

ประโยชน์ของการใช้ยาต้านจุลชีพในภาวะถุงน้ำคร่ำแตก ก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่การตั้งครรภ์ยังไม่ครบกำหนด

วรพงศ์ ภูพงษ์*

Phupong V. Benefit of antibiotic in preterm premature rupture of membranes. Chula Med J 2000
Feb; 44(2): 127 - 36

Preterm premature rupture of membranes (PPROM) occurs in 2-3% of pregnancies. The etiology of PPRM is multifactorial. Intrauterine infection caused by ascending infection of the lower genital tract is one of the causes of PPRM. When intrauterine infection occurs, there are much shorter intervals to delivery (latency period) ,and a much higher incidence of neonatal and maternal morbidity.

The current recommend management of PPRM is expectant management in asymptomatic patients. Antibiotics are not used in this expectant management. Nowsadays, there are many trials for antibiotics used in management of PPRM. But the benefits of antibiotics in this condition are not yet known . From this articles review , we can conclude that antibiotics can prolong the latency period and decrease neonatal and maternal morbidity, but the drug of choice and optimal duration of use have not yet been determined. The best study to date used intravenous broad spectrum antibiotics or combinations for 48 hours followed by oral broad spectrum antibiotics or combinations for 5 days.

Key words : *Preterm, Premature, Rupture of membranes.*

Reprint request : Phupong V, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of
Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. November 15, 1999.

นิยาม

ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่การตั้งครรภ์ยังไม่ครบกำหนด (Preterm premature rupture of membranes) หมายถึง การที่ถุงน้ำคร่ำแตกก่อนที่จะมีอาการเจ็บครรภ์ โดยที่อายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ ซึ่งพบได้ 30 - 40 % ของภาวะการคลอดก่อนกำหนด⁽¹⁾ หรือ 2 - 3 % ของการตั้งครรภ์⁽²⁾

สาเหตุ

เชื่อกันว่ามีสาเหตุหลาย ๆ สาเหตุที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับ การเกิดภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอด การติดเชื้อในโพรงมดลูกจากเชื้อในส่วนล่างของช่องทางคลอด ก็เป็นสาเหตุหนึ่งที่สำคัญในการเกิดภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอด⁽³⁾ เชื้อที่พบว่ามีส่วนเพิ่มอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์ที่การตั้งครรภ์ยังไม่ครบกำหนดได้แก่ Group B strep-tococcus, Ureaplasma urealyticum, Gardnerella vaginalis, Bacteroides, Chlamydia, Trichomonas vaginalis และ Staphylococcus aureus^(4,8) ซึ่งพบว่ามีแค่ 40 % ของภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์ที่การตั้งครรภ์ยังไม่ครบกำหนดที่มีการติดเชื้อในน้ำคร่ำ ซึ่งสามารถวินิจฉัยได้จากอาการทางคลินิก และพบว่า 70 % ของภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่การตั้งครรภ์ยังไม่ครบกำหนด วินิจฉัยได้จากลักษณะพยาธิเซลล์วิทยา (Histopathology)⁽⁹⁾ เมื่อพบว่ามี การติดเชื้อในน้ำคร่ำแล้วจะทำให้ระยะเวลาที่ถุงน้ำคร่ำแตกจนถึงการเจ็บครรภ์คลอด (Latency period) สั้นลง และยังเพิ่มภาวะแทรกซ้อนในทารก เช่น การติดเชื้อในทารก (Sepsis) ปอดบวม การติดเชื้อในทางเดินอาหาร (Necrotizing enterocolitis) และเพิ่มอัตราทารกตายปริกำเนิด (Perinatal mortality)⁽¹⁰⁻¹²⁾ ในอดีตการดูแลรักษา ภาวะดังกล่าวนี้ใช้วิธี Expectant management โดยให้พักสังเกตดูอาการและไม่ได้ให้ยาต้านจุลชีพ ปัจจุบันเริ่มมีการนำยาต้านจุลชีพมาใช้ในการดูแลรักษา จึงมีการศึกษาวิจัยถึงบทบาทของการใช้ยาต้านจุลชีพในภาวะถุงน้ำ

คร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่การตั้งครรภ์ยังไม่ครบกำหนดว่ามีประโยชน์หรือไม่ อย่างไร

บทบาทของยาต้านจุลชีพในภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่การตั้งครรภ์ยังไม่ครบกำหนด

วัตถุประสงค์ของการให้ยาต้านจุลชีพในภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่การตั้งครรภ์ยังไม่ครบกำหนดคือเพื่อลดอัตราทารกพิการกำเนิด ซึ่งทำได้โดย

1. ยืดระยะเวลาของการคลอดหลังจากถุงน้ำคร่ำแตก
2. ป้องกันการติดเชื้อในทารกตั้งแต่อยู่ในครรภ์ หรือ

ภายหลังคลอด

นอกจากนี้ยาต้านจุลชีพควรจะช่วยลดอัตราทารกพิการของมารดาลงด้วย โดยเป้าหมายสำคัญของการใช้ยาต้านจุลชีพคือ ใช้รักษาการติดเชื้อภายในโพรงมดลูก ชนิดซ่อนเร้น และป้องกันการติดเชื้อจากส่วนล่างของช่องทางคลอดขึ้นมาภายหลังถุงน้ำคร่ำแตก ยาต้านจุลชีพที่ให้ควรที่จะผ่านเข้าไปในอวัยวะในอุ้งเชิงกรานและตัวทารกได้ดี ซึ่งยา Penicillin และ Ampicillin สามารถผ่านเข้าสู่ น้ำคร่ำ และตัวทารกได้รวดเร็ว^(13,14)

ชนิดของยาต้านจุลชีพ

พบว่ามีหลายการศึกษาชนิด Randomized Prospective ถึงประโยชน์ของการให้ยาต้านจุลชีพในภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่การตั้งครรภ์ยังไม่ครบกำหนด การศึกษาต่าง ๆ ได้สรุปไว้ในตารางที่ 1-3 มีการศึกษาของ The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Unit Network (NICHD)⁽¹⁵⁾ ที่พบว่า มีผลลดอัตราทารกพิการกำเนิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในที่นี้จะแบ่งชนิดของการใช้ยาต้านจุลชีพดังนี้

- การให้ยาต้านจุลชีพชนิดเดียว
- การให้ยาต้านจุลชีพชนิดเดียวที่มีฤทธิ์ครอบคลุม

กว้าง

- การให้ยาต้านจุลชีพหลายชนิดร่วมกัน

Table 1. Studies evaluating benefit of antibiotic in PPRM : single agent.

| ผู้วิจัย | จำนวน | ชนิดของยา | วิธีบริหารยา | ระยะเวลาที่ให้ยา | ระยะเวลา Latency | อัตราพหุผลภาพ ของทารก | อัตราพหุผลภาพ ของมารดา |
|--------------------------|-------|--------------|---------------------------------------|--|------------------|--------------------------|---------------------------|
| Mercer ⁽¹⁶⁾ | 220 | Erythromycin | รับประทาน | จนคลอด | ↑↑ | ↔ | ↔ |
| McGregor ⁽¹⁷⁾ | 55 | Erythromycin | รับประทาน | 1 สัปดาห์ | ↑↑ | ↔ | ↔ |
| Ernest ⁽¹⁸⁾ | 148 | Penicillin | ฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำ และรับประทาน | 1 วัน | ↔ | ↔ | ↓↓ |
| Kurki ⁽¹⁹⁾ | 101 | Penicillin | ฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำ | จนคลอด 2 ครั้ง | ↔ | ↔ | ↓↓ |
| Amon ⁽²⁰⁾ | 82 | Ampicillin | ฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำ และรับประทาน | 1 วัน | ↑↑ | ↓↓ | ↔ |
| Owen ⁽²¹⁾ | 117 | Ampicillin | ฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำ | จนคลอด 1 วัน | ↑↑ | ↔ | ↓↓ |
| Morales ⁽²²⁾ | 165 | Ampicillin | และรับประทาน ฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำ | จนคลอด จนทราบผลเพาะเชื้อ จากปากมดลูก | ↔ | ↓↓ | ↓↓ |
| McCaul ⁽²³⁾ | 84 | Ampicillin | ฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำ และรับประทาน | 1 ครั้ง 1 สัปดาห์ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Almeida ⁽²⁴⁾ | 106 | Amoxicillin | รับประทาน | 1 สัปดาห์ | ↑↑ | ไม่ได้ศึกษา | ↔ |

หมายเหตุ : ↑↑ = เพิ่มขึ้น ↓↓ = ลดลง ↔ = ไม่เปลี่ยนแปลง

Table 2. Studies evaluating benefit of antibiotic in PPRM : broad spectrum agent.

| ผู้วิจัย | จำนวน | ชนิดของยา | วิธีการรักษา | ระยะเวลาที่เฝ้า | ระยะเวลา Latency | อัตราพหุผลภาพ | อัตราพหุผลภาพ |
|--------------------------|-------|---|-----------------------|-----------------|------------------|---------------|---------------|
| | | | | | | ของทารก | ของมารดา |
| Lockwood ⁽²⁵⁾ | 75 | Piperacillin | ฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำ | 3 วัน | ↑↑ | ↔ | ↔ |
| Johnston ⁽²⁶⁾ | 85 | Mezlocillin | ฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำ | 2 วัน | ↑↑ | ↓↓ | ↓↓ |
| | | Ampicillin | รับประทาน | จนคลอด | | | |
| Lovett ⁽²⁷⁾ | 112 | Ampicillin-sulbactam | ฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำ | 3 วัน | ↑↑ | ↓↓ | ↓↓ |
| | | Amoxicillin-clavulanic acid | รับประทาน | จนคลอด | | | |
| Lewis ⁽²⁸⁾ | 53 | Ampicillin-sulbactam เทียบ กับ Ampicillin | ฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำ | 1 สัปดาห์ | ↑↑ | ↓↓ | ↔ |
| Magwali ⁽²⁹⁾ | 171 | Amoxicillin-clavulanic acid | รับประทาน | 5 วัน | ↑↑ | ↔ | ↔ |

หมายเหตุ : ↑↑ = เพิ่มขึ้น ↓↓ = ลดลง ↔ = ไม่เปลี่ยนแปลง

Table 3. Studies evaluating benefit of antibiotic in PPRM : multiple agents.

| ผู้วิจัย | จำนวน | ชนิดของยา | วิธีการรักษา | ระยะเวลาที่เฝ้า | ระยะเวลา Latency | อัตราพหุผลภาพ | อัตราพหุผลภาพ |
|-------------------------------|-------|-------------------------------------|-----------------------|-----------------|------------------|---------------|---------------|
| | | | | | | ของทารก | ของมารดา |
| Christmas ⁽³⁰⁾ | 94 | Ampicillin, gentamicin, clindamycin | ฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำ | 1 วัน | ↑↑ | ↔ | ↔ |
| | | Amoxicillin-clavulanic acid | รับประทาน | 1 สัปดาห์ | | | |
| Mercer(NICHD) ⁽¹⁵⁾ | 614 | Ampicillin, erythromycin | ฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำ | 2 วัน | ↑↑ | ↓↓ | ↓↓ |
| | | Amoxicillin, erythromycin | รับประทาน | 5 วัน | | | |

หมายเหตุ : ↑↑ = เพิ่มขึ้น ↓↓ = ลดลง ↔ = ไม่เปลี่ยนแปลง

การใช้ยาต้านจุลชีพชนิดเดียว

- Erythromycin

พบว่ามีการศึกษาสองการศึกษาที่ดูถึงประโยชน์ของยา Erythromycin ชนิดรับประทาน Mercer และคณะ⁽¹⁶⁾ ได้คัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง 220 ราย กลุ่มหนึ่งได้รับยา Erythromycin อีกกลุ่มได้รับยาหลอก จนกระทั่งคลอด ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาสามารถยืดระยะเวลาการเจ็บครรภ์คลอดออกไป แต่ไม่มีการลดของอัตราทุพพลภาพของมารดาและทารกเช่นเดียวกับการศึกษาของ McGregor และคณะ⁽¹⁷⁾ ซึ่งได้คัดเลือกตัวอย่าง 55 ราย โดยได้รับยา Erythromycin หรือยาหลอกเป็นเวลา 1 สัปดาห์ พบว่าสามารถยืดระยะเวลาการเจ็บครรภ์ออกไปในกลุ่มที่ได้รับยาจริงที่มีอายุครรภ์ 28-32 สัปดาห์ และมีแนวโน้มที่ทารกต้องอยู่ในห้องดูแลผู้ป่วยอาการหนัก (ICU, Intensive care unit) ลดลง แต่อัตราทุพพลภาพของมารดาและทารกไม่ลดลง สรุปจากการศึกษาดังกล่าวยา Erythromycin ช่วยยืดระยะเวลาการเจ็บครรภ์ออกไป แต่ไม่ลดอัตราทุพพลภาพของมารดาและทารก

- Penicillin

มีสองการศึกษาที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา Penicillin โดย Ernest และ Givner⁽¹⁸⁾ ได้คัดเลือกตัวอย่าง 148 ราย เพื่อรับยา Penicillin ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำเป็นเวลา 24 ชั่วโมง ตามด้วยยาชนิดรับประทานจนกระทั่งคลอด เปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่าอัตราการเกิดการติดเชื้อในน้ำคร่ำและการติดเชื้อในโพรงมดลูกหลังคลอดลดลงในกลุ่มได้รับยาจริง แต่ไม่พบความแตกต่างของระยะเวลาการเจ็บครรภ์คลอดและอัตราทุพพลภาพของทารกปริกำเนิด ส่วน Kurki และคณะ⁽¹⁹⁾ ได้คัดเลือกตัวอย่าง 101 ราย เพื่อรับยา Penicillin ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำ 2 ครั้ง เทียบกับยาหลอก พบว่าสามารถลดอัตราการติดเชื้อในน้ำคร่ำในกลุ่มที่ได้รับยาจริง แต่ไม่พบความแตกต่างของระยะเวลาการเจ็บครรภ์คลอดและอัตราทุพพลภาพของทารกปริกำเนิดเช่นกัน สรุปจากการศึกษาดังกล่าวยา Penicillin

ช่วยลดอัตราทุพพลภาพของมารดา แต่ไม่ช่วยยืดระยะเวลาการเจ็บครรภ์คลอดและไม่ลดอัตราทุพพลภาพของทารกปริกำเนิด

- Ampicillin หรือ Amoxicillin

พบว่ามีการศึกษาถึงผลของ Ampicillin อย่างน้อย 5 การศึกษา โดย Amon และคณะ⁽²⁰⁾ ได้คัดเลือกตัวอย่าง 82 ราย เพื่อรับยา Ampicillin ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำเป็นเวลา 24 ชั่วโมง ตามด้วยชนิดรับประทานจนกระทั่งคลอด เทียบกับการไม่ได้รับยา พบว่าสามารถยืดระยะเวลาการเจ็บครรภ์คลอดและลดอัตราการติดเชื้อในทารกในกลุ่มที่ได้รับยา แต่ไม่ลดภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ของทารกและอัตราทุพพลภาพในมารดา Owen และคณะ⁽²¹⁾ ได้คัดเลือกตัวอย่าง 117 ราย เพื่อรับยา Ampicillin ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำเป็นเวลา 24 ชั่วโมง แล้วตามด้วยยารับประทานจนกระทั่งคลอด เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา พบว่าสามารถยืดระยะเวลาการเจ็บครรภ์คลอด ลดอัตราการติดเชื้อในมารดา แต่ไม่พบข้อแตกต่างของอัตราทุพพลภาพของทารก Morale และคณะ⁽²²⁾ ได้คัดเลือกตัวอย่างเพื่อรับยา Ampicillin ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำจนกระทั่งทราบผลการเพาะเชื้อจากปากมดลูก พบว่าไม่มีความแตกต่างในการยืดระยะเวลาการเจ็บครรภ์คลอด แต่พบว่าช่วยลดอัตราการติดเชื้อในน้ำคร่ำและการติดเชื้อในทารกในกลุ่มที่ได้รับยา McCaul และคณะ⁽²³⁾ ได้คัดเลือกตัวอย่าง 84 ราย เพื่อได้รับ Ampicillin ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำหนึ่งครั้งตามด้วยยารับประทานต่อ 7 วัน เทียบกับยาหลอก พบว่าไม่มีความแตกต่างในการยืดระยะเวลาการเจ็บครรภ์คลอดและผลต่อมารดาและทารก Almeida และคณะ⁽²⁴⁾ ได้คัดเลือกตัวอย่าง 106 ราย เพื่อรับยา Amoxicillin ชนิดรับประทานเป็นเวลา 7 วัน พบว่าสามารถยืดระยะเวลาการเจ็บครรภ์คลอด แต่ไม่มีความแตกต่างในแง่อัตราทุพพลภาพของมารดา การศึกษานี้มิได้รายงานถึงผลต่อทารก สรุปการให้ยา Ampicillin ส่วนใหญ่ช่วยยืดระยะเวลาการเจ็บครรภ์คลอดและลดอัตราทุพพลภาพในทารก

การใช้ยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ครอบคลุมกว้าง

มีการศึกษาชนิด Prospective เพื่อดูถึงประสิทธิภาพของยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ครอบคลุมกันอยู่ 4 การศึกษา โดย Lockwood และคณะ⁽²⁵⁾ ได้คัดเลือกตัวอย่าง 75 ราย เพื่อรับยา Piperacillin หรือยาหลอกเข้าทางเส้นเลือดดำเป็นเวลา 72 ชั่วโมง พบว่าสามารถยืดระยะเวลาของการเจ็บครรภ์คลอดในกลุ่มที่ได้รับยาจริง แต่ไม่มีความแตกต่างในแง่ของอัตราทุพพลภาพของมารดาและทารก Johnston และคณะ⁽²⁶⁾ ได้คัดเลือกตัวอย่าง 85 ราย เพื่อรับยา Mezlocillin ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำเป็นเวลา 48 ชั่วโมง แล้วตามด้วย Ampicillin ชนิดรับประทานต่อจนกระทั่งคลอด เปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่าสามารถยืดระยะเวลาของการเจ็บครรภ์คลอด ลดอัตราการติดเชื้อในน้ำคร่ำและการติดเชื้อในโพรงมดลูก นอกจากนี้ น้ำหนักทารกแรกเกิดยังเพิ่มขึ้นด้วยในกลุ่มที่ได้รับยาจริง ส่วนจำนวนการติดเชื้อในทารก Intraventricular hemorrhage และการอยู่ในโรงพยาบาลนานมากกว่า 30 วันเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

มีสองการศึกษาวิจัยที่ดูถึงประสิทธิภาพของ Ampicillin-sulbactam เปรียบเทียบกับ Ampicillin ตัวเดียวหรือเปรียบเทียบกับยาหลอก Lovett และคณะ⁽²⁷⁾ ได้คัดเลือกตัวอย่าง 112 ราย เพื่อรับยา Ampicillin-sulbactam ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำเป็นเวลา 72 ชั่วโมง ตามด้วย Amoxicillin-clavulanic acid ชนิดรับประทานจนกระทั่งคลอด หรือได้รับยา Ampicillin ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำเป็นเวลา 72 ชั่วโมง ตามด้วย Amoxicillin ชนิดรับประทานจนกระทั่งคลอดหรือได้รับยาหลอก พบว่าสามารถยืดระยะเวลาการเจ็บครรภ์คลอด น้ำหนักทารกแรกเกิดเพิ่มขึ้น อัตราทุพพลภาพของทารกและอัตราการติดเชื้อในน้ำคร่ำลดลงในกลุ่มที่ได้รับยาต้านจุลชีพทั้ง 2 กลุ่มเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก แต่ถ้าเปรียบเทียบกันเองใน 2 กลุ่มที่ได้รับยาต้านจุลชีพ พบว่าไม่มีความแตกต่าง Lewis และคณะ⁽²⁸⁾ ได้คัดเลือกตัวอย่าง 53 ราย เพื่อรับยา Ampicillin-sulbactam ชนิด ฉีดเข้าเส้นเลือดดำเป็นเวลา 1 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับการใช้ยา Ampicillin อย่างเดียวพบว่าสามารถยืดระยะเวลาการเจ็บครรภ์คลอด ลดอัตราการติดเชื้อในทารกและลดการใช้ออกซิเจนและการ

ช่วยหายใจในทารกในกลุ่มที่ได้ยา Ampicillin-sulbactam แต่ไม่พบความแตกต่างในแง่อัตราทุพพลภาพของมารดา การศึกษาที่ใหม่ล่าสุดรายงานในปี ค.ศ. 1999 โดย Magwali และคณะ⁽²⁹⁾ ได้เปรียบเทียบการให้ยา Amoxicillin - clavulanic acid (Augmentin) ชนิดรับประทานเป็นเวลา 5 วันกับการไม่ให้ยาในภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่การตั้งครรภ์ยังไม่ครบกำหนด จำนวน 171 ราย พบว่าการให้ยาสามารถยืดระยะเวลาการเจ็บครรภ์คลอดอย่างมีนัยสำคัญ และมีแนวโน้มที่ช่วยลดอัตราทุพพลภาพของมารดาและทารกจากการติดเชื้อแต่ไม่มีนัยสำคัญ สรุปจากการศึกษาดังกล่าวพบว่ายาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ครอบคลุมกว้างช่วยยืดระยะเวลาการเจ็บครรภ์คลอด และส่วนใหญ่ช่วยลดอัตราทุพพลภาพของทารก

การใช้ยาต้านจุลชีพหลายชนิดร่วมกัน

มีการศึกษาอยู่ 2 การศึกษาที่ใช้ยาต้านจุลชีพหลายชนิดร่วมกัน โดย Christmas และคณะ⁽³⁰⁾ ได้คัดเลือกตัวอย่าง 94 ราย เพื่อรับยา Ampicillin, gentamicin และ Clindamycin ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำเป็นเวลา 24 ชั่วโมง ตามด้วย Amoxicillin - clavulanic acid ชนิดรับประทานเป็นเวลาหนึ่งสัปดาห์ เปรียบเทียบกับการไม่ได้รับยา พบว่าสามารถยืดระยะเวลาการเจ็บครรภ์คลอด ลดอัตราการเข้าอยู่ใน ICU ของทารกในกลุ่มที่ได้รับยา แต่ไม่พบความแตกต่างในแง่อัตราทุพพลภาพของมารดาและทารก

มีการศึกษาวิจัยที่ทำโดยหลาย ๆ จากสถาบัน จากความร่วมมือของ NICHD⁽¹⁵⁾ ซึ่งเป็นการศึกษาที่ใหญ่ ได้คัดเลือกหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่มีอายุครรภ์ระหว่าง 24 ถึง 32 สัปดาห์ จำนวน 614 ราย ซึ่งได้รับยา Ampicillin และ Erythromycin ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำเป็นเวลา 48 ชั่วโมง ตามด้วย Amoxicillin และ Erythromycin ชนิดรับประทานเป็นเวลา 5 วัน เปรียบเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้ยังแบ่งกลุ่มศึกษาเป็นกลุ่มที่พบเชื้อ Group B streptococcus ในช่องทางคลอดและกลุ่มที่ไม่พบเชื้อ พบว่าสามารถลดอัตราทุพพลภาพและอัตราตายของทารก อัตราการเกิด Necrotizing enterocolitis และ

Respiratory distress syndrome ในกลุ่มที่ได้รับยาจริง และ ยังพบว่าสามารถยืดระยะเวลาการเจ็บครรภ์คลอด เพิ่ม น้ำหนักทารกแรกเกิดและลดอัตราการติดเชื้อในน้ำคร่ำใน กลุ่มที่ได้รับยาจริงและที่ไม่พบว่ามีเชื้อ Group B streptococcus ในช่องทางการคลอด

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบ Metaanalysis เพื่อ ดูถึงประสิทธิภาพของยาต้านจุลชีพในภาวะถุงน้ำคร่ำแตก ก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่การตั้งครรภ์ยังไม่ครบกำหนด ดังสรุปไว้ในตารางที่ 4 โดยในระยะแรก ๆ Ohlsson⁽³¹⁾ ได้ วิเคราะห์การศึกษานิต Randomized controlled trials จำนวน 13 การศึกษาและรายงานในปี ค.ศ. 1989 มี 2 การ ศึกษาที่กล่าวถึงการใช้ยาต้านจุลชีพในภาวะถุงน้ำคร่ำแตก ก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่การตั้งครรภ์ยังไม่ครบกำหนด ซึ่งไม่พบว่าได้ประโยชน์จากการใช้ยาต้านจุลชีพการศึกษา ต่อมาพบว่าได้ผลแตกต่างจากการศึกษาของ Ohlsson โดย Egarter และคณะ⁽³²⁾ ได้วิเคราะห์การศึกษาวิจัย Randomized clinical trials ระหว่างปี ค.ศ. 1989 ถึง 1994 จำนวน 7 การศึกษา มีจำนวนตัวอย่าง 657 ราย พบว่ายาด้านจุลชีพสามารถลดภาวะเสี่ยงของการติดเชื้อในทารก (Sepsis) ลง 68% และลดอัตราการเกิด Intraventricular hemorrhage ลง 50% แต่ไม่มีผลในแง่อัตราตายของทารก การเกิด Respiratory distress syndrome และ Necrotizing enterocolitis ส่วน Mercer และคณะ⁽³³⁾ ได้วิเคราะห์การ

ศึกษา Prospective randomized clinical trials จำนวน 13 การศึกษา มีจำนวนตัวอย่าง 1594 ราย พบว่าการให้ยาต้าน จุลชีพสามารถยืดระยะเวลาการเจ็บครรภ์คลอด ลดอัตรา ทูพพลาพของมารดา เช่น การติดเชื้อในน้ำคร่ำและการติดเชื้อหลังคลอด และลดอัตราทูพพลาพของทารก เช่น การ ติดเชื้อในทารก ภาวะปอดบวม และ Intraventricular hemorrhage ในกลุ่มที่ได้รับยาต้านจุลชีพ เช่นเดียวกัน Ananth และคณะ⁽³⁴⁾ ได้วิเคราะห์การศึกษา Randomized clinical trials จำนวน 9 การศึกษา มีจำนวนตัวอย่าง 957 ราย พบว่ายาด้านจุลชีพสามารถยืดระยะเวลาของการเจ็บ ครรภ์คลอด ลดอัตราการติดเชื้อในน้ำคร่ำและลดอัตราทารก ตายปริกำเนิด แต่ไม่พบความแตกต่างในแง่ของการติดเชื้อ ในโพรงมดลูก และอัตราทูพพลาพของทารกเช่น การ ติดเชื้อในทางเดินอาหาร (Necrotizing enterocolitis) และ Respiratory distress syndrome ผู้วิเคราะห์ยังได้เสนอว่า ควรจะพิจารณาให้ยาต้านจุลชีพในหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะ ถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่การตั้งครรภ์ยังไม่ ครบกำหนด และมีการศึกษาของ Leitich และคณะ⁽³⁵⁾ ที่ช่วยเน้นถึงประโยชน์ของยาต้านจุลชีพ โดยได้วิเคราะห์ การศึกษาวิจัยนิต Randomized trials ระหว่างปี ค.ศ. 1986-1993 จำนวน 5 การศึกษาที่ดูถึงประสิทธิภาพของยา ต้านจุลชีพเปรียบเทียบกับการใช้ยาต้านจุลชีพร่วมกับยา คอร์ติโคสเตียรอยด์ในภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์

Table 4. Metaanalysis studies evaluating benefit of antibiotic in PPRM.

| ผู้วิจัย | จำนวน การศึกษา | จำนวนตัวอย่าง | ปีที่ค้นข้อมูล | ระยะเวลา Latency | อัตราทูพพลาพ ของทารก | อัตราทูพพลาพ ของมารดา |
|-------------------------|----------------|---------------|----------------|------------------|----------------------|-----------------------|
| Ohlsson ⁽³¹⁾ | 2/13 | 407 | 1950 -1987 | ↔ | ↔ | ↔ |
| Mercer ⁽³²⁾ | 13 | 1594 | 1966 -1994 | ↑↑ | ↓↓ | ↓↓ |
| Egarter ⁽³³⁾ | 7 | 657 | 1989 -1994 | ไม่ได้ศึกษา | ↓↓ | ไม่ได้ศึกษา |
| Ananth ⁽³⁴⁾ | 9 | 957 | 1988 -1994 | ↑↑ | ↔ | ↓↓ |
| Leitich ⁽³⁵⁾ | 5 | 509 | 1986 -1993 | ไม่ได้ศึกษา | ↓↓ | ↓↓ |

หมายเหตุ : ↑↑ = เพิ่มขึ้น ↓↓ = ลดลง ↔ = ไม่เปลี่ยนแปลง

คลอดที่การตั้งครรภ์ยังไม่ครบกำหนด มีจำนวนตัวอย่าง 509 ราย พบว่าการใช้ยาต้านจุลชีพโดยไม่ได้ให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมด้วย สามารถลดอัตราการติดเชื้อในน้ำคร่ำ การติดเชื้อในโพรงมดลูกหลังคลอด การติดเชื้อในทารก (Sepsis) และการเกิด Intraventricular hemorrhage ในทารกอย่างมีนัยสำคัญ แต่การศึกษานี้ไม่ได้กล่าวถึงระยะเวลาของการเจ็บครรภ์คลอด (Latency)

สรุป

จากการศึกษาวิจัยดังกล่าวมาข้างต้นพบว่า ยาต้านจุลชีพสามารถยืดระยะเวลาการเจ็บครรภ์คลอดออกไป ลดอัตราทุพพลภาพของมารดาและทารกในรายที่มีภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่การตั้งครรภ์ไม่ครบกำหนด แต่ยังไม่สามารถระบุได้ว่ายาต้านจุลชีพที่ดีที่สุดและระยะเวลาในการใช้ที่เหมาะสมเป็นอย่างไร การศึกษาวิจัยที่ดีที่สุดในช่วงนี้พบว่า การให้ยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ครอบคลุมหรือยาหลายชนิดร่วมกันชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำก่อนเป็นเวลา 48 ชั่วโมง แล้วตามด้วยการให้ยาต้านจุลชีพชนิดรับประทานต่ออีก 5 วัน ได้ผลดี แต่ยังไม่มีการศึกษาวิจัยลักษณะดังกล่าวในประเทศไทย จึงน่าที่จะทำการศึกษาเพื่อดูถึงผลของยาต้านจุลชีพต่อภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอดที่การตั้งครรภ์ยังไม่ครบกำหนดในประเทศไทย เพื่อจะได้ เป็นประโยชน์ในการดูแลภาวะดังกล่าวในประเทศไทยได้ดียิ่งขึ้น

อ้างอิง

1. McGregor JA, French JI. Use of antibiotics for preterm premature rupture of membranes: rationales and results. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992 Jun ; 19(2): 327 - 38
2. Maymon E, Chaim W, Sheiner E, Mazor M. A review of randomized clinical trials of antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. *Arch Gynecol Obstet* 1998; 261 (4): 173 - 81
3. Locksmith GJ. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1998 Dec; 41(4): 864 - 9
4. Alger LS, Lovchik JC, Hebel JR, Blackmon LR, Crenshaw MC. The association of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and group B streptococci with preterm rupture of the membranes and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988 Aug; 159(2): 397 - 404
5. Minkoff H, Grunebaum AN, Schwarz RH, Feldman J, Cummings M, Crombleholme W, Clark L, Pringle G, McCormack WM. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984 Dec 15; 150(8): 956 - 72
6. McDonald HM, O'Loughlin JA, Jolley P, Vigneswaran R, McDonald PJ. Prenatal microbiological risk factors associated with preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol* 1992 Mar; 99(3): 190 - 6
7. Yoon BH, Romero R, Park JS, Chang JW, Kim YA, Kim JC, Kim KS. Microbial invasion of the amniotic cavity with Ureaplasma urealyticum is associated with a robust host response in fetal, amniotic, and maternal compartment. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Nov; 79(5): 1254 - 60
8. McGregor JA, French JI, Seo K. Adjunctive clindamycin therapy for preterm labor: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1991 Oct; 165(4 pt 1): 867-75
9. Moretti M, Sigai B. Maternal and perinatal outcome of expectant management of premature rupture of membranes in the midtrimester. *Am J Obstet Gynecol* 1988 Aug; 159(2): 390 - 6

10. Sebire NJ, Carroll SG, Newbold M, Nicolaides KH. Preterm prelabour amniorrhexis: relation to histologic chorioamnionitis. *J Mat Fetal Med* 1996 Sep-Oct; 5(5): 227 - 31
11. Garite TJ, Freeman RK, Linzey EM, Braly P. The use of amniocentesis in patients with premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1979 Aug; 54(2): 226 - 30
12. Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Gonzalez R, Diamond MP, Baumann P, Araneda H, Kenney JS, Cotton DB. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and Gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Oct; 169(4): 839 - 51
13. Bloom SL, Cox SM, Bawdon RE, Gilstrap LC. Ampicillin for neonatal group B streptococcal prophylaxis: how rapidly can bactericidal concentrations be achieved? *Am J Obstet Gynecol* 1996 Oct; 175(4 pt 1): 974 - 6
14. Wasz-Hockert O, Nummi S, Vuopala S, Jarvinen PA. Transplacental passage of azidocillin, ampicillin, and penicillin G during early and late pregnancy. *Scand J Infect Dis* 1970; 2(2): 125-30
15. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD, Rabello YA, Meis PJ, Moawad AH, Ians JD. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. *JAMA* 1997 Sep 24; 278(12): 989 - 95
16. Mercer BM, Moretti ML, Prevost RR, Sibai BM. Erythromycin therapy in preterm premature rupture of the membranes: a prospective, randomized trial of 220 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Mar; 166(3): 794 - 802
17. McGregor JA, French JI, Seo K. Antimicrobial therapy in preterm premature rupture of membranes: results of a prospective, double-blind, placebo-controlled trial of erythromycin. *Am J Obstet Gynecol* 1991 Sep; 165(3): 632-40
18. Ernest JM, Givner LB. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of penicillin in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994 Feb; 170(2): 516 - 21
19. Kurki T, Hallman M, Zilliacus R, Teramo K, Ylikorkala O. Premature rupture of the membranes: effect of penicillin prophylaxis and long-term outcome of the children. *Am J Perinat* 1992 Jan; 9(1): 11 - 6
20. Amon E, Lewis SV, Sibai BM, Villar MA, Arheart KL. Ampicillin prophylaxis in preterm premature rupture of the membranes: a prospective randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1988 Sep; 159(3): 539 - 43
21. Owen J, Groome LJ, Hauth JC. Randomized trial of prophylactic antibiotic therapy after preterm amnion rupture. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Oct; 169(4): 976 - 81
22. Morales WJ, Angel JL, O'Brien WF, Knuppel RA. Use of ampicillin and corticosteroids in premature rupture of membranes: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1989 May; 73 (5 pt 1): 721 - 6
23. McCaul JF, Perry KG, Moore JL, Martin RW, Bucovaz ET, Morrison JC. Adjunctive anti-

- biotic treatment of women with preterm rupture of membranes or preterm labor. *Int J Gynecol Obstet* 1992 May; 38(1): 19 - 24
24. Almeida L, Schmauch A, Bergstrom S. A randomized study on the impact of peroral amoxicillin in women with prelabor rupture of membranes preterm. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 41(2): 82 - 4
25. Lockwood CJ, Costigan K, Ghidini A, Wein R, Chien D, Brown BL, Alvarez M, Cetrulo CL. Double-blind: placebo-controlled trial of piperacillin prophylaxis in preterm membrane rupture. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Oct; 169(4): 970 - 6
26. Johnston MM, Sanchez-Ramos L, Vaughn AJ, Todd MW, Benrubi GI. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: a randomized, prospective, double blind trial. *Am J Obstet Gynecol* 1990 Sep; 163(3): 743-7
27. Lovett SM, Weiss JD, Diogo MJ, Williams PT, Garite TJ. A prospective, double-blind, randomized, controlled clinical trial of ampicillin-sulbactam for preterm premature rupture of membranes in women receiving antenatal corticosteroid therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1997 May; 176(5): 1030 - 8
28. Lewis DF, Fontenot MT, Brooks GG, Wise R, Perkins MB, Heymann AR. Latency period after preterm premature rupture of membranes: a comparison of ampicillin with and without sulbactam. *Obstet Gynecol* 1995 Sep; 86(3): 392 - 5
29. Magwali TL, Chipato T, Majoko F, Rusakaniko S, Mujaji C. Prophylactic augmentin in prelabor preterm rupture of the membranes. *Int J Gynecol Obstet* 1999 Jun; 65(3): 261 - 5
30. Christmas JT, Cox SM, Andrews W, Dax J, Leveno KJ, Gilstrap LC. Expectant management of preterm ruptured membranes: effects of antimicrobial therapy. *Obstet Gynecol* 1992 Nov; 80(5): 759 - 62
31. Ohlsson A. Treatments of preterm premature rupture of the membranes: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989 Apr; 160(4): 890-906
32. Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet* 1995 Nov 11; 346(8985): 1271 - 9
33. Egarter C, Leitich H, Karas H, Wieser F, Husslein P, Kaider A, Schemper M. Antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes and neonatal morbidity : a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Feb ; 174(2): 589 - 97
34. Ananth CV, Guise JM, Thorp JM Jr. Utility of antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes : a meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 1996 May; 51(5): 324 - 8
35. Leitich H, Egarter C, Reisenberger K, Kaider A, Berghammer P. Concomitant use of glucocorticoids: a comparison of two metaanalyses on antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1998 May; 178(5): 899 - 908