται με βλάβες της λευκής ουσίας στην άμεση νεογνική περίοδο.

Οι λοιμώξεις είναι και συχνή επιπλοκή των ΕΧΒΓ προώρων και σχετίζονται με άμεσες επιπλοκές και αυξημένη θνησιμότητα<sup>2</sup>.

Μία από τις άμεσες επιπλοκές αφορά στο νευρικό σύστημα, με βραχυπρόθεσμα αλλά και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα: Οι παθογόνοι μικροοργανισμοί και τα προϊόντα τους προκαλούν την έκκριση φλεγμονωδών κυτοκινών στο αμνιακό υγρό και στο εμβρυϊκό αίμα, οι οποίες σύμφωνα με πειραματικά δεδομένα είναι νευροτοξικές και αυξάνουν την διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.

Εξάλλου νεογνά με λοίμωξη είναι σε αυξημένο κίνδυνο για κυκλοφορική και αναπνευστική ανεπάρκεια με πτώση της ΑΠ, υπεραιμία και παθολογικές αλλαγές στην κυκλοφορία του αίματος, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο για εγκεφαλική ισχαιμία - επαναδιάχυση. Σύμφωνα με τον Volpe τα ολιγοδενρογλοιακά πρόδρομα (precursor) κύτταρα, δηλαδή ο κύριος στόχος στην παθολογία της βλάβης της λευκής ουσίας είναι ιδιαίτερα

ευπαθή σε ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που παράγονται κατά την ισχαιμία - επαναδιάχυση<sup>9</sup>.

Οι διαταραχές όρασης είναι μια άλλη άμεση επιπλοκή και χωρίζονται σε διαταραχές περιφερειακής αιτιολογίας (αμφιβληστροειδοπάθεια προωρότητας, διαθλαστικές ανωμαλίες, συγγενής καταρράκτης, κολόβωμα αμφιβληστροειδούς, οπτική ατροφία, οπισθοφακική ινοπλασία) και κεντρικής αιτιολογίας (ανωμαλίες οπτικού φλοιού, ελάττωση της οπτικής οξύτητας διαταραχές κινητικότητας, στραβισμός, νυσταγμός). Το πιο συχνό περιφερικό φαινόμενο αποτελεί η αμφιβληστροειδοπάθεια προωρότητας<sup>10</sup>.

Οι διαταραχές ακοής παρατηρούνται επίσης συχνότερα σε πρόωρα νεογνά<sup>10</sup>. Περίπου 3% των νεογνών με ΗΚ < 28 εβδομάδες έχουν 25πλάσια πιθανότητα για διαταραχές αγωγιμότητας έως νευροαισθητήρια βαρυκοΐα. Προγεννητικοί παράγοντες που ευθύνονται για τον πρόωρο τοκετό και τις νεογνικές/περιγεννητικές επιπλοκές μπορεί να βλάψουν την ακουστική λειτουργία. Μεταγεννητικοί παράγοντες ενοχοποιούνται επίσης, όπως η υποξία, η υπερχλερυθριναιμία και η έκθεση σε ωτοτοξικά αντιβιοτικά για την αντιμετώπιση σοβαρών λοιμώξεων.

### Προωρότητα: απώτερες συνέπειες

Η Νοητική καθυστέρηση (Δείκτης νοημοσύνης - ΔΝ < 70) είναι η πιο συχνή και σοβαρή απώτερη επιπλοκή και η συχνότητα της αναφέρεται πιο συχνή από ότι κινητικές, οπτικές και ακουστικές αναπηρίες. Δεδομένα από διάφορες προοπτικές μελέτες αναφέρουν μαθησιακές δυσκολίες σε μεγαλύτερο ποσοστό όσο μικρότερη η ηλικία κησης (ΗΚ), σε ποσοστά που κυμαίνονται από 36% για ΗΚ 22 εβδομάδες έως 5% για ΗΚ 25 εβδομάδες<sup>4</sup>.

Αλλαγές στους όγκους της λευκής και φαιάς ουσίας και καθυστέρηση ή διαταραχή στον τρόπο νευροανάπτυξης μπορεί να αποτελούν το νευροβιολογικό υπόβαθρο της γνωστικής ανωριμότητας. Παράγοντες όπως χρόνια πνευμονική νόσος, επεισόδια άπνοιας και βραδυκαρδίας, παροδική υποθυροξιναιμία προωρότητας, υπερχοληστεριναιμία, διατροφικές ελλείψεις και έκθεση στα γλυκοκορτικοειδή, καθώς και παθολογική σχέση παιδιού - γονέα λόγω της προωρότητας και της παραμονής του νεογνού στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Νεογνών μπορούν να δράσουν σε συνδυασμό και να επιδράσουν στην ανάπτυξη του εγκεφάλου αρνητικά, ακόμα και χωρίς τη διάγνωση της ΕΠ.

Βέβαια είναι πια γενικά αποδεκτό ότι οι μετρήσεις που γίνονται στην προσχολική ηλικία δεν είναι πάντα προγνωστικές της ακαδημαϊκής απόδοσης ενός παιδιού σε μεγαλύτερη ηλικία, εκτός από τις πολύ σοβαρές περιπτώσεις παιδιών. Έτσι σήμερα κατά τον αναπτυξιολογικό έλεγχο δίνουμε μεγάλη σημασία σε τεστ όχι μόνο γνωστικού δυναμικού αλλά και προσαρμοστικότητας, κοινωνικότητας, καθημερινής λειτουργικότητας και ευεξίας του παιδιού.

Μέχρι πρόσφατα το φλοιικό κομμάτι της όρασης σε παιδιά με προωρότητα εκτιμούνταν μόνο σε αυτά που είχαν περικολιακή βλάβη ή ενδοκολιακή αιμορραγία. Μία πρόσφατη μελέτη επικεντρώθηκε σε παιδιά με ΗΚ 35 με 40 εβδ σε χαμηλό κίνδυνο για αναπτυξιακές διαταραχές<sup>11</sup>. Έγινε προοπτική μελέτη της λειτουργίας τη όρασης σε ηλικίες 3, 5 και 12 μηνών διορθωμένης ηλικίας, παράλληλα με νευροαναπτυξιακή παρακολούθηση. Διαπιστώθηκαν δυσκολίες που συσχετίζονται με την ελαττωματική προσοχή και οπτικοχωρική αντίληψη που εκδηλώνουν τα παιδιά αυτά στη σχολική ηλικία, ακόμα και όταν οι βλάβες στη λευκή ουσία είναι ήπιες.

Εξάλλου ένα από τα πιο σημαντικά απώτερα αποτελέσματα της διαταραχής ακοής, που προαναφέρθηκε ως πρόωμη συνέπεια της προωρότητας, είναι η καθυστέρηση λόγου και οι μετέπειτα δυσκολίες στην επικοινωνία και κοινωνική ζωή<sup>12</sup>. Επίσης η διαταραχή ακοής μπορεί να επηρεάσει τη γνωστική, κοινωνική και συναισθηματική εξέλιξη του παιδιού και την αλληλεπίδραση παιδιού - οικογένειας. Η πρόωμη διάγνωση και παρέμβαση τους πρώτους 6 μήνες μπορεί να προλάβει πολλές από αυτές τις αρνητικές συνέπειες και να διευκολύνει την κατάκτηση του λόγου. Θεωρείται μάλιστα πως οι δυσκολίες ακουστικής αντίληψης θα μπορούσαν να αποτελέσουν ένα καλό δείκτη της αναπτυξιακής εξέλιξης και των πιθανών μαθησιακών δυσκολίες στη σχολική ηλικία.

Θα πρέπει επίσης να τονιστεί πως τα νεογνά που έχουν ιστορικό παραμονής στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Νεογνών και εκτίθενται σε ισχυρά ακουστικά οπτικά και απτικά ερεθίσματα (φώτα, πρόσωπα, θόρυβοι, φωνές) χωρίς το «φίλτρο» της μήτρας, εμφανίζουν σε μεγαλύτερο ποσοστό αισθητηριακές δυσκολίες (υπερευαισθησία ή υποευαισθησία σε διάφορα ηχητικά, οπτικά, απτικά και ιδιοδεκτικά ερεθίσματα) με αποτέλεσμα δυσκολίες σε αυτορρύθμιση και προσαρμοστικότητα<sup>13</sup>.

Είναι επίσης σημαντικό πως τα παιδιά που γεννιούνται πρόωρα παρουσιάζουν συχνότερα δυσκολίες συμπεριφοράς, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ), άγχος, κατάθλιψη και διαταραχές αυτιστικού φάσματος. Οι δυσκολίες συμπεριφοράς και η ΔΕΠΥ παρατηρούνται συχνότερα, ποσοστό 30 - 50% σε σχέση με 3 - 5% του γενικού πληθυσμού σε διάφορες μελέτες ακόμα και στα πρόωρα χωρίς διαταραχές όρασης - ακοής ή χαμηλό ΔΝ<sup>4,10</sup>. Η κατάσταση αυτή αντικατοπτρίζει κυρίως δυσκολίες στην εκτελεστική λειτουργικότητα (executive function), δηλαδή δυσκολίες σε λειτουργική μνήμη, αυτοέλεγχο, προσοχή, οπτική επεξεργασία, μνήμη, προσαρμοστικότητα.

Σχετικά με τον κίνδυνο για τον αυτισμό τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά. Παρατηρείται πάντως διπλάσιος κίνδυνος για τα ελλιποβαρή ή πρόωρα νεογνά και ο κίνδυνος αυτός είναι μεγαλύτερος για τα κορίτσια, παρά στα αγόρια, όπως παρατηρείται στα τελειόμηνα. Έχει ενοχοποιηθεί κάποια προγεννητική ή περιγεννητική βλάβη που προκαλεί όχι μόνο αυτισμό αλλά και συνυπάρχουσες αναπτυξιακές διαταραχές, ενώ σημαντικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες θεωρούνται η μητρική κατάθλιψη, η μεγάλη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΝΝ και η διαταραχή του δεσμού μητέρας - παιδιού<sup>14,15</sup>.

Η σχιζοφρένεια της παιδικής ηλικίας είναι ένα άλλο φαινόμενο που παρατηρείται και έχει συσχετιστεί με μικρότερους εγκεφαλικούς όγκους, αυξημένους όγκους βασικών γαγγλίων και πλαγίων κολιών και μικρότερο όγκο του σκώληκα της παρεγκεφαλιδας.

Εξάλλου η κινητικότητα των πρώωρων επηρεάζεται σε 20 - 40% αυτών, ακόμη και χωρίς τη διάγνωση ΕΠ<sup>3</sup>. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη δυσκολία στην εκμάθηση κινητικών δραστηριοτήτων, την οργάνωση δραστηριότητας και την προσαρμογή στην αλλαγή του περιβάλλοντος και στον κακό σωματοαισθητηριακό συντονισμό (συντονισμός μεταξύ των άκρων, διαδοχικότητα στην κίνηση, χρόνος, στρατηγικός σχεδιασμός). Διατυπώνονται υποθέσεις ότι αυτή η διαταραχή σχετίζεται με διάχυτη βλάβη λευκής ουσίας, ενώ η παρεγκεφαλίδα, τα βασικά γάγγλια και το μεσολόβιο παίζουν επίσης ρόλο. Πιθανώς σχετίζεται με δυσλειτουργία στο σεροτονεργικό σύστημα ή με αλλαγή της μυϊκής ανάπτυξης σε αυτά τα παιδιά. Στη νευρολογική εξέταση διαπιστώνονται ελάσσονα νευρολογικά σημεία (soft signs) που σχετίζονται με σχολική ανωριμότητα σε παιδιά με πρόωρη: αστερογνωσία, δυσγραφιοσθησία, απραξία,

δυσδιαδοχοκινησία, ελαττωμένη αντίσταση στις παθητικές κινήσεις, αδεξιότητα, ακούσιες κινήσεις χορείας, κινήσεις καθρεπτισμού άκρων.

Πράγματι, στη σημερινή εποχή οι ανησυχίες για την σχολική επίδοση των πρώωρων παιδιών αυξάνονται καθώς ολοένα και περισσότερα φτάνουν σε αυτή την ηλικία<sup>16</sup>. Αναφέρεται ότι 26% έχουν δυσκολίες σε διάφορα μαθήματα, έναντι 5% των τελειόμηνων. Η προωρότητα θεωρείται επίσης ότι επιδρά αρνητικά στη γραφή και το σχέδιο, λόγω πτωχής αντίληψης του χώρου και κακού προσανατολισμού. Τέλος τα ΕΧΒΓ παιδιά έχουν περισσότερες πιθανότητες να μην αποδώσουν καλά στα μαθηματικά, την ανάγνωση και την ορθογραφία.

Δεν είναι λοιπόν τυχαίο που όλο και περισσότεροι γονείς αποφασίζουν στην εποχή μας να καθυστερήσουν την έναρξη της πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης για τα παιδιά τους, ιδιαίτερα αν εκείνα είναι γεννημένα προς το τέλος του χρόνου ή είναι γεννημένα πρόωρα. Μια βεβιασμένη ένταξη στην πρωτοβάθμια εκπαίδευση θα μπορούσε να δημιουργήσει πολλά μαθησιακά κενά, έντονα ψυχολογικά προβλήματα, συναισθηματικά απόρριψης, άγχους, κατάθλιψης και ενδεχομένως αντιδραστική, αντικοινωνική και παραβατική συμπεριφορά με επακόλουθο την περιθωριοποίηση στο απώτερο μέλλον.

Και τούτο επειδή ακόμη και όταν δεν υπάρχει σοβαρή μαθησιακή ή κινητική δυσκολία, τα παιδιά αυτά θυματοποιούνται σε μεγαλύτερα ποσοστά. Περίπου 10 με 20% των πρώωρων πέφτουν θύματα σχολικού εκφοβισμού και σχολικής βίας (σωματική, λεκτική, ψυχολογική) πριν την ηλικία των 12 ετών με απώτερα αποτελέσματα την κοινωνική απόσυρση, χαμηλή αυτοεκτίμηση, άγχος, μοναχικότητα, κατάθλιψη, σχολική αποτυχία και τις απουσίες από το σχολείο<sup>17</sup>.

Εξάλλου σημαντικές είναι και οι έρευνες που καταδεικνύουν χαμηλότερη σωματική, συναισθηματική και κοινωνική ποιότητα ζωής των παιδιών αυτών και των οικογενειών τους μέχρι και την εφηβεία. Το ψυχολογικό στρες είναι μεγαλύτερο για ΕΧΒΓ νεογνά τον 1ο μήνα και επιμένει τον 1<sup>ο</sup> χρόνο ζωής. Στην ηλικία των 3 ετών οι γονείς βιώνουν ακόμα στρες<sup>18</sup>.

Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στα λεγόμενα «μεγάλα πρόωρα» (ΗΚ 33 - 36 εβδομάδων) που αποτελούν περισσότερα από τα 2/3 όλων των γεννήσεων. Συνήθως τα παιδιά αυτά θεωρούνται ότι έχουν τον ίδιο χαμηλό κίνδυνο για αναπτυξιακά προβλήματα όπως και τα τελειόμηνα, αλλά στην πραγματικότητα

τα διατρέχουν τριπλάσιο κίνδυνο για ΕΠ, τριπλάσια με επταπλάσια θνητότητα - θνησιμότητα και εμφανίζουν μακροπρόθεσμα νοητικά και κοινωνικοοικονομικά προβλήματα<sup>19</sup>.

Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό πως ο αναπτυξιολογικός έλεγχος των παιδιών που γεννιούνται πρόωρα αποτελεί σημαντικό κομμάτι της παρακολούθησης της υγείας τους και μπορεί να βοηθήσει στην έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματικότερη παρέμβαση. Για το σκοπό αυτό Χρησιμοποιούνται σταθμισμένα αναπτυξιακά τεστ, δηλαδή ψυχομε-

τρικά εργαλεία, σχεδιασμένα για να εκτιμούν όλες τις δεξιότητες ενός παιδιού. Έτσι διαμορφώνονται τα αναπτυξιακά ηπλικά και αναπτυξιακές ηλικίες αλλά και καμπύλες προόδου του ίδιου του παιδιού σε βάθος χρόνου.

Όσο περισσότερο εξελίσσεται η περιγεννητική και νευροπαικονιστική ιατρική και επιβιώνουν ολοένα και περισσότερα πρόωρα παιδιά, πληθαίνουν και οι μελέτες που καταδεικνύουν την ανάγκη για νευροαναπτυξιακή παρακολούθηση μέχρι τη σχολική αλλά και εφηβική ηλικία. ☹

## Take home messages

- Όσο πιο μικρή η ηλικία κύησης και το βάρος γέννησης τόσο πιο συχνές και σοβαρές οι αναπτυξιακές διαταραχές
- Η αύξηση επιβίωσης πρόωρων συνοδεύεται με αύξηση των 'ήπιων' - «απώτερων» δυσκολιών σε εκτελεστική λειτουργικότητα, προσοχή, συγκέντρωση, συμπεριφορά και κοινωνικότητα σε μεγαλύτερη ηλικία
- Σημαντικά είναι και τα ποσοστά αναπτυξιακών προβλημάτων στα πρόωρα άνω των 34 εβδομάδων
- Η έγκυρη νευροαναπτυξιακή παρακολούθηση μπορεί να βοηθήσει στην έγκαιρη διάγνωση και πρόωμη και αποτελεσματική παρέμβαση

## Preterm labour. Short and long term consequences for the neonate

### Synopsis

Obstetricians, neonatologists and pediatricians are facing a gradually increasing problem which is focused on the question 'how we treat and manage children who are born prematurely?'. There is a need therefore for the health professionals to be aware of the short and long - term problems that the child, the family and the society could face as a consequence of prematurity. A valid neurodevelopmental assessment and follow up can lead to identification of the problem at an early stage and subsequently more effective intervention for developmental disorders, learning disabilities and behavioral problems in those children. In preterm infants a correlation is found between prenatal infection, response to inflammation and white matter damage, with implications in motion, vision, hearing and cognition. Disorders that may appear as the child grows are related to high - level cognitive functions, working memory, self - control, attention, visual processing, memory and resilience. Today advanced perinatal care is accompanied by increasing "soft" developmental problems, even in older premature babies. We can no longer rely on the initial and only assessment of the preterm neonate. We must perform regular developmental assessments at critical ages for the benefit of the child and his environment.

**KEY WORDS: Preterm labour, neonate, consequences, developmental assessment**

## References

1. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg*. 2015 Jun; 120(6): 1337 - 51.
2. Walker K, Holland AJ, Halliday R, Badawi NJ. Which high - risk infants should we follow - up and how should we do it? *Paediatr Child Health*. 2012 Sep; 48(9): 789 - 93.
3. Spittle AJ, Orton J. Cerebral palsy and developmental coordination disorder in children born preterm. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014 Apr; 19(2): 84 - 9.
4. Jarjour IT. Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature. *Pediatr Neurol*. 2015 Feb; 52(2): 143 - 52.
5. [http://www.scpnetwork.eu](http://www.scpnetwork.eu;); Task 7.2:2015
6. Smithers - Sheedy H, Badawi N, Blair E, Cans C, Himmelmann K, Krägeloh - Mann I, et al. *Dev Med Child Neurol*. What constitutes cerebral palsy in the twenty - first century? 2014 Apr; 56(4): 323 - 8.
7. Setänen S, Lahti K, Lehtonen L, Parkkola R, Maunu J, Saarinen K, et al. Neurological examination combined with brain MRI or cranial US improves prediction of neurological outcome in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2014 Dec; 90(12): 851 - 6.
8. Zuk L. Fetal and infant spontaneous general movements as predictors of developmental disabilities. *Dev Disabil Res Rev*. 2011; 17(2): 93 - 101.
9. Volpe JJ, Kinney HC, Jensen FE, Rosenberg PA. Reprint of "The developing oligodendrocyte: key cellular target in brain injury in the premature infant". *Int J Dev Neurosci*. 2011 Oct; 29(6): 565 - 82.
10. Vohr BR. Neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. *Clin Perinatol*. 2014 Mar; 41(1): 241 - 55.
11. Ricci D, Cesarini L, Gallini F, Serrao F, Leone D, Baranello G, et al. Cortical visual function in preterm infants in the first year. *J Pediatr*. 2010 Apr; 156(4): 550 - 5.
12. Guzzetta F, Conti G, Mercuri E. Auditory processing in infancy: do early abnormalities predict disorders of language and cognitive development? *Dev Med Child Neurol*. 2011 Dec; 53(12): 1085 - 90.
13. Vinall J, Grunau RE. Impact of repeated procedural pain - related stress in infants born very preterm. *Pediatr Res*. 2014 May; 75(5): 584.
14. Guy A, Seaton SE, Boyle EM, Draper ES, Field DJ, Manktelow BN, et al. Infants born late/moderately preterm are at increased risk for a positive autism screen at 2 years of age. *J Pediatr*. 2015 b; 166(2): 269 - 75.e3.
15. Limperopoulos C. Autism spectrum disorders in survivors of extreme prematurity. *Clin Perinatol*. 2009 Dec; 36(4): 791 - 805.
16. Pritchard VE, Bora S, Austin NC, Levin KJ, Woodward LJ. Identifying very preterm children at educational risk using a school readiness framework. *Pediatrics*. 2014 Sep; 134(3): e825 - 32.
17. Yau G, Schluchter M, Taylor HG, Margevicius S, Forrest CB, Andreias L, et al. Bullying of extremely low birth weight children: associated risk factors during adolescence. *Early Hum Dev*. 2013 May; 89(5): 333 - 8.
18. Cataudella S, Lampis J, Busonera A, Zavattini GC. Parenting after preterm birth: link between infant medical risk and premature parenthood. A pilot study. *Minerva Pediatr*. 2015 Mar 18.
19. Hodel AS, Brumbaugh JE, Morris AR, Thomas KM. Hot executive function following moderate - to - late preterm birth: altered delay discounting at 4 years of age *Dev Sci*. 2015 Apr

# Νεογνική φροντίδα του πρόωρου νεογνού

Δρ. Μελπομένη Σακλαμάκη - Κοντού Παιδίατρος - Νεογνολόγος, Διευθύντρια ΜΕΝΝ ΜΗΤΕΡΑ

## Περίληψη

Την τελευταία 20ετία έχει αυξηθεί σημαντικά το ποσοστό των πρόωρων νεογνών και ιδιαίτερα των όψιμων πρόωρων, τα οποία χαρακτηρίζονται από αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα, σε σχέση με τα τελειόμηνα. Η οργάνωση και εξέλιξη των Μονάδων Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, η γενικευμένη προγεννητική χορήγηση κορτικοειδών και επιφανειοδραστικού παράγοντα μετά την γέννηση στα πρόωρα με Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας, συνέβαλαν στη σημαντική αύξηση της επιβίωσης των πρόωρων νεογνών. Η σταθεροποίηση του πρόωρου μετά την γέννηση, σύμφωνα με διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines) είναι υψίστης σημασίας. Συνιστάται καθυστέρηση της απολίνωσης του ομφαλίου λώρου για 60sec, αποφυγή υποθερμίας του νεογνού και χρήση παλμικού οξυμέτρου για έλεγχο του κορεσμού του χορηγούμενου οξυγόνου. Χρησιμοποιείται ειδική συσκευή ανάνηψης (Neoruff) και εφαρμόζεται ρινικό - CPAP από την πρώτη αναπνοή στα πολύ πρόωρα νεογνά. Κατά την παραμονή του πρόωρου στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, εφαρμόζονται ήπιοι τρόποι μηχανικής υποστήριξης και χορηγείται επιφανειοδραστικός παράγοντας στα πρόωρα με Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας, βάσει κριτηρίων. Επιτυγχάνεται επαρκής θερμοδική κάλυψη με ολική παρεντερική διατροφή από το πρώτο 24ωρο ζωής και ενθαρρύνεται η σίτιση με μητρικό γάλα. Λαμβάνονται μέτρα για την αποφυγή λοιμώξεων, ενώ γίνεται στενή παρακολούθηση για έγκαιρη διάγνωση προβλημάτων της προωρότητας (εγκεφαλική αιμορραγία, περικουιακή λευκομαλάκυνση, αμφιβληστροειδοπάθεια, βρογχοπνευμονική δυσπλασία). Κατά την έξοδο του πρόωρου από τη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, δίδονται λεπτομερείς οδηγίες σίτισης και ρυθμίζεται η διαχρονική του παρακολούθηση (follow - up).

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Προωρότης, επιβίωση, σταθεροποίηση, ΣΑΔ, μηχανική υποστήριξη

### Corresponding author

Μελπομένη Σακλαμάκη - Κοντού, Παιδίατρος - Νεογνολόγος, Διδάκτωρ Παν/μίου Αθηνών,  
Διευθύντρια ΜΕΝΝ ΜΗΤΕΡΑ, Ερυθρού Σταυρού 6, 15123 Μαρούσι Αττικής.  
Τηλ: 2106869140, 2106869181, E - mail: msaklamaki@mitera.gr

### Εισαγωγή

Σύμφωνα με τον ορισμό της προωρότητας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) του 1950, πρόωρα θεωρούνται τα νεογνά που γεννιούνται πριν συμπληρώσουν 37 εβδομάδες κύησης, ανεξαρτήτως βάρους γέννησης, τελειόμνηνα τα νεογνά 37 - 42 εβδομάδων και υπερώριμα τα νεογνά άνω των 42 εβδομάδων.

Τα πρόωρα νεογνά διακρίνονται σε :

- Εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης (ELBW), <28 εβδομάδων και <1.000gr, που αντιπροσωπεύουν το 1% όλων των γεννήσεων.
- Πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (VLBW), <32 εβδομάδων, <1.500gr, 2% όλων των γεννήσεων.
- Χαμηλού βάρους γέννησης (LBW), μεταξύ 32 - 37 εβδομάδων και μικρότερα των 2.500gr, που αντιπροσωπεύουν την μεγάλη πλειονότητα των προώρων νεογνών και το 10 - 11% των γεννήσεων.

Υπολογίζεται ότι ετησίως γεννιούνται 13.000.000 πρόωρα παγκοσμίως, ενώ το ποσοστό της προωρότητας έχει σταδιακά αυξηθεί διεθνώς από 6% στο 13%<sup>1</sup>.

### Όψιμα πρόωρα - Late Preterm

Τα τελευταία χρόνια μας απασχολούν ιδιαίτερα τα όψιμα πρόωρα, γνωστά ως Late Preterm τα οποία είναι πρόωρα 34<sup>0/7</sup> - 36<sup>6/7</sup> εβδομάδων. Αντιπροσωπεύουν το 75% του συνόλου των προώρων, έχουν αυξηθεί κατά 40% την τελευταία 20ετία και ευθύνονται σημαντικά για την αύξηση του ποσοστού της προωρότητας<sup>1</sup>.

Ο όρος "Late preterm" αντικατέστησε από το 2005 τον όρο "near term" σχεδόν τελειόμνηνα νεογνά, για να τονισθεί ότι τα πρόωρα 34<sup>0/7</sup> - 36<sup>6/7</sup> εβδομάδων είναι ανώριμα νεογνά και παρουσιάζουν αυξημένη νοσηρότητα, τρεις έως τέσσερις φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τα τελειόμνηνα. Τα νεογνά αυτά εισάγονται συχνότερα στις MENN, 67,4% στις 34 εβδομάδες, 6,1% στις 39 εβδομάδες και παρουσιάζουν αυξημένα αναπνευστικά προβλήματα, 22% στις 34εβδ. έναντι 0,7% στις 39εβδ.<sup>1</sup>.

Επίσης τα Late Preterm νεογνά έχουν αυξημένο κίνδυνο για άλλες επιπλοκές όπως εγκεφαλική αιμορραγία, νεκρωτική εντεροκολίτιδα, παραμονή ανοικτού αρτηριακού πόρου και εκδήλωση σηψαιμίας σε σχέση με τα τελειόμνηνα. Τέλος, εμφανίζουν αυξημένη νεογνική και βρεφική θνησιμότητα και αυ-

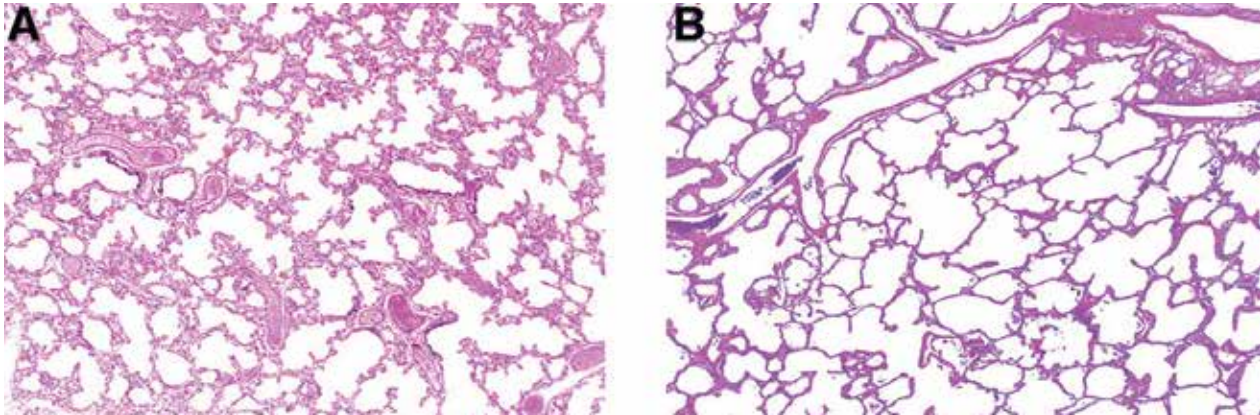
ξημένο κίνδυνο για νευροαναπτυξιακά και μαθησιακά προβλήματα κατά την προσχολική ηλικία<sup>2</sup>. Εξ άλλου και τα πρώιμα τελειόμνηνα νεογνά 37 και 38 εβδομάδων (early term) παρουσιάζουν αυξημένα προβλήματα, κυρίως αναπνευστικά, σε σχέση με τα νεογνά 39 εβδομάδων και εισάγονται συχνότερα στις MENN, 17,8% στις 37εβδ., 8% στις 38εβδ. και μόνο 4,6% στις 39εβδ.<sup>1</sup>. Για τον λόγο αυτό το Αμερικάνικο Κολλέγιο Μαιευτήρων - Γυναικολόγων (ACOG) από το 1999 έχει εκδόσει κατευθυντήριες οδηγίες να μην γίνεται καμμία προγραμματισμένη καισαρική τομή ή πρόκληση τοκετού πριν τις 39 εβδ. κύησης, εφόσον δεν συντρέχουν ιατρικοί λόγοι από πλευράς μητέρας ή εμβρύου<sup>1,3,4</sup>.

### Φροντίδα πρόωρου νεογνού μετά την γέννηση

Την τελευταία 20ετία έχει αυξηθεί σημαντικά η επιβίωση των προώρων νεογνών, ακόμη και των εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης, ενώ έχει μειωθεί η περιγεννητική και νεογνική θνησιμότητα παγκοσμίως αλλά και στη χώρα μας<sup>5,6</sup>. Αυτό οφείλεται στην οργάνωση και εξέλιξη των Μονάδων Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN), στην καλύτερη παρακολούθηση των εγκύων υψηλού κινδύνου και στην γενικευμένη προγεννητική χορήγηση κορτικοειδών<sup>7</sup>. Επίσης, στην καλύτερη μηχανική υποστήριξη των προώρων με αναπνευστικά προβλήματα και την χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα.

Η σταθεροποίηση των προώρων νεογνών αμέσως μετά την γέννηση στην αίθουσα τοκετών και στο χειρουργείο είναι υψίστης σημασίας. Ακολουθούνται διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines)<sup>8</sup>. Συνιστάται η καθυστέρηση της απολίνωσης του ομφαλίου λώρου για 60sec ώστε να επιτευχθεί μετάγγιση περίπου 20ml/kg αίματος η οποία αυξάνει την αιμοσφαιρίνη του νεογέννητου. Η μετάγγιση αυτή μειώνει την εκδήλωση σιδηροπενικής αναιμίας στους 3 - 6 μήνες ζωής στα τελειόμνηνα. Στα πρόωρα μειώνει την ανάγκη μετάγγισης αίματος τον πρώτο μήνα ζωής, καθώς και την συχνότητα εμφάνισης νεκρωτικής εντεροκολίτιδας και εγκεφαλικής αιμορραγίας. Εξ ίσου αποτελεσματική είναι και η άμελη του ομφαλίου λώρου, σε μήκος 25εκ. τρεις φορές με ταχύτητα 10cm/sec<sup>9,10</sup>.

Η σταθεροποίηση του νεογνού στα πρώτα δέκα



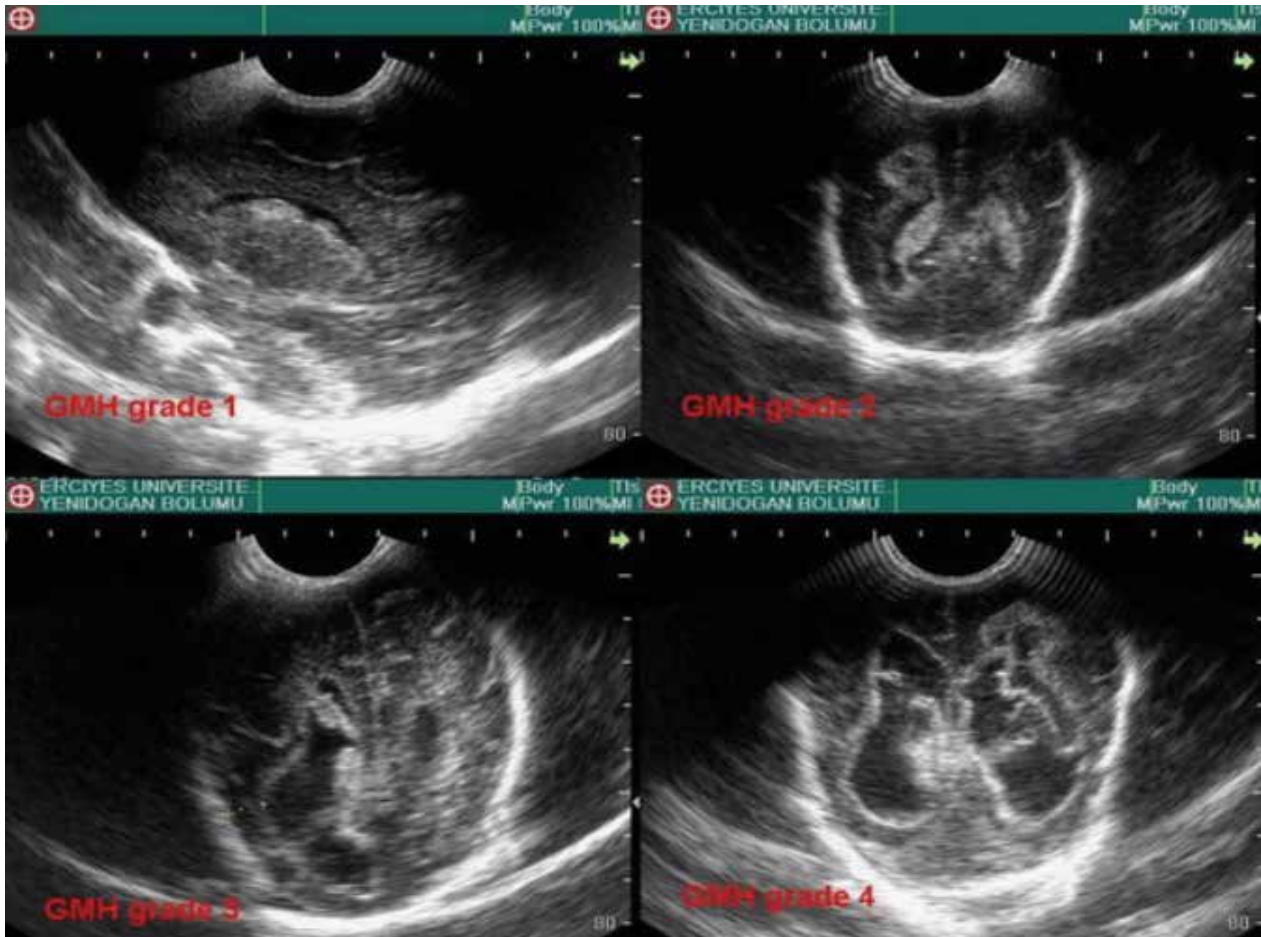
**Εικόνα 1:** **A:** Τελειόμηνο υγιές βρέφος ηλικίας 5 μηνών **B:** Πρόωρο 28εβδ. με BPD σε ηλικία 8 μηνών.

λεπτά ζωής και ιδιαίτερα στο πρώτο «χρυσό» λεπτό (golden minute) είναι καθοριστικής σημασίας για την μετέπειτα ζωή του<sup>10</sup>. Στο πρώτο λεπτό ζωής το νεογέννητο τοποθετείται σε ανοικτή θερμαινόμενη θερμοκοιτίδα ενώ αν είναι < 28εβδ. καλύπτεται με ειδική πλαστική μεμβράνη ή πλαστική σακούλα για να αποφεύγεται η αποβολή θερμότητας. Ελέγχεται ο καρδιακός ρυθμός και η αναπνοή του νεογνού και τοποθετείται παλμικό οξύμετρο στον δεξιό καρπό για την συνεχή παρακολούθηση των καρδιακών παλμών και της οξυγόνωσης του νεογνού (Tcsat)<sup>10,11</sup>. Στα ELBW πρόωρα η σταθεροποίηση επιτυγχάνεται καλύτερα με την εφαρμογή ρινικού - CPAP (5 - 6 cm H<sub>2</sub>O) συνεχώς από την πρώτη αναπνοή, με ειδική συσκευή (T-piece device - Neoruff) ώστε να ενισχύεται η αναπνευστική του προσπάθεια κατά την εισπνοή και εκπνοή και να μειώνεται η ανάγκη διασωλήνωσης τους. Με την ίδια συσκευή μπορούν να χορηγηθούν και επί πλέον αναπνοές για την ικανοποιητική έκπτυξη του θωρακικού τοιχώματος του νεογέννητου, με προεπιλεγμένη εισπνευστική πίεση (PIP 20 cm H<sub>2</sub>O), ώστε να αποφεύγεται ο υπεραερισμός του πνεύμονα και βλάβη από ογκότραυμα<sup>10</sup>. Δεν χορηγείται πλέον 100% οξυγόνο κατά την ανάνηψη. Στα τελειόμηνα και στα πρόωρα ≥34εβδ. η ανάνηψη ξεκινά με 21% οξυγόνο, στα πρόωρα 29 - 33εβδ με 21 - 30% οξυγόνο, ενώ στα πρόωρα < 29εβδ με 30% οξυγόνο, με την βοήθεια ειδικού blender. Το ποσοστό του χορηγούμενου οξυγόνου αυξάνεται ανάλογα με τις ανάγκες του νεογεννήτου και τις ενδείξεις κορεσμού στο παλμικό οξύμετρο, για την αποφυγή υπεροξίας<sup>10,11</sup>.

Δίνουμε χρόνο έως και 10 λεπτά στα πρόωρα, προκειμένου να αυξηθεί σταδιακά ο κορεσμός του οξυγόνου (Tcsat) από 60% κατά την γέννηση σε > 90% έως τα 10 λεπτά μετά την γέννηση, εφόσον οι καρδιακοί παλμοί είναι > 100/min<sup>8</sup>. Σε ειδικές περιπτώσεις και εφόσον το νεογνό δεν βελτιώνεται, παραμένει κυανωτικό και παρουσιάζει βραδυκαρδία, προβαίνουμε σε διασωλήνωση και αν κριθεί απαραίτητα και σε καρδιακές μαλάξεις, μετά από ενδοτραχειακή χορήγηση αδρεναλίνης<sup>8,12</sup>. Μετά την σταθεροποίηση του, το πρόωρο νεογνό μεταφέρεται στη MENN.

#### Φροντίδα του πρόωρου νεογνού στη MENN

Στη MENN το πρόωρο νεογνό τοποθετείται σε κλειστή θερμοκοιτίδα με servo - control ώστε να ρυθμίζεται η θερμοκρασία δέρματος του νεογνού στους 36,5°C - 37°C, και με σχετική υγρασία του χορηγούμενου αέρα ή οξυγόνου 60 - 70% ώστε να μειώνονται οι απώλειες μέσω άδηλης αναπνοής. Τα συνηθέστερα προβλήματα των πρόωρων είναι τα αναπνευστικά και κυρίως το Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχερείας (ΣΑΔ) ενώ τα μεγαλύτερα πρόωρα παρουσιάζουν και ηπιώτερη παροδική ταχύπνοια ή σπανιότερα, σοβαρή εμμένουσα πνευμονική υπέρταση. Το ΣΑΔ οφείλεται σε ανωριμότητα των πνευμονικών κυψελίδων και μειωμένη σύνθεση επιφανειοδραστικού παράγοντα. Στα νεογνά με ΣΑΔ χορηγείται οξυγόνο και εφαρμόζονται ήπιες μέθοδοι μηχανικής υποστήριξης (non - invasive), όπως το ρινικό - CPAP και NIPPV<sup>8,10,13</sup>. Σε βαρύ ΣΑΔ τα νεογνά διασωληνώνονται, γίνεται μηχανική υποστήριξη με συμβατικό (SIMV) ή υψί-



Εικόνα 2: Εγκεφαλική Αιμορραγία 1ου, 2ου, 3ου & 4ου βαθμού

συχνο αναπνευστήρα (HFOV) και χορηγείται επιφανειοδραστικός παράγοντας (surfactant). Τα τελευταία χρόνια εφαρμόζεται με μεγάλη επιτυχία η μέθοδος INSURE (βραχεία διασωλήνωση, χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα, αποσωλήνωση και εφαρμογή ρινικού - CPAP ή NIPPV). Έτσι μειώνεται ο χρόνος διασωλήνωσης του νεογνού και η μηχανική βλάβη του πνεύμονα από ογκότραυμα, ενώ περιορίζεται ο κίνδυνος ανάπτυξης βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας αργότερα<sup>8,10,13</sup>. Με τις ανωτέρω τεχνικές έχει αυξηθεί θεαματικά η επιβίωση των πρόωρων νεογνών με ΣΑΔ. Στα πρόωρα με αναπνευστικά προβλήματα στα οποία χορηγείται οξυγόνο, γίνεται συνεχής παρακολούθηση του κορεσμού του οξυγόνου με ειδικό παλμικό οξύμετρο, με στόχο κορεσμού οξυγόνου μεταξύ 90 - 95%, ώστε να αποφεύγονται καταστάσεις υποξίας ή υπεροξίας, με τα ανάλογα προβλήματα<sup>11</sup>. Στα πρόωρα με ΣΑΔ καταβάλλεται κάθε προ-

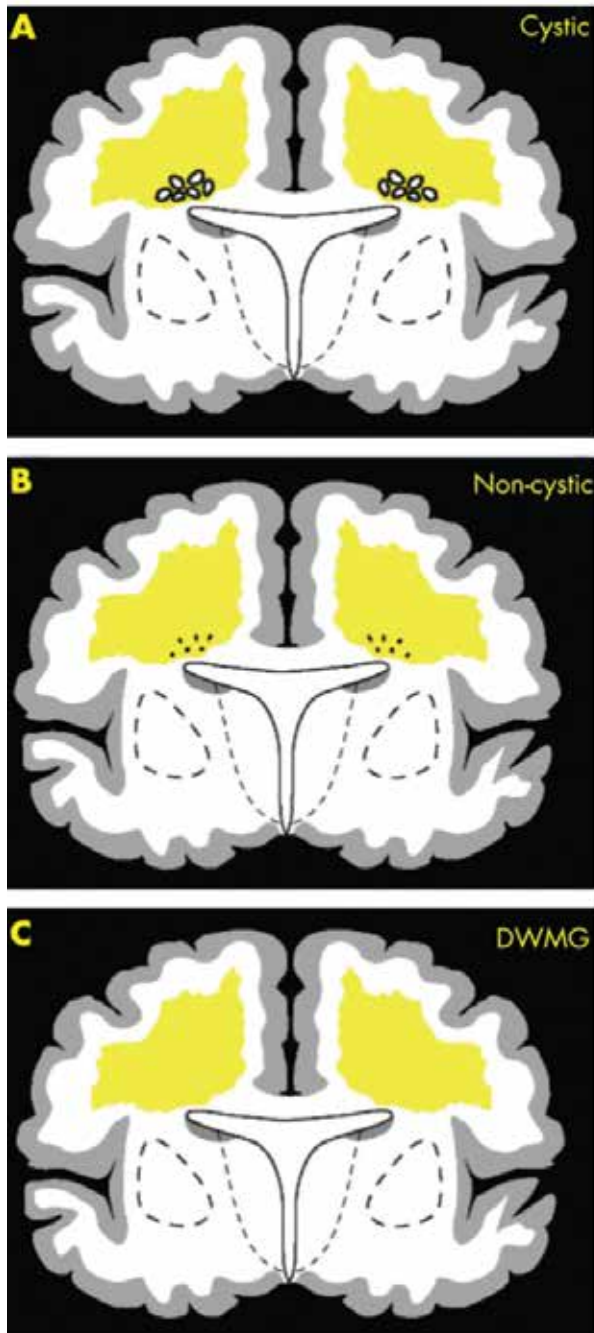
σπάθεια ώστε να αποφευχθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας (BPD). Η βρογχοπνευμονική δυσπλασία παρατηρείται κυρίως στα πρόωρα κάτω των 32 εβδ. κήσης και χαρακτηρίζεται από αναστολή της κυψελιδοποίησης και της αγγειογένεσης. Η βλάβη προκαλείται στα νεογνά που παίρνουν οξυγόνο περισσότερο από 28 ημέρες. Πλην της μακροχρόνιας χορήγησης οξυγόνου, στους βλαπτικούς αιτιολογικούς παράγοντες περιλαμβάνονται το βαρότραυμα και ογκότραυμα από την μηχανική υποστήριξη των νεογνών με ΣΑΔ καθώς και οι λοιμώξεις. Οι βλαπτικοί αυτοί παράγοντες οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών στον πνεύμονα, κυρίως IL - 6, με αποτέλεσμα αναστολή της κυψελιδοποίησης και της αγγειογένεσης και περαιτέρω μακροχρόνιες ανάγκες του πρόωρου σε οξυγόνο ή και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής<sup>14,15</sup> (εικόνα 1).

### Διατροφή του πρόωρου νεογνού

Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η διατροφή του πρόωρου νεογνού στη ΜΕΝΝ. Χορηγείται ολική παρεντερική διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα πρωτεϊνών και λιπών από το πρώτο 24ωρο ζωής. Ταυτόχρονα αρχίζει έγκαιρα, ελάχιστη σίτιση από του στόματος (trophic feeding) με καθετήρα, ακόμη και στα διασωληνωμένα νεογνά με αναπνευστικά προβλήματα, προκειμένου να αυξηθεί η ωρίμανση και λειτουργικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα<sup>16,17</sup>. Η από του στόματος σίτιση αυξάνεται σταδιακά, ανάλογα με την κλινική κατάσταση του νεογνού<sup>18</sup>. Για την σίτιση των προώρων προτιμάται πάντα το μητρικό γάλα το οποίο εκτός από την άριστη αναλογία των θρεπτικών συστατικών, περιέχει και πολύτιμους αμυντικούς παράγοντες, οι οποίοι θωρακίζουν τα ευάλωτα και ανοσοκατεσταλμένα πρόωρα έναντι των λοιμώξεων. Επίσης μειώνει την συχνότητα και βαρύτητα της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας και της αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας<sup>19</sup>. Εάν το μητρικό γάλα δεν επαρκεί ή για ειδικούς ιατρικούς λόγους η μητέρα δεν μπορεί να θηλάσει, τότε χορηγούνται ειδικά γάλατα για πρόωρα νεογνά, τόσο κατά την παραμονή τους στη ΜΕΝΝ (premature formulas) όσο και μετά την έξοδο τους από το Μαιευτήριο (post - discharge formulas). Τα πρόωρα νεογνά με αναπνευστικά προβλήματα, καθώς και αυτά με εικόνα λοίμωξης ή νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, καλύπτονται με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, με φειδώ, για να αποφεύγεται η ανάπτυξη πολυανθεκτικών μικροβίων<sup>20</sup>.

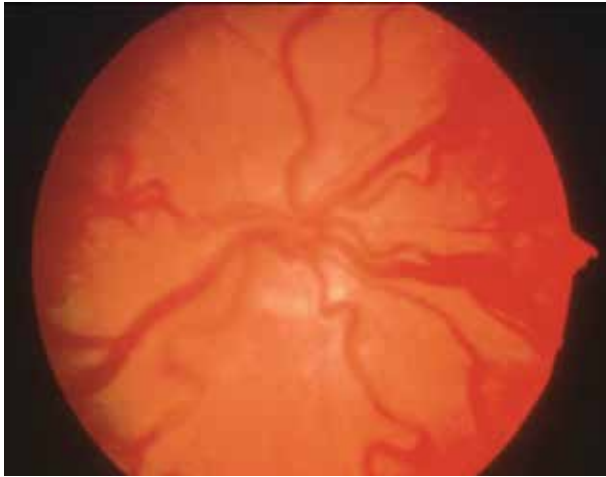
### Άλλα προβλήματα των προώρων

Τα πρόωρα < 34εβδ. παρουσιάζουν άπνοιες λόγω ανωριμότητας του κέντρου της αναπνοής, οι οποίες αντιμετωπίζονται με την χορήγηση μεθυλξανθινών (καφεΐνης)<sup>21,22</sup>. Η καφεΐνη βοηθά επίσης στην ταχύτερη αποσωλήνωση των προώρων με αναπνευστικά προβλήματα. Τα πρόωρα συχνά παρουσιάζουν παραμονή ανοικτού αρτηριακού πόρου (PDA), η οποία αντιμετωπίζεται συνήθως συντηρητικά, με χορήγηση αναστολέων της κυκλοξυγενάσης, όπως η ινδομεθακίνη και η ιβουπροφαίνη<sup>23</sup>. Επί αποτυχίας και συντηρητικής αγωγής, απαιτείται χειρουργική σύγκλιση του αιμοδυνα-



Εικόνα 3: Περικολιακή λευκομαλάκωση

μικά σημαντικού ανοικτού βοταλλείου πόρου<sup>24</sup>. Κατά την παραμονή τους στη ΜΕΝΝ, τα πρόωρα νεογνά ελέγχονται ανά τακτά διαστήματα με υπερηχογραφήματα εγκεφάλου, για την διαπίστωση νευρολογικών προβλημάτων, κυρίως εγκεφαλικής αιμορραγίας (IVH) και διάχυτης βλάβης της περικολιακής λευκής ουσίας, γνωστής ως περικολιακή λευκομαλάκωση (PVL).



**Εικόνα 4:** Αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας

Η εγκεφαλική αιμορραγία εμφανίζεται με συχνότητα 10 - 20% στα νεογνά < 1.500gr και κατά 90% στις πρώτες 4 ημέρες ζωής. Οφείλεται σε αιμοδυναμική αστάθεια της εγκεφαλικής αιματικής ροής και στην αυξημένη ευθραυστότητα των τριχοειδών αγγείων της υποεπενδυματικής στοιβάδας των πλαγίων κοιλίων. Διακρίνουμε 4 βαθμούς εγκεφαλικής αιμορραγίας, ανάλογα με τον βαθμό διάτασης των πλαγίων κοιλίων (**εικόνα 2**). Η παρακολούθηση της μεθαιμορραγικής διάτασης γίνεται με υπερήχους ανά εβδομάδα.

Σε ποσοστό 65% διαπιστώνεται αυτόματη υποχώρηση της κοιλιομεγαλίας εντός 4 εβδομάδων. Στο υπόλοιπο 35% υπάρχει αυξημένος κίνδυνος μεθαιμορραγικού υδροκεφάλου. Γενικώς παρατηρούνται νευρολογικά προβλήματα, 30 - 40%, σε εγκεφαλικές αιμορραγίες 3ου & 4ου βαθμού<sup>25</sup>. Η περικοιλιακή λευκομαλάκυνση παρατηρείται με συχνότητα 4 - 15% στα πρόωρα <1.500gr. Παθοφυσιολογικά η υποξία - ισχαιμία αφ' ενός και λοιμώξεις αφ' ετέρου, οδηγούν σε ενεργοποίηση της μικρογλοίας της περικοιλιακής λευκής ουσίας του ανώριμου εγκεφάλου του πρόωρου, με επακόλουθη αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, ελευθέρων ριζών οξυγόνου και μονοξειδίου του αζώτου και γλουταμινικού οξέος.

Οι βλαπτικοί αυτοί παράγοντες δρουν τοξικά στα ανώριμα ολιγοδεντροκύτταρα με επακόλουθη βλάβη και θάνατο των ολιγοδεντροκυττάρων της περικοιλιακής λευκής ουσίας (**εικόνα 3**). Τα ολιγοδεντροκύτταρα συμβάλλουν στη μυελίνωση

των νευρώνων και η καταστροφή τους συνεπάγεται διαταραχή της μυελίνωσης στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο του πρόωρου<sup>26</sup>. Επακόλουθα προβλήματα είναι κυρίως κινητικά, νευροαναπτυξιακά και κρίσεις επιληψίας επί εκτεταμένων βλαβών<sup>27</sup>. Υπερηχογραφικά διακρίνουμε την κυστική μορφή, την μη κυστική μορφή καθώς και την διάχυτη γλοιώση της λευκής ουσίας. Επί εκτεταμένων βλαβών συνιστάται μαγνητική τομογραφία στη διορθωμένη ηλικία των 40εβδ.<sup>26,27</sup>.

### Νευρολογική παρακολούθηση προώρων

Τα πρόωρα νεογνά με εγκεφαλική αιμορραγία και περικοιλιακή λευκομαλάκυνση παρακολουθούνται στενά από παιδονευρολόγο, κατά την παραμονή τους στη MENN. Στη συνέχεια τα πρόωρα υψηλού κινδύνου, < 1.500gr και < 32εβδ. παρακολουθούνται ανά τακτά διαστήματα στο follow - up, έως την ηλικία των δύο ετών για επίσημη διαγνώση ή αποκλεισμό εγκεφαλικής παράλυσης, νοητικής υστέρησης ή αυτιστικών διαταραχών. Τέλος, συνιστάται ετήσια επανεκτίμηση έως την ηλικία των 7 ετών για διαπίστωση διαταραχών ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) καθώς και μαθησιακών διαταραχών, με στόχο την έγκαιρη παρέμβαση.

### Οφθαλμολογική και ακουσολογική παρακολούθηση προώρων

Τα πρόωρα στη MENN ελέγχονται συστηματικά για τυχόν εμφάνιση αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας (ROP). Αυξημένο κίνδυνο παρουσιάζουν τα πρόωρα < 1.600gr και < 32εβδ. στα οποία μπορεί να διαταραχθεί η ομαλή ολοκλήρωση της αγγείωσης του αμφιβληστροειδούς. Στη βυθοσκόπηση διαπιστώνεται διάταση και ελικοειδής πορεία των αγγείων του αμφιβληστροειδούς με αυξημένο κίνδυνο τύφλωσης, αν αφαιρεθεί άνευ θεραπείας<sup>28</sup>. Η ραγδαία επιδείνωση της αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας αντιμετωπίζεται επιτυχώς με έγκαιρη φωτοπηξία με laser. Τελευταία δοκιμάζονται πειραματικά με επιτυχία και αυξητικοί παράγοντες<sup>28</sup> (**εικόνα 4**). Στα πρόωρα γίνεται επίσης ακουσολογικός έλεγχος με ωτοακουστικές εκπομπές (TEOAEs) πριν την έξοδο τους από την MENN. Εάν διαπιστωθούν εντερόπλευρες ή αμφοτερόπλευρες

αρνητικές ωτοακουστικές εκπομπές, επανελέγχονται στο follow - up, σε ένα μήνα<sup>29</sup>.

### Οδηγίες εξόδου

Τα πρόωρα εξέρχονται από την MENN στη διορθωμένη ηλικία τουλάχιστον 35 εβδομάδων, με βάρος σώματος εξόδου  $\geq 2200$ gr. Πριν την έξοδο τους πρέπει να παρουσιάζουν σταθερή αύξηση βάρους  $>15 - 20$ gr ημερησίως και να έχουν ικανοποιητικές θηλαστικές κινήσεις. Επίσης πρέπει να είναι αιμοδυναμικά σταθερά, χωρίς άπνοιες προωρότητας τουλάχιστον για 15 ημέρες και να διατηρούν ικανοποι-

ητική θερμοκρασία σώματος σε αέρα δωματίου<sup>30</sup>. Πρέπει να τονισθεί ότι γίνεται εκτενής ενημέρωση και ψυχολογική υποστήριξη των γονέων, ιδιαίτερα των μητέρων, καθ' όλη την διάρκεια παραμονής των προώρων στη MENN. Οι μητέρες ενθαρρύνονται να φέρνουν το πολύτιμο γάλα τους για την διατροφή των νεογνών τους. Κατά την έξοδο από την MENN, δίνονται λεπτομερείς οδηγίες σίτισης, εξηγείται το πρόγραμμα εμβολιασμών και τονίζεται η ανάγκη τήρησης της διαχρονικής παρακολούθησης (follow - up) κάθε πρόωρου νεογνού<sup>30</sup>. ☹

## Abbreviations

**ELBW:** Extremely Low Birth Weight

**VLBW:** Very Low Birth Weight

**LBW:** Low Birth Weight

**ACOG:** American College Obstetricians and Gynecologists

**Tcsat:** Transcutaneous saturation

**n - CPAP:** nasal - Continuous Positive Airway Pressure

**PIP:** Positive Inspiratory Pressure

**NIPPV:** Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation

**SIMV:** Synchronous Intermittent Mandatory Ventilation

**HFOV:** High Frequency Oscillation Ventilation

**INSURE:** Intubate Surfactant Extubate

**BPD:** Bronchopulmonary Dysplasia

**IL - 6 :** Interleukine - 6

**PDA:** Patent Ductus Arteriosus

**IVH:** Intraventricular Hemorrhage

**PVL:** Periventricular leucomalacia

**DWMG:** Defuse White Matter Gliosis

**ROP:** Retinopathy of Prematurity

**TEOAEs:** Transient Evoked autoacoustic emissions

**RDS:** Respiratory Distress Syndrome

**TPN:** Total Parenteral Nutrition

## Take home messages

- Αποφυγή προγραμματισμένης καισαρικής τομής ή πρόκλησης τοκετού πριν τις 39 εβδ. κύησης
- Οργάνωση της MENN, προγεννητική χορήγηση κορτικοειδών, επιφανειοδραστικού παράγοντα μετά την γέννηση στα πρόωρα με ΣΑΔ και ήπιοι τρόποι μηχανικής υποστήριξης, σταθμοί στην αύξηση της επιβίωσης των προώρων
- Σταθεροποίηση των προώρων μετά την γέννηση και παρακολούθησή τους στη MENN, σύμφωνα με διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines)

## Neonatal care of the preterm neonate

### Synopsis

During the last 20 years, there has been a significant increase of the preterm neonates - especially of the late - preterm - that raises morbidity and mortality, compared to full - term. The organization and improvement of NICU facilities, the wide use of prenatal steroids to high risk pregnancies and the post - natal administration of surfactant to preterm babies with RDS have led to a significant increase of survival of premature neonates. Delivery room management and stabilization according to global guidelines is of outmost importance. Delayed cord clamping for 60sec, avoidance of hypothermia and use of pulse oximeter to control oxygen saturation during resuscitation are highly recommended. Preterm infants in need of ventilatory support should start with n - CPAP from first breath, with a T - piece device (Neopuff). During the NICU stay, non - invasive ventilation with n - CPAP and NIPPV are preferred for neonates with RDS, while surfactant administration is provided when needed. Adequate caloric intake is obtained with TPN from the first day of life and oral trophic feeding with mother's milk are started as soon as possible. Monitoring for infections as well as close monitoring for other causes of morbidity, related to prematurity, constitute essential measures of the neonatal care of the preterm infant. Upon discharge, detailed feeding instructions are given and follow-up visits are arranged.

**KEY WORDS:** prematurity, survival, stabilization, RDS, mechanical ventilation

### References

1. Ananth C, Friedman A, Bannerman C. Epidemiology of Moderate Preterm, Late Preterm and Early Term Delivery. Clinics in Perinatology Vol.40, #4, Dec. 2013, ppp. 601 - 610.
2. Odd DE, Emond A, Whitelow A. Long - term cognitive outcomes of infants born moderately and late preterm. Dev Med Child Neurol 2012; 54(8): 704 - 9.
3. Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G, Timing of indicated late - preterm and early - term birth. Obstet Gynecol 2011; 118 (2pt1): 323 - 333.
4. Ehrenthal DB, Hoffman MK, Jiang X, Ostrum G, Neonatal outcomes after implementation of guidelines limiting elective delivery before 39 weeks of gestation. Obstet Gynecol 2011; 118(5): 1047 - 55.
5. Stoll B, Hansen N, Bell E, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants, From the NICHD Neonatal Research Network, Pediatrics 2010; 126: 443 - 455.
6. Saklamaki - Kontou M., Stafilakis K., Daniilidou M., Thomas A., Kontogianni I. : «35 years of experience in a private NCU in Athens Greece 1979-2014» VII Recent advances in Neonatal Medicine Congress, Wurzburg, Oct 5 - 7, 2014.
7. Roberts D, Dalzier S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst. Rev. 2006.
8. Sweet D, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants - 2013 Update. Neonatology 2013; 103: 353 - 368.
9. Rabe H, Diaz - Rossello JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. Cochrane Database Syst. Rev. 2012.

10. Saugstad OD. Delivery Room Management of Term and Preterm Newly Born Infants, *Neonatology* 2015; 107: 365 - 371.
11. Finer N, Leone T. - Oxygen saturation monitoring for the preterm infant: the evidence basis for current practice. *Pediatr Res* 2009; 65: 375 - 380.
12. O'Donnell CP, Schmolzer GM. Resuscitation of preterm infants: Delivery room interventions and their effect on outcomes. *Clin Perinatol* 2012; 39: 857 - 869.
13. Bancalari E, Claure N. The evidence for non - invasive ventilation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98: F98 - F102.
14. Philip AG. : Bronchopulmonary dysplasia : Then and now. *Neonatology* 2012; 102: 1 - 8.
15. Watterberg KL.: American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn: Policy Statement - Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2010; 126: 800 - 808.
16. Thureen P, Hay W. Nutritional requirements of the very low birth weight infant, in *Gastroenterology and Nutrition* (2008), Chapter 12, pp. 208 - 222.
17. Bombell S, McGuire W.: Early trophic feeding for very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.
18. Morgan J, Young L, McGuire W. : Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011.
19. Σακλαμάκη - Κοντού Μ. Μητρικός Θηλασμός: Μητρικό Γάλα για διατροφή πρόωρων νεογνών. Αντενδείξεις μητρικού θηλασμού. Φάρμακα και γαλουχία. Προώθηση μητρικού θηλασμού. Θέματα Μαιευτικής - Γυναικολογίας, τ - 4, 2009 pp: 254 - 264.
20. Saklamaki - Kontou M., Mproka P., Neri Ch., Sideri A., Kallimorou E., Syriopoulou B. : Surveillance of neonatal sepsis in a private NCU in Athens Greece from 2011 - 2013. IV Union of European Neonatal Perinatal Societies (UENPS), Athens, 11 - 14 Dec.2014.
21. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, Dewey D, Grunau RE, Asztalos EV, et al Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) Trial Investigators : Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA* 2012; 307: 275 - 282.
22. Henderson - Smart DJ, Davis PG Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010.
23. Ohlsson A, Walia R, Shah SS Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Sys Rev* 2010.
24. Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008.
25. Praveen Ballbh Pathogenesis and Prevention of Intraventricular Hemorrhage, *Clinics in Perinatology Vol.41 #1, March 2014 pp47 - 68.*
26. Khwaja O, Volpe JJ Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93: F153 - F161
27. Hamrick SE, Miller SP, Leonard C, Glidden DV, Goldstein R, Ramaswamy V et al. Trends in severe brain injury and neurodevelopmental outcome in premature newborn infants: The role of cystic periventricular leucomalacia. *J.Pediatrics* 2004; 145: 593 - 599.
28. Stahl A, Hellstrom A, Smith L. : Insulin - Like Growth Factor - 1 and Anti - Vascular Endothelial Growth Factor in Retinopathy of Prematurity: Has the Time Come? *Neonatology* 2014; 106: 254 - 260.
29. Korres SG, Balatsouras DG, Nikolopoulos T, Korres GS, Ferekidis E. Making universal newborn hearing screening a success. *Int . Pediatric Otorhinolaryngol.* 2006 Feb; 70(2): 241 - 6.
30. Stewart J, Abrams S, Kim M. Care of the Neonatal Intensive Care Unit graduate. *UpToDate* Aug. 2013.

# Αναλγησία και αναισθησία στον πρόωρο τοκετό

Ελένη Κωστοπούλου MD, MSc, Αναισθησιολόγος,  
Member of the Obstetric Anaesthetists Association (OAA), UK  
Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Αθηνών «ΜΗΤΕΡΑ»

## Περίληψη

Η εφαρμογή επισκληριδίου αναλγησίας, ως αμιγής επισκληριδίου ή ο συνδυασμός της με υπαραχνοειδή, στη γυναίκα σε πρόωρο τοκετό αποτελεί την κορωνίδα της αναλγησίας στην επίτοκο. Η έγκαιρη τοποθέτηση του επισκληριδίου καθετήρα δημιουργεί χαλαρωση των μυων του πυελικου εδαφους η οποια βοηθα στην ελεγχόμενη διοδο της ευάλωτης κεφαλής του προώρου νεογνού. Ακόμα και επι ενδείξεων επείγουσας καισαρικής τομής, η επισκληριδίου αναλγησία μετρέπει εντός ολιγων λεπτών σε αναισθησία εξασφαλίζοντας άριστες χειρουργικές συνθήκες. Με αυτόν τον τρόπο αποφεύγεται η γενική αναισθησία με όλους τους γνωστούς κινδύνους της για την επίτοκο, αλλά και οι βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες δυσμενείς δράσεις των αναισθητικών φαρμάκων στο μυοκάρδιο και στον εγκέφαλο του πρόωρου νεογνού.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Επισκληριδίου αναλγησία, επισκληριδίου αναισθησία, πρόωρος τοκετός

### Εισαγωγή

Οι αναισθησιολόγοι συχνά συμμετέχουμε στη φροντίδα της επίτοκου σε πρόωρο τοκετό. Πολλές απο αυτές τις γυναίκες θα χρειαστούν περιοχική αναλγησία για φυσιολογικό τοκετό. Σε άλλες, όχι σπάνια, καλούμαστε επειγόντως να χορηγήσουμε αναισθησία για καισαρική τομή σε καταστάσεις όπου απειλείται η βιωσιμότητα του εμβρύου.

Το πρόωρο έμβρυο - βρέφος είναι πιο ευάλωτο απο

το τελειόμηνο στις κατασταλτικές δράσεις των αναλγητικών και αναισθητικών φαρμάκων για τους εξής λόγους:

- 1) Χαμηλότερα επίπεδα πρωτεϊνών ελεύθερων για δέσμευση των φαρμάκων, οδηγώντας σε μείωση συνδεσιμότητας πρωτεΐνης - φαρμάκου
- 2) Υψηλότερα επίπεδα χολερυθρίνης που ανταγωνίζεται τα φάρμακα για τη σύνδεση με τις πρωτεΐνες
- 3) Μεγαλύτερη προσβασιμότητα των φαρμάκων

### Corresponding author

Ελένη Κωστοπούλου, Μαιευτήριο ΜΗΤΕΡΑ, Ερυθρού Σταυρού 6, ΤΚ 15123, Μαρούσι.  
Τηλ. 6979675103, E - mail: lenakostop@hotmail.com

στο ΚΝΣ λόγω ανώριμου αιματοεγκεφαλικού φραγμού

- 4) Μειωμένη ικανότητα μεταβολισμού και απέκκρισης των φαρμάκων
- 5) Υψηλότερη επίπτωση οξέωσης κατά τη γέννα και τον τοκετό<sup>1,2</sup>.

Παρ' όλα αυτά, λίγες μελέτες έχουν γίνει για τη φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική των αναλγητικών φαρμάκων κατά την εγκυμοσύνη. Το πρόωρο νεογνό μπορεί να είναι λιγότερο ευάλωτο στις κατασταλτικές δράσεις των τοπικών αναισθητικών απ' ό,τι πιστεύουμε. Το ανθρώπινο ηπατικό κυτόχρωμα p-450 είναι παρόν από τη 14η εβδομάδα κύησης και έχει την δυνατότητα να οξειδώνει διάφορα φάρμακα<sup>3,4</sup>. Ο Teramo et al. παρατήρησε ότι η ποσότητα της λιδοκαΐνης απαραίτητης να προκαλέσει επιληπτογόνο δράση σε πρόωρα έμβρυα αμνών ήταν μεγαλύτερη από αυτή που χρειαζόταν σε μεγαλύτερα και ωριμότερα έμβρυα<sup>5</sup>. Οι ίδιοι ερευνητές επίσης παρατήρησαν ότι η καρδιαγγειακή απάντηση στη λιδοκαΐνη (π.χ. αύξηση στην αρτηριακή πίεση και σφύξεις) ήταν λιγότερο σοβαρή σε έμβρυα με μικρότερη ηλικία κύησης.

Ο Smedstad et al. επίσης συμπέρανε ότι δεν υπήρχε διαφορά στην εμβρυϊκή αρτηριακή πίεση, στις καρδιακές σφύξεις ή τις μετρήσεις των αερίων αίματος ως απάντηση στην ενδοφλέβια έγχυση λιδοκαΐνης ή βουπιβακαΐνης ανάμεσα στα πολύ πρόωρα (119 ημερών κύησης) και στα λιγότερο πρόωρα (132 ημερών κύησης) έμβρυα αμνών<sup>6</sup>.

Επίσης, οι συγκεντρώσεις της βουπιβακαΐνης και της λιδοκαΐνης στο πλάσμα και ο λόγος των συγκεντρώσεων των φαρμάκων στο πλάσμα εμβρύου - μητέρας ήταν παρόμοιες στα δύο groups εμβρύων. Καμία από τις παραπάνω μελέτες δεν εξέτασε τις επιδράσεις των αναισθητικών παραγόντων σε οξεωτικά πρόωρα έμβρυα. Η ασφυξία μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών προκαλώντας τις εξής αλλαγές στο εμβρυϊκό περιβάλλον:

- 1) Μειωμένη συνδεσιμότητα των πρωτεϊνών του πλάσματος (αύξηση του ποσοστού του ελεύθερου - δραστικού φαρμάκου)<sup>7</sup>.
- 2) Μεγαλύτερη διαφορά συγκεντρώσεων Η+ μεταξύ μητέρας και εμβρύου πράγμα που προκαλεί παγίδευση ιόντων τως ασθενών βάσεων (π.χ. αμιδικών τοπικών αναισθητικών και οπιοειδών) στην κυκλοφορία του εμβρύου<sup>8</sup>.

3) Μεγαλύτερη διάβαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού<sup>9</sup>.

4) Αυξημένη ευαισθησία στις κατασταλτικές δράσεις των τοπικών αναισθητικών στο μυοκάρδιο<sup>10,11</sup>.

### Κολπικός Τοκετός

Ειδικές αναισθητικές απαιτήσεις για τον κολπικό τοκετό του πρόωρου εμβρύου περιλαμβάνουν:

- 1) Αναστολή εξωθητικών συσπάσεων πριν την τελειά διαστολη, κυρίως επί ισχιακής προβολής
- 2) Αποφυγή οξέος τοκετού που μπορεί να προκαλέσει ταχεία αποσυμπίεση της κεφαλής του εμβρύου και να αυξήσει τον κίνδυνο ενδοκρανιακής αιμορραγίας και
- 3) Τη δημιουργία χαλαρού πελκικού εδάφους και περινέου ώστε να διευκολυνθεί μια ήπια, ελεγχόμενη έξοδος της κεφαλής του εμβρύου πράγμα το οποίο είναι ιδιαίτερα σημαντικό επί ισχιακής προβολής.

Η συνεχής οσφυϊκή επισκληριδίου αναλγησία είναι η τεχνική επιλογής κατά τον κολπικό τοκετό. Η επισκληριδίου αναλγησία μειώνει την πιθανότητα πρώιμων εξωθητικών συσπάσεων και οξέος τοκετού της ευαίσθητης πρόωρης εμβρυϊκής κεφαλής. Η επισκληριδίου αναλγησία μειώνει τα επίπεδα κατεχολαμινών της μητέρας και σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να βελτιώσει τη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία επί απουσίας υπότασης. Καμία προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη δεν έχει μελετήσει τις επιπτώσεις της επισκληριδίου αναισθησίας στην έκβαση του πρόωρου νεογνού. Παρόλα αυτά πολλοί γυναικολόγοι θεωρούν την περιοχική αναισθησία ως μια απαραίτητη προϋπόθεση ενός ιδανικού, ελεγχόμενου πρόωρου τοκετού. Μια πολυκεντρική αναδρομική μελέτη συνέκρινε την έκβαση των πρόωρων νεογνών σε μητέρες που έλαβαν περιοχική αναισθησία σε σχέση με αυτές που δεν έλαβαν<sup>12</sup>. Η περιγεννητική θνητότητα των πρόωρων νεογνών ήταν 446 στα 1.000 όταν δεν είχε χορηγηθεί αναισθησία, συγκρινόμενη με 157 στα 1.000 όταν είχε χορηγηθεί αναισθησία.

Όσον αφορά το πότε πρέπει να τελεστεί περιοχική αναλγησία σε γυναίκες σε πρόωρο τοκετό, αυτό εγείρει πολλές συζητήσεις για πολλούς λόγους. Κατ' αρχήν, αυτές οι γυναίκες έχουν παρατεταμένο πρώτο στάδιο τοκετού λόγω της υπολειπόμενης δράσης των τοκολυτικών φαρμάκων για μερικές ώρες

ή μέρες. Κατα δεύτερον, όταν διακοπεί η τοκόλυση, οι ασθενείς μπορεί να έχουν προχωρημένη διαστολή και η γέννα να είναι ταχύτατη. Κατα τρίτον, διαστολή της τάξης των 6 ή 7cm μπορεί να είναι αρκετή για να επιτρέψει την γέννηση ενός πρόωρου εμβρύου. Συνιστάται λοιπόν η τοποθέτηση του επισκληριδίου καθετήρα πρώιμα σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αποτυχίας της τοκολυτικής αγωγής. Πέραν τούτου, η πρώιμη έναρξη επισκληριδίου αναλγησίας διευκολύνει τη μετατροπή σε αναισθησία σε περίπτωση επείγουσας καισαρικής τομής.

Ο συνδυασμός επισκληριδίου και υπαραχνοειδούς αναλγησίας (CSE combined spinal and epidural) αποτελεί σε αρκετά μαιευτήρια μια δημοφιλή τεχνική. Τα πλεονεκτήματά της είναι η ταχεία έναρξη και η μειωμένη ποσότητα φαρμάκου για την επίτευξη αναλγησίας. Τα μειονεκτήματά της είναι τα υψηλότερα ποσοστά παροδικής εμβρυϊκής βραδυκαρδίας μετά τη χορήγηση οπιοειδών υπαραχνοειδώς και ο μεγαλύτερος κίνδυνος μηνιγγιτίδας ειδικά στην περίπτωση που ο πρόωρος τοκετός σχετίζεται με λοίμωξη (π.χ. χοριοαμνιονίτιδα).

### Καισαρική Τομή

Τα ποσοστά χορήγησης γενικής αναισθησίας είναι παρόμοια με αυτά σε τελειόμηνο κύηση. Οι περισσότεροι αναισθητικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την εισαγωγή και διατήρηση της γενικής αναισθησίας περνούν τον πλακούντα και μπορούν περαιτέρω να καταστείλουν το ήδη επιβαρυσμένο πρόωρο έμβρυο. Αν χρειαστεί να τελεστεί καισαρική τομή είναι προ-

τιμότερο να χορηγηθεί επισκληριδία αναισθησία ή υπαραχνοειδής για την αποφυγή των κατασταλτικών δράσεων των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη γενική αναισθησία. Robin et al.<sup>13</sup> παρατήρησε ότι τα πρόωρα νεογνά που εκτέθηκαν σε επισκληριδίο αναισθησία για καισαρική τομή είχαν υψηλότερα 1 min και 5 min Apgar Scores από τα παρόμοια νεογνά που εκτέθηκαν σε γενική αναισθησία. Παρόλα αυτά, σε μερικές περιπτώσεις μητρικής παθολογίας ή εμβρυϊκής δυσπραγίας η χορήγηση γενικής αναισθησίας δεν μπορεί να αποφευχθεί.

Πολλοί αναισθησιολόγοι στο παρελθόν θεωρούσαν απαραίτητη τη συμπληρωματική χορήγηση O<sub>2</sub> στη μητέρα κατά την καισαρική τομή ανεξαρτήτως της αναισθητικής τεχνικής. Πρόσφατες μελέτες αμφισβητούν την αποτελεσματικότητα αυτής της πρακτικής. Η εμβρυϊκή ή νεογνική υπεροξία μπορούν να οδηγήσουν στην παραγωγή ελεύθερων ριζών που μπορούν να έχουν σαν αποτέλεσμα νευρωνική βλάβη. Πρόσφατες μελέτες σε επίμυες έδειξαν ότι η έκθεση του ανώριμου εγκεφάλου σε αναισθητικούς παράγοντες, όπως η προποφόλη, η θειοπεντάλη, η κεταμίνη και τα πτητικά αναισθητικά αυξάνει την εγκεφαλική κυτταρική απόπτωση και σχετίζεται με γνωσιακές δυσλειτουργίες αργότερα στη ζωή. Ωστόσο, αντιστοιχες μελέτες δεν έχουν γίνει σε ανθρώπους. Επίσης, η χρονική διάρκεια της έκθεσης υπερέβαινε κατά πολύ αυτής μίας τυπικής καισαρικής τομής μέχρι την έξοδο του νεογνού. Το αν η έκθεση σε αναισθητικούς παράγοντες οδηγεί σε κυτταρική απόπτωση εγκεφαλικών κυττάρων στον άνθρωπο μένει να διευκρινιστεί. ☹

## Take home messages

- Η έγκαιρη τοποθέτηση του επισκληριδίου καθετήρα και η επισκληριδίου αναλγησία αποτελούν την κορωνίδα για την επίτοκο σε πρόωρο τοκετό.
- Η επισκληριδίου αναλγησία δύναται να μετατραπεί εντός λεπτών σε αναισθησία επι ενδείξεων επείγουσας καισαρικής τομής εξασφαλίζοντας άριστες χειρουργικές συνθήκες.
- Οι περισσότεροι αναισθητικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την εισαγωγή και διατήρηση στη γενική αναισθησία διέρχονται στον πλακούντα και καταστέλλουν περαιτέρω το ήδη επιβαρυσμένο έμβρυο.
- Σύγχρονες μελέτες εστιάζονται στις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της έκθεσης του νεογνικού εγκεφάλου στα αναισθητικά φάρμακα της γενικής αναισθησίας και στις πιθανές γνωσιακές διαταραχές που αυτά προκαλούν.

## Analgesia and anesthesia in preterm labour

### Synopsis

Anesthetists often participate in the care of women who are in preterm labour. Many of these women request neuraxial analgesia for labour and vaginal delivery. Such patients also have higher incidence of cesarean delivery, often in situations of fetal distress, which necessitates urgent administration of anesthesia. Although not completely proven, it seems that the preterm fetus is more vulnerable, than the term fetus, to the depressant effects of analgesic and anesthetic drugs. Specific anesthetic requirements for vaginal delivery of the preterm infant include the inhibition of inappropriate expulsive efforts before completion of cervical dilatation, avoidance of precipitate labour and delivery and provision of a relaxed pelvic floor and perineum to facilitate a smooth, controlled delivery of the infant's head. Combined spinal epidural (CSE) analgesia has gained popularity but also has disadvantages. Administration of general anesthesia is similar to the one given to pregnant women at term. Most anesthetic agents that are used for induction of anesthesia cross the placenta and hence they are likely to depress the already compromised preterm infant. If cesarean delivery is necessary, it is preferable to give either epidural anesthesia or spinal anesthesia in order to avoid the depressant effect that the drugs used for general anesthesia exert on the fetus.

**KEY WORDS:** Epidural analgesia, epidural anesthesia, preterm labour

### References

1. Low JA, Wood SL, Killen HL, Pater EA, Karchmar EJ. Intrapartum asphyxia in the preterm fetus less than 2000gm. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 378 - 82.
2. Thomas J, Long G, Moore G, Morgan D. Plasma protein binding and placental transfer of bupivacaine. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 19: 426 - 34.
3. Rane A, Sjoqvist F, Orrenius S. Cytochrome P - 450 in human fetal liver microsomes. *Chem Biol Interact* 1971; 3: 305.
4. Rane A, Sjoqvist F, Orrenius S. Drugs and fetal metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14: 666 - 72.
5. Teramo K, Benowitz N, Heymann MA, Rudolph AM. Gestational differences in lidocaine toxicity in the fetal lamb. *Anesthesiology* 1976; 44: 133 - 8.
6. Smedstad KG, Morison DH, Harris WH, Pascoe P. Placental transfer of local anesthetic in the premature sheep fetus. *Int J Obstet Anesth* 1993; 2: 34 - 8.
7. Tucker GT, Mather LE. Clinical pharmacokinetics of local anesthetics. *Clin Pharmacokinet* 1979; 4: 241 - 78.
8. Biehl D, Shnider SM, Levinson G, Callender K. Placental transfer of lidocaine: Effects of fetal acidosis. *Anesthesiology* 1978; 48: 409 - 12.
9. Ritter DA, Kenny JD, Norton HJ, Rudolph AJ. A prospective study of free bilirubin and other risk factors in the development of kernicterus in premature infants. *Pediatrics* 1982; 69: 260 - 6.
10. Morishima HO, Pedersen H, Santos AC, Schapiro HM, Finster M, Arthur GR et al. Adverse effects of maternally administered lidocaine on the asphyxiated preterm fetal lamb. *Anesthesiology* 1989; 71: 110 - 5.
11. Morishima HO, Santos AC, Pedersen H, Finster M. Effect of lidocaine on the asphyxia responses in the mature fetal lamb. *Anesthesiology* 1987; 66: 502 - 7.
12. Ontario Perinatal Mortality Study Committee. Second report of the perinatal mortality study in ten university teaching hospitals. Three reports. Toronto, Department of Health, 1967: 108 - 24.
13. Rolbin SH, Cohen MM, Levinton CM, Kelly EN, Farine D. The premature infant: Anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 1994; 78: 912 - 7.

## Instructions to authors (chapter/review)

### Δομή κεφαλαίου / ανασκόπησης (Chapter / review structure)

Το κεφάλαιο πρέπει να έχει την ακόλουθη δομή:

**A. Περίληψη 150 - 200 λέξεων, άνευ υποδιαρέσεων (block abstract) και άνευ βιβλιογραφικών αναφορών.**

**B. Λέξεις κλειδιά (Keywords) maximum 6 να εμφανίζονται κάτω από την περίληψη.**

**Γ. Κυρίως κείμενο, με υποδιαρέσεις, συνολικός αριθμός λέξεων από 1.800 - 2.000 και μέχρι 4 εικόνες (πίνακες, διαγράμματα, φωτογραφίες).**

**Δ. 'Take home messages', 5 - 8 γραμμές.**

**E. Περίληψη 150 - 200 λέξεων στην Αγγλική γλώσσα. Μετάφραση της αρχικής περιλήψης είναι αποδεκτή.**

### Βιβλιογραφία (References)

Ο μέγιστος αριθμός των βιβλιογραφικών αναφορών (references) είναι 30. Η εμφάνιση των βιβλιογραφικών αναφορών στο κείμενο και στην βιβλιογραφική λίστα πρέπει να βασίζεται στο σύστημα Vancouver. Αυτό είναι το 'αριθμημένο σύστημα' όπου οι βιβλιογραφικές αναφορές αριθμούνται διαδοχικά, όπως εμφανίζονται στο κείμενο και ταξινομούνται με αριθμητική αλληλουχία στην βιβλιογραφική λίστα. Δια την διευκόλυνση των συγγραφέων όλες οι λεπτομέρειες (για την βιβλιογραφία) του συστήματος Vancouver επισυνάπτονται στην παρούσα επιστολή. Περισσότερες πληροφορίες για το σύστημα υπάρχουν στο 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3142758/>

### Web references

Η πλήρης URL πρέπει να αναγράφεται με τα ονόματα των συγγραφέων και τις ημερομηνίες.

### Πληροφορίες στην σελίδα τίτλου (Title page information)

Η αρχική σελίδα του άρθρου πρέπει να περιλαμβάνει τις ακόλουθες πληροφορίες:

A. Τίτλο του άρθρου, άνευ συντμήσεων.

B. Ονόματα των συγγραφέων (Επίθετο - όνομα).

Γ. Διευθύνσεις των συγγραφέων (κλινικές, νοσοκομεία, ερευνητικά κέντρα). Αμέσως μετά το όνομα του συγγραφέα πρέπει να υπάρχει ένας δείκτης (με μικρά γράμματα) και ο ίδιος δείκτης να εμφανίζεται πριν από την κατάλληλη διεύθυνση.

Δ. Ταχυδρομική διεύθυνση κάθε κέντρου, τηλέφωνο επικοινωνίας και E - mail address για κάθε συγγραφέα.

E. Συγγραφέας επικοινωνίας (Corresponding author). Ένα άτομο από την συγγραφική ομάδα για επικοινωνία κατά την διάρκεια της προετοιμασίας και μετά την δημοσίευση του άρθρου. Πλήρης ταχυδρομική διεύθυνση, τηλέφωνα επικοινωνίας και E-mail address είναι απαραίτητα.

### Συντμήσεις (Abbreviations)

Συντμήσεις επιτρέπονται μόνο στο κυρίως κείμενο και πρέπει να εμφανίζονται ομοιόμορφα σε όλο το κείμενο.

### Πίνακες και διαγράμματα

Πρέπει να περιλαμβάνονται στο κυρίως κείμενο του άρθρου, να εμφανίζονται με αριθμητική αλληλουχία και να γίνεται παραπομπή από το κείμενο στον αντίστοιχο πίνακα ή διάγραμμα.

### Φωτογραφίες

Πρέπει να υποβάλλονται χωριστά και να είναι σε μορφή jpeg με ανάλυση τουλάχιστον 300 dpi. Κάθε φωτογραφία να έχει μια λεζάντα με σύντομο τίτλο και σύντομη περιγραφή της εικόνας. Η λεζάντα να μην είναι προσκολλημένη στην φωτογραφία.

### Υποβολή των άρθρων

Τα άρθρα υποβάλλονται με E-mail, σε αρχείο MS Word, στην ηλεκτρονική διεύθυνση [ezervou@mitera.gr](mailto:ezervou@mitera.gr). Τηλέφωνο επικοινωνίας 210 6869279, Fax 210 6840894.

# ΜΟΡΙΑΚΟΣ ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ:

aCGH-SNP arrays Υψηλής Ανάλυσης vs BAC arrays.  
Affymetrix Cytoscan HD (πλήρης κάλυψη όλων των γνωστών συνδρόμων, 12.000 OMIM γονίδια) vs Bluegenome Cytochip Focus (120 σύνδρομα, 139 OMIM γονίδια).



Η πλατφόρμα Cytoscan HD της Affymetrix αποτελεί σήμερα ένα από τα πληρέστερα εργαλεία για την διεξαγωγή μοριακού καρυότυπου. Περιλαμβάνει 2.67 εκατομμύρια δείκτες για την ανίχνευση των CNVs (Copy Number analysis), περίπου 750.000 ιχνηθέτες που στοχεύουν σε μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς SNPs και 1.9 εκατομμύρια μη πολυμορφικούς ιχνηθέτες για την πλήρη κάλυψη του γονιδιώματος (whole-genome coverage). Αποτελεί την πλατφόρμα επιλογής των μεγαλύτερων διαγνωστικών κέντρων διεθνώς όπως: Mayo Clinic (το προσφέρει από τον Αύγουστο του 2015), Baylor Institute, LabCorp, Arup Lab, Emory Genetics, Michigan College of Human Genetics κ.λ.π.

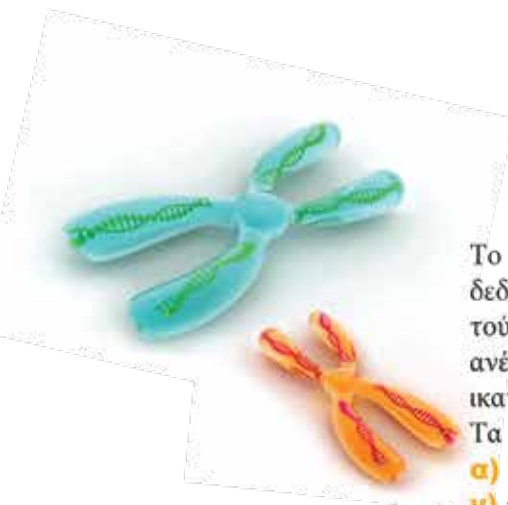
## Ακολουθώντας τις οδηγίες του American College of Obstetrics and Gynecology,

στην Neoscreen εφαρμόζουμε ως πρώτη επιλογή, σε όλες τις περιπτώσεις που απαιτείται επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος (λήψη τροφοβλάστης ή αμνιοπαρακέντηση) όπως **α)** μη φυσιολογικού υπερήχου 1ου ή 2ου τριμήνου **β)** προϊόντων αποβολής, **γ)** εγκυμοσύνης υψηλού κινδύνου λόγω προχωρημένης ηλικίας (>35 ετών), **δ)** επιβεβαίωσης παθολογικών ευρημάτων NIPT, καθώς και στις περιπτώσεις παιδιατρικών νευροαναπτυξιακών ή άλλων σπάνιων νοσημάτων, τα SNP-arrays Υψηλής Ανάλυσης της Affymetrix (Cytoscan HD) αντί των BAC-arrays (Bluegenome CytoSchip), για τους παρακάτω λόγους (συγκριτικός Πίνακας):

Affymetrix Cytoscan HD (SNP-arrays)	Bluegenome Cytochip (BAC-arrays)
12.000 OMIM γονίδια	139 OMIM γονίδια
ISCA γονίδια (100%)	-
X chromosome OMIM γονίδια (100%)	-
Γονίδια που σχετίζονται με την εκδήλωση καρκίνου (100%)	-
Διακριτική ικανότητα CNVs < 10Kb (100 φορές μεγαλύτερη έναντι των BAC-arrays)	Διακριτική Ικανότητα 1000 Kb (500 Kb στις περιοχές των 139 γονιδίων)
Ανίχνευση ελλείψεων σε επίπεδο εξονίου του γονιδίου	-
Μονογονεϊκή Δισωμία (Uniparental Disomy, UPD) (π.χ. Prader-Willi / Angelman)	-
Απώλεια ετεροζυγωτίας (Loss of Heterozygosity LOH)	-
Τριπλοειδίες (Triploidy)	-
Εγκεκριμένο από το FDA (FDA approved)*	-

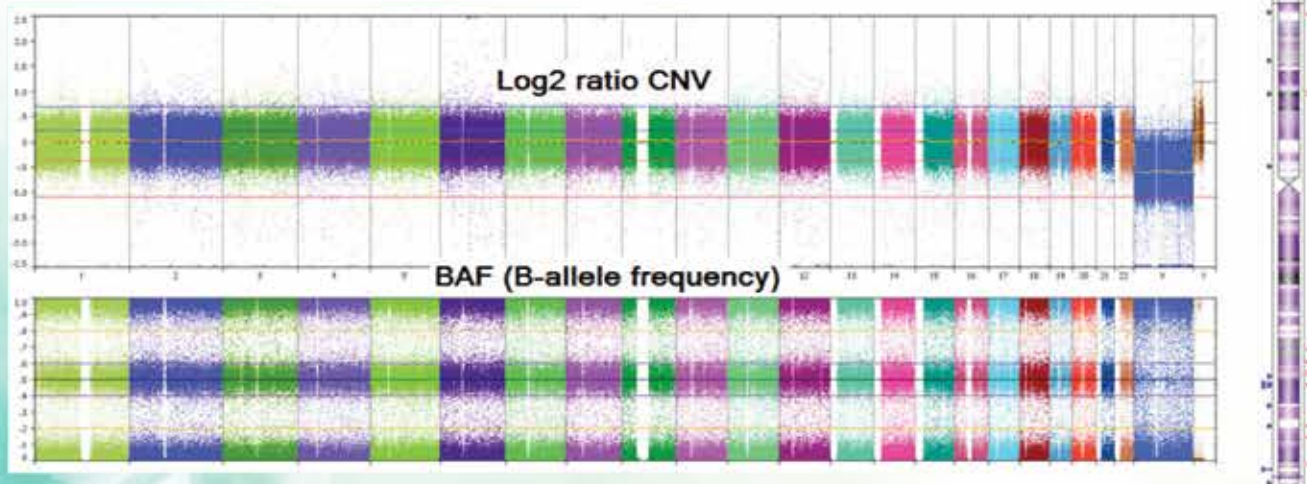
\*Εφόσον συνδυάζεται με το DX scanner της Affymetrix

Ο Μοριακός Καρυότυπος εάν συνδυαστεί με Whole Exome Sequencing, μπορεί να ανιχνεύσει > 50% των παθολογικών συνδρόμων



Το 10% των παθολογικών συνδρόμων που έχουν καταχωρηθεί στην διεθνή βάση δεδομένων **Decipher**, οφείλονται σε CNVs μεγέθους μικρότερου των 500Kb και ως εκ τούτου δεν ανιχνεύονται με τα BAC arrays των οποίων η διακριτική ικανότητα ανέρχεται σε 1Mb (1000Kb), παρά μόνο με **SNP-arrays** υψηλής ανάλυσης (διακριτική ικανότητα < 10Kb).

Τα **SNP-arrays**, σε αντίθεση με τα **BAC-arrays**, μπορούν επιπλέον να ανιχνεύσουν **α)** μητρική επιμόλυνση **β)** μωσαϊκισμό, ακόμα και σε μικρά ποσοστά, περίπου 20%, **γ)** τριπλοϊδία **δ)** “molar pregnancies” (φαινόμενο μωσαϊκισμού σε επίπεδο ομοζυγωτίας σε όλα τα χρωμοσώματα, δηλ. εκτεταμένη μονογονεϊκή δισωμία) ή “partial molar pregnancies” που οδηγούν σε τριπλοειδία, **ε)** απώλεια ετεροζυγωτίας (ΑΟΗ) γνωστό και ως (LOH) **στ)** μονογονεϊκή δισωμία (Uniparental Disomy UPD), γνωστό και ως copy-neutral LOH (cn-LOH). UPDs κλινικού ενδιαφέροντος έχουν εντοπιστεί στα χρωμοσώματα 6, 7, 11, 14, 15 και 20.



Στα SNP-arrays, ο προσδιορισμός του **BAF (B-allelic frequency)**, αποτελεί ένα τρόπο επιβεβαίωσης των αποτελεσμάτων από την ανάλυση των CNVs, καθιστώντας μη απαραίτητη την απαίτηση για επιπλέον επιβεβαιωτική μέθοδο, γεγονός που δεν ισχύει στα BAC arrays, εφόσον δεν διαθέτουν ιχνηθέτες για SNPs. Εξαιτίας της ικανότητας των SNP-arrays να ανιχνεύουν μητρική επιμόλυνση και τριπλοϊδία, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως «αυτόνομη» μέθοδος, σε αντίθεση με τα non-SNP arrays (όπως είναι τα BAC arrays) στα οποία απαιτείται επιπλέον μέθοδος προσδιορισμού της μητρικής επιμόλυνσης ή τριπλοϊδίας.

Η υψηλή ευαισθησία των SNP-arrays δίνει την δυνατότητα να ανιχνευτούν CNVs ακόμη και σε μέγεθος ενός εξονίου. Σε πρόσφατη μελέτη της **GeneDx**, σε ανάλυση 14.000 δειγμάτων, το 2.4% αυτών παρουσίασε CNVs σε επίπεδο εξονίου γονιδίων. Το 40% αυτών των περιπτώσεων αναφέρονταν σε CNVs μεγέθους ενός ή δύο εξονίων. Η ανίχνευση CNVs σε επίπεδο μεμονωμένων γονιδίων ή τμημάτων αυτών ( $\geq 1$  εξόνια) καθίσταται εφικτή αποκλειστικά και μόνο με τη χρήση των SNP-arrays υψηλής ανάλυσης όπως είναι το **Cytoscan HD** της **Affymetrix**.

ΔΙΑΠΙΣΤΕΥΜΕΝΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ (ISO 15189)

Βορείου Ηπείρου 1-3 Βριλήσσια, 152 35 Αθήνα

T: 211 182 6130 F: 211 1826131 M: 6951 92 93 93

W: www.neoscreengr.com E: info@neoscreengr.com



# Lutinus<sup>®</sup>

Προγεστερόνη

Κολπικά δισκία προγεστερόνης 100mg

 **FERRING**  
ΑΝΤΙΒΙΩΣΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΥΓΕΙΑ

Ferring Ελλάς ΜΕΠΕ  
Γκούβ. 151 25 Μαρούσι.  
τηλ.: 210 68 43 444, fax: 210 68 48 721  
[www.ferring.gr](http://www.ferring.gr)

**FERRING**  
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ

# REPLENS<sup>TM</sup>MD

Η μη ορμονική επιλογή στην αντιμετώπιση της κοιλιακής ξηρότητας & ατροφίας<sup>1,2,3,4</sup>

Πατενταρισμένη σύνθεση με μοναδικές βιοπροσκολλητικές ιδιότητες



ΕΥΣΤΗΜΕΤΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΨΗ ΚΑΙ ΤΕΤΡΕ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟΝ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΕ

- Αυξάνει την κοιλιακή υγρασία και την ποσότητα των κοιλιακών εκκρίσεων
- Επαναφέρει την ελαστικότητα και συνοχή του επιθηλίου



Απορροφητικό υγρό • Medical Device Class IIa

**ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ**  
 1 περιέκτη / 3 ημέρες για 1 μήνα και στην συνέχεια  
 1 περιέκτη / εβδομάδα ώστε να διατηρηθεί η φυσιολογική κοιλιακή λειτουργία

Medias Health S.A. "Manufacturers of pharmaceutical products" 9, Tsimarou Street / Athens, Greece. 11152, Greece. Tel: +30 210 6722100. Fax: +30 210 6722101. 2. "Pharmaceutical products" 9, Tsimarou Street / Athens, Greece. 11152, Greece. Tel: +30 210 6722100. Fax: +30 210 6722101. 3. "Pharmaceutical products" 9, Tsimarou Street / Athens, Greece. 11152, Greece. Tel: +30 210 6722100. Fax: +30 210 6722101. 4. "Pharmaceutical products" 9, Tsimarou Street / Athens, Greece. 11152, Greece. Tel: +30 210 6722100. Fax: +30 210 6722101.

Στο φαρμακείο

## Γυναικολογική σειρά

### Vaginelle

**ΚΑΤΑΠΡΩΤΗΤΙΚΗ ΚΡΕΜΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΕΥΑΙΩΘΗΤΗ ΠΕΡΙΟΧΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Ισχυρά ξηρό από τον κνησμό και τον φαγούρα που προκαλούνται από ατροφικές αλλαγές, άμεση ροπή ελαστικότητας, ξηρότητα, φάρυγγα.

**ΑΦΡΟΣ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΤΗΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΗΣ ΓΕΝΗΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Καθημερινή καθαριότητα, ομαλοποίηση περιόδου, προστασία από θρόμβους, τρέξιμα, χρήση σε μεσοστάσια και ελαστικότητα.

### RepHresh

**ΠΡΟΣΤΑΣΤΕΥΕΙ ΤΗΝ ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΥΓΕΙΑ, ΠΡΟΦΥΛΑΞΑΝΕΙ ΤΙΣ ΚΟΙΛΙΤΙΔΕΣ!**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Εξασθεσμένη κοιλιακή, πρόληψη υποτροπών, προετοιμασία κατά τη χρήση αντισυλληπτικών, καλύτερη υγρασία (γιατί την περίοδο).

### Pre-Seed

**ΠΡΟΣΤΑΣΤΕΥΕΙ ΤΑ ΣΠΕΡΜΑΤΟΖΩΑΡΙΑ ΕΝΙΧΩΝΕΙ ΤΗ ΦΥΣΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Αρσενική και αντισυλληπτική λίξη του κόλπου για ζευγάρια κατά τη προσπάθεια τεκνοποίησης. Ενίσχυση της φυσικής γονιμότητας αυξάνοντας την πιθανότητα συγκομιδής του ωαρίου.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

**WEICON**  
PHARMACEUTICALS

WEICON PHARMACEUTICALS S.A.  
 Mesoyia 3, 115 26 Athens, tel: 2107710000,  
 email: info@weicon.gr • www.weicon.gr

