

Dr hab. med., prof. ICZMP Marek Nowak

Łódź, 03.04.2018

Klinika Ginekologii Operacyjnej i Ginekologii Onkologicznej

Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Recenzja rozprawy doktorskiej pt.

„OCENA TRANSPORTU PRZEZŁOŻYSKOWEGO ERYTROMYCYNY
STOSOWANEJ W TERAPII OKOŁOPORODOWEJ GBS”

mgr Magdaleny Bulskiej

Streptococcus agalactiae jest Gram-dodatnią bakterią β -hemolizującą należącą do paciorkowców grupy B (GBS). Ocenia się, że około 10-30% kobiet jest nosicielkami GBS. W Polsce, wśród ciężarnych odsetek ten szacuje się na ok. 20%. GBS kolonizują najczęściej pochwę i okolice odbytu. W przypadku nosicielstwa GBS u ciężarnej ryzyko transmisji tej infekcji na noworodka sięga nawet 70% (w życiu płodowym, okołoporodowo lub poporodowo). Objawowe zakażenia występują u około 2% noworodków i manifestują się zwykle bakteryjnym zapaleniem płuc, opon mózgowo-rdzeniowych, sepsą.

W Polsce zaleca się badania nosicielstwa paciorkowców grupy B (GBS) u ciężarnych oraz wdrożenie w wybranych przypadkach okołoporodowej profilaktyki antybiotykowej. Antybiotykami pierwszego wyboru są penicyliny

oraz cefalosporyny, natomiast w przypadku przeciwwskazań do ich zastosowania stosuje się erytromycynę lub klindamycynę. Wobec ostatnich doniesień o pojawiających się szczepach GBS o obniżonej wrażliwości na penicyliny i cefalosporyny oraz niskiej oporności na erytromycynę podjęcie przez doktorantkę Magdalenę Bulską oceny transportu przezłożyskowego erytromycyny stosowanej w terapii okołoporodowej GBS jest jak najbardziej aktualne i istotne, zarówno w wymiarze badawczym jak i klinicznym.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska obejmuje 132 strony w dość nietypowym układzie obejmującym: wykaz skrótów, wstęp, cel i założenia pracy, część teoretyczną, część doświadczalną (materiał, metody, wyniki), omówienie i dyskusję wyników, wnioski, streszczenia (w języku polskim i angielskim), piśmiennictwo, spis rycin, tabel i wykresów. Na końcu doktorantka zamieściła także wykaz osiągnięć naukowo-badawczych oraz prace opublikowane stanowiące zakres rozprawy doktorskiej.

Wstęp bardzo krótko (3 strony) wprowadza w temat nosicielstwa GBS u ciężarnych oraz okołoporodowej profilaktyki antybiotykowej.

Rozdział: cel i założenia pracy zarysowuje metodykę badań, które mają pozwolić na ocenę transportu przezłożyskowego erytromycyny podawanej okołoporodowo ciężarnym lub rodzącym oraz sprawdzenie wpływu wybranych czynników matczynych i płodowych na poziom erytromycyny we krwi płodu.

Następnie autorka umieściła rozdział: część teoretyczna, w którym na 47 stronach szeroko opisuje zasady farmakoterapii w ciąży, szczególnie w aspekcie bezpieczeństwa dla ciężarnej i płodu. Doktorantka opisuje tu ogólnie zmiany w farmakokinetyce leków w organizmie ciężarnej oraz przechodzenie leków przez łożysko i ich dystrybucję u płodu. Wkradły się tutaj drobne nieścisłości w terminologii położniczej, np. kosmówka jest tkanką popłodu (błony płodowe + łożysko) a nie płodu. Następnie autorka przechodzi do omówienia najczęstszych, istotnych klinicznie zakażeń bakteryjnych w czasie ciąży i ich

implikacji dla ciężarnej i płodu, a później noworodka. Przedstawiono także strategię zapobiegania transmisji tych infekcji na płód/novorodka i ich leczenia zgodnie z aktualnymi rekomendacjami PTG (Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego). Doktorantka opisuje rodzaje antybiotyków z uwzględnieniem możliwości ich zastosowania u ciężarnych ze szczególnym naciskiem na makrolidy, w tym badaną w pracy erytromycynę. Na koniec części teoretycznej opisano tym razem szczegółowo problem nosicielstwa GBS u ciężarnych, okołoporodowej profilaktyki antybiotykowej (zalecenia PTG, CDC) i miejsce erytromycyny jako leku III wyboru (po penicylinach i cefalosporynach), a także postępowanie z noworodkiem matki nosicielki GBS. Wydaje się, że niewielkie skrócenie części teoretycznej oraz włączenie jej do wstępu zwiększyło by przejrzystość rozprawy.

Kolejną częścią pracy jest część doświadczalna, na którą składają się podrozdziały: materiał, metody i wyniki. Biorąc pod uwagę, że przeprowadzone badania mają charakter *in vivo* przy stosowanej rutynowo praktyce klinicznej nazwa „część doświadczalna” sugerująca doświadczenia na pacjentkach jest nieco myląca. Badaniami objęto 77 ciężarnych lub rodzących, u których w ramach okołoporodowej profilaktyki zakażeń GBS włączono erytromycynę wg schematu doboru leku zalecanego przez PTG. Pacjentkom podawano w dożylnym wlewie kroplowym jednorazowo 600 mg (grupa I, n = 62) lub 900 mg erytromycyny (grupa II, n = 15) na około cztery godziny przed porodem. Zróżnicowanie podawanej dawki wynikało z masy ciała pacjentek i ich obrazu klinicznego. Po około 1,5 godziny od zakończenia wlewu erytromycyny (po porodzie) pobierano równolegle 5-8 ml krwi żyłnej od matki oraz 5-8 ml krwi z żyły i tętnicy pępowinowej. Stężenia erytromycyny w surowicy krwi oznaczano metodą ELISA. W rozdziale tym opisano bardzo szczegółowo użyte materiały, odczynniki, zasady testu ELISA oraz użyte metody statystyczne, całkowicie adekwatne do analizy uzyskanych wyników.



Wyniki przedstawiono niezwykle czytelnie na 21 stronach ujmując je w 12 tabelach oraz 5 rycinach grupujących po kilka wykresów. Po szerokim scharakteryzowaniu cech klinicznych matek i noworodków, autorka przedstawia wyniki oznaczeń erytromycyny w badanych próbkach krwi. Analizie poddano także zależności pomiędzy stężeniami erytromycyny w surowicy krwi z żyły i tętnicy pępowinowej od stężeń leku w surowicy matki, a także od wybranych cech klinicznych matek i noworodków.

Omówienie i dyskusja wyników jest mocną częścią rozprawy. Autorka omawia przyczyny uzyskanych niższych od oczekiwanych stężeń erytromycyny w surowicach krwi matek – w ciąży dochodzi bowiem do wzrostu objętości krwi krążącej oraz zwiększenia przepływu krwi przez wątrobę i aktywności enzymów uczestniczących w metabolizmie erytromycyny. Kolejną, bardzo istotną obserwacją jest niskie (ok. 3% stężenia u matki), niezależnie od zastosowanej u matki dawki stężenie leku we krwi pępowinowej. Doktorantka podnosi tu wagę bariery łożyskowej oraz parametrów samej cząsteczki erytromycyny, które mają wpływ na jej słabe przechodzenie przez łożysko (duży ciężar cząsteczkowy, hydrofilowość, wysoka skłonność do wiązania się z białkami osocza). Zaobserwowane bardzo istotne klinicznie niższe stężenia leku w żyły i tętnicy pępowinowej (2-3% stężenia w surowicy matki) zarówno w grupie przyjmującej 600 jak i 900 mg erytromycyny mają oparcie w cytowanych badaniach doświadczalnych. Średni przepływ erytromycyny przez łożysko w badaniach *in vitro* wyniósł ok. 3%. Doktorantka odnotowała co prawda dodatnią korelację między stężeniami erytromycyny w surowicy matki i krwi pępowinowej, ale nawet w grupie przyjmującej większą dawkę leku nie udało się osiągnąć stężenia terapeutycznego we krwi płodu. Powyższe obserwacje uważam za kluczowe w przedstawionej pracy doktorskiej.

Autorka przedstawiła pięć wniosków z przeprowadzonych badań, w zupełności odpowiadających na założony cel pracy, z tym że wniosek nr 5 jest



właściwie syntetycznym, klinicznym podsumowaniem wniosków 1-4. Obserwacja, że podawanie dożylnie erytromycyny może służyć leczeniu wrażliwych zakażeń bakteryjnych u ciężarnej przy jednoczesnej ochronie płodu przez łożysko jest niezwykle cenne dla praktyki położniczej. Jednocześnie przedstawiona praca dowodzi braku celowości leczenia infekcji wewnątrzmacicznych erytromycyną.

Piśmiennictwo (183 pozycje) jest dobrze dobrane, prawidłowo cytowane w tekście rozprawy i stanowi aktualny przekrój światowej wiedzy na poruszany temat.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska jest dobrze opracowaną, dojrzałą analizą nie tylko wybranego aspektu okołoporodowej profilaktyki antybiotykowej zakażeń bakteryjnych, ale także pozwala rozszerzyć wnioski na leczenie zakażeń u matki i terapię wewnątrzmaciczną płodu. Moje drobne uwagi nie obniżają wartości dysertacji.

Wnoszę więc do Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie mgr farmacji Magdaleny Bulskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem,

