

# Ocena stężenia erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej

## Evaluation of erythromycin concentration in the umbilical artery serum

Magdalena Bulska<sup>1</sup>, Piotr Szcześniak<sup>1</sup>, Anna Stepowicz<sup>2</sup>, Aleksandra Wasiak<sup>1</sup>,  
Agnieszka Pięta-Dolińska<sup>2</sup>, Przemysław Oszukowski<sup>2</sup>, Daria Orszulak-Michalak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zakład Biofarmacji, Katedra Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

<sup>2</sup> Klinika Perinatologii i Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Polska

### Streszczenie

**Cel:** Celem badania była ocena skuteczności erytromycyny w zapobieganiu infekcji wewnątrzmacicznych wywołanych obecnością paciorkowców z grupy B (GBS).

**Materiał i metody:** Badaniem objęto 20 kobiet ciężarnych, z pozytywnym wynikiem badań na nosicielstwo GBS lub dla których wyniki badań nie były znane. Porody odbywały się w okresie od 17 kwietnia 2013 roku do 22 lipca 2013 roku. Pacjentkom podawano dożylnie 600 mg erytromycyny. Po porodzie równolegle pobierano próbki krwi z tętnicy pępowinowej oraz od matki z żyły łokciowej. Poziom stężenia erytromycyny oceniano z użyciem testu immunoenzymatycznego (ELISA). Przeprowadzono analizy statystyczne cech mierzalnych i niemierzalnych, obliczono współczynniki korelacji dla poszczególnych par zmiennych w celu zbadania poszukiwanych zależności.

**Wyniki:** Przechyłkowy transport erytromycyny w badanej grupie wynosił średnio 2,04%. Zaobserwowano wysoką korelację między poziomem stężenia erytromycyny w surowicy krwi matki i w tętnicy pępowinowej. Wybrane zmienne opisujące matkę nie miały wpływu na poziom stężenia erytromycyny w tętnicy pępowinowej.

**Wnioski:** Erytromycyna w ograniczonym stopniu przechodzi przez łożysko (2,04%). Podanie leku w dawce 600 mg nie pozwala na osiągnięcie wartości MIC50 i MIC90 erytromycyny wobec szczepów *S. agalactiae* w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej. Sugeruje to małą skuteczność badanego antybiotyku w leczeniu infekcji wewnątrzmacicznych płodu. Jednocześnie łożysko stanowi skuteczną ochronę płodu, gdy celem jest leczenie infekcji występującej jedynie u matki.

Słowa kluczowe: **erytromycyna / zakażenie / paciorkowce grupy B /  
/ transport przezłożyskowy /**

### Adres do korespondencji:

Magdalena Bulska

Zakład Biofarmacji, Katedra Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

90-151 Łódź, Muszyńskiego 1, Polska

e-mail: magdalena.bulska@umed.lodz.pl

Otrzymano: 07.09.2014

Zaakceptowano do druku: 14.12.2014

Magdalena Bulska et al. Ocena stężenia erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej.

## Abstract

**Objectives:** The aim of the study was to investigate the effectiveness of erythromycin in preventing intrauterine infection caused by group B streptococcus (GBS).

**Material and methods:** The study included 20 pregnant women with GBS-positive screening or whose laboratory screening was not available, who delivered between April 17, 2013 and July 22, 2013. The women were given 600 mg of erythromycin intravenously. After delivery, blood was drawn in parallel from maternal antecubital vein and umbilical cord artery. Serum erythromycin concentrations were evaluated using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit. Statistical analysis for measurable and non-measurable characteristics were performed, correlation coefficients for each pair of variables were calculated in order to investigate the sought dependence.

**Results:** Mean placental transfer of erythromycin was 2.04%. There was a high correlation between umbilical artery serum and maternal serum erythromycin concentration. Selected variables of mothers in the control group had no effect on serum erythromycin concentration in the umbilical artery.

**Conclusions:** Transplacental transfer of erythromycin is limited (2.04%). Intravenous application of erythromycin at a dose of 600 mg does not allow to achieve the value of MIC50 and MIC90 for erythromycin against strains *S. agalactiae* in umbilical artery serum, what suggests a compromised efficacy in the treatment of intrauterine fetal infections. At the same time, the placenta seems to be an effective barrier reducing fetal exposure when this macrolide is used to treat maternal infections.

Key words: erythromycin / group B streptococcus infection / placental transfer /

## Wstęp

*Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*) to Gram-dodatnia bakteria  $\beta$ -hemolizująca zaliczana do grupy B paciorkowców klasyfikowanych wg schematu Lancefield (Group B *Streptococcus*, GBS). Drobnoustroje te przeważnie kolonizują dystalne odcinki układu pokarmowego i moczowo-płciowego, często zasiedlają również środowisko pochwy [1]. Kobiety ciężarne są szczególnie narażone na infekcję tym patogenem. *S. agalactiae* odgrywa istotną rolę w zakażeniach okołoporodowych, pozostając jedną z głównych przyczyn śmiertelności wśród noworodków i powikłań u kobiet w okresie porodu. Na podstawie kilku opracowań opublikowanych w polskim piśmiennictwie ocenia się, iż częstość zakażenia kobiet ciężarnych w naszym kraju waha się od 17,2% do 20%. W piśmiennictwie światowym przytaczane odsetki kolonizacji GBS u kobiet ciężarnych zawierają się w przedziale 17,7%-30% [1].

Zakażenie GBS przenosi się na noworodka najczęściej poprzez transmisję wertykalną podczas porodu, kiedy dochodzi do kontaktu błon śluzowych noworodka z drobnoustrojami obecnymi w drogach rodnych matki. Możliwe jest też zakażenie na drodze aspiracji zainfekowanego płynu owodniowego. Dzieci matek GBS dodatnich urodzone drogą cięcia cesarskiego, wykonanego przed przerwaniem ciąży błon płodowych, również są narażone na kolonizację [1].

Wysoki stopień kolonizacji matek oraz noworodków wskazuje na konieczność wykrywania nosicielstwa GBS i stosowania okołoporodowej profilaktyki antybiotykowej [2,3]. Jednym z antybiotyków, który znalazł zastosowanie w śródporodowej profilaktyce infekcji GBS jest erytromycyna. Antybiotyk ten jest nadal obecny w rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego jak również we wcześniejszych zaleceniach Centers of Disease Control and Prevention [4]. Erytromycyna to antybiotyk z grupy makrolidów, postrzegany jako skuteczny, dobrze tolerowany i stosunkowo bezpieczny. Zaliczany jest do kategorii B bezpieczeństwa leków w ciąży według FDA (ang. *Food and Drug Administration*) [5].

Efekty terapeutyczne, a także działania niepożądane leków zależą od wartości stężeń jakie osiągają we krwi pacjenta. Dzięki znajomości farmakokinetyki oraz określeniu praktycznych aspektów farmakoterapii – dawki, częstotliwości dawkowania, drogi podania – możliwe jest osiągnięcie takiego stężenia leku, jakie jest niezbędne do uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego oraz zminimalizowania ewentualnych działań niepożądanych bądź toksycznych. W przypadku farmakoterapii kobiet ciężarnych należy zachować szczególne środki ostrożności, z uwagi na możliwość przekraczania bariery łożyskowej przez lek i jego wpływu na rozwijający się płód. W sytuacji gdy celem jest leczenie infekcji wewnątrzmacicznych płodu, dawka leku powinna być tak dobrana aby wywołać zamierzony efekt terapeutyczny u płodu, a jednocześnie nie wpływać na wzrost działań niepożądanych u matki [5, 6].

## Cel pracy

Celem badania było oznaczenie stężenia erytromycyny w surowicy kobiet ciężarnych oraz w surowicy krwi pobranej z tętnicy pępowinowej. Wyniki pracy miały na celu sprawdzenie skuteczności erytromycyny w zapobieganiu infekcji wewnątrzmacicznych wywołanych obecnością paciorkowców z grupy B (GBS). Erytromycyna była podawana w ramach okołoporodowej profilaktyki antybiotykowej kobietom ciężarnym zakażonym GBS lub u których nie przeprowadzono badań diagnostycznych w kierunku nosicielstwa GBS.

## Materiał i metody

### Pacjenci

Badanie zostało przeprowadzone wśród 20 pacjentek Kliniki Perinatologii i Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, które rodziły w okresie od 17 kwietnia 2013 roku do 22 lipca 2013 roku. Kryterium włączenia do badania było stwierdzone zakażenie paciorkowcami z grupy B bądź brak badań diagnostycznych w kierunku nosicielstwa GBS, wykonywanych zwykle między 35 a 37 tygodniem ciąży.

Magdalena Bulska et al. Ocena stężenia erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej.

Pacjentki otrzymywały erytromycynę w ramach śródporodowej profilaktyki zakażeń paciorkowcami grupy B. Badanie przeprowadzono za zgodą Komisji Etyki Badań Naukowych przy Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi – opinia nr 26/2013 z dnia 19 marca 2013 roku.

Pacjentkom podawano dożylnie erytromycynę w postaci laktobionianu (Erythromycin Intravenosum TZF 300 mg, Polfa Tarchomin S.A.), w dawce 600 mg rozpuszczonej w 500 ml PWE (płyn wieloelektrolitowy). Erytromycynę podawano około 4 godziny przed porodem. Po około 2 godzinach od zakończenia podawania leku równolegle pobierano próbki krwi, 5-8 ml z żyły łokciowej od matki oraz z tętnicy pępowinowej. Następnie próbki krwi wirowano przez 10 minut przy prędkości 4000rpm, uzyskaną surowicę zamrażano i przesyłano w suchym lodzie do Zakładu Biofarmacji. Surowicę przechowywano w temperaturze -70°C do czasu analizy.

O każdej z pacjentek zebrano następujące informacje: wiek matki, masa ciała matki, wiek ciąży, mnogość ciąży, sposób rozwiązania ciąży (poród naturalny lub drogą cięcia cesarskiego), rodność matki (liczba ciąż, liczba porodów), data porodu, godzina podania leku oraz godzina pobrania próbki krwi.

W opisie pacjentek odnotowano również inne cechy lub choroby towarzyszące ciąży, m.in.: cholestaza ciążowa (2 pacjentki), niedoczynność tarczycy, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, cukrzyca ciążowa, położenie miednicowe płodu, stan po zapłodnieniu pozaustrojowym, wskazania neurologiczne, okulistyczne lub ortopedyczne do cięcia cesarskiego.

### Oznaczenie

Poziom stężenia erytromycyny w surowicy oznaczono za pomocą metody ELISA (ang. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) opartej na teście kompetycyjnym, który wykorzystuje zjawisko współzawodnictwa przeciwciał o miejsce wiązania na antygenie. W badaniu wykorzystano zestaw Max Signal Erythromycin ELISA Test Kit, Bioo Scientific Corporation.

### Metody statystyczne

Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej. Obliczenia wykonano przy użyciu programu STATISTICA wersja 10.0. Obliczono średnią arytmetyczną, odchylenie standardowe oraz medianę. Przeprowadzono analizy statystyczne cech mierzalnych i niemierzalnych, obliczono współczynniki korelacji dla poszczególnych par zmiennych w celu zbadania poszukiwanych zależności. Weryfikację hipotez statystycznych przeprowadzono na poziomie istotności 0,05.

### Wyniki

Średni wiek pacjentek w badanej grupie wynosił 32,9±3,95 lat. Średnia masa ciała pacjentek wynosiła 78,8±13,94 kg. Rozwiązania ciąży nastąpiło średnio w 37,9±1,65 tygodniu ciąży. Średni czas jaki upłynął od podania leku do pobrania próbki krwi wynosił 1h 44min±58min. Charakterystykę pacjentek przedstawiono w tabeli I.

U dwóch spośród 20 pacjentek (10%) zakwalifikowanych do badania występowała ciąża mnoga. U 85% pacjentek rozwiązanie ciąży nastąpiło drogą cięcia cesarskiego, 15% kobiet urodziło drogami natury. Pierworódki stanowiły 35% wszystkich pacjentek, połowa ciężarnych rodziła po raz drugi, 10% po raz trzeci, a jedna pacjentka (5%) po raz piąty.

Średnie stężenie erytromycyny w surowicy krwi matek (grupa kontrolna) wynosiło 2403,74±912,92 ng/ml, natomiast w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej (grupa badana) 49,14±5,51 ng/ml (Tabela II). Wartość stężenia erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej stanowiła 2,04% wartości stężenia leku we krwi matki.

Zależność między stężeniem erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej a stężeniem w surowicy krwi matki była statystycznie istotna ( $p=0,04$ ), dodatnia, wysoka ( $r=0,60929$ ;  $0,5 \leq r < 0,7$ ). Wraz ze wzrostem stężenia erytromycyny w surowicy krwi matki rosło stężenie erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej (Rycina 1).

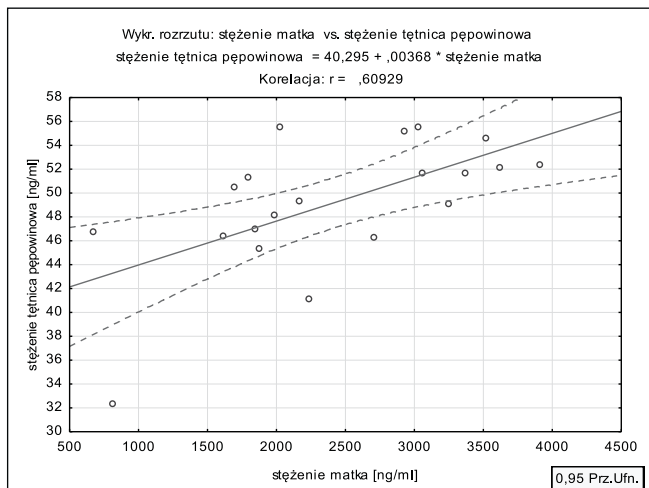
Tabela I. Statystyka opisowa cech mierzalnych.

Zmienna	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
Wiek matki [lata]	32,9	32,5	26	43	3,95
Masa ciała matki [kg]	78,8	78,5	56	118	13,94
Wiek ciąży [tydzień]	37,9	38	35	41	1,65
Czas między podaniem leku a pobraniem próbki [h:min]	1:44	1:42	0:15	4:00	0:58

Tabela II. Wyniki pomiaru stężenia erytromycyny w surowicy krwi matek (grupa kontrolna) i w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej (grupa badana).

Wskaźnik	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odchylenie standardowe
Stężenie erytromycyny w surowicy matki [ng/ml]	2403,74	2202,40	666,40	3905,60	912,92
Stężenie erytromycyny w tętnicy pępowinowej [ng/ml]	49,14	49,96	32,45	55,59	5,51

Magdalena Bulska et al. Ocena stężenia erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej.



**Rycina 1.** Wykres zależności między stężeniem erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej a stężeniem erytromycyny w surowicy krwi matki.

Średnie wartości stężenia erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej były najwyższe u pacjentek w wieku 31-36 lat (51,56 ng/ml). Zależność między stężeniem erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej a wiekiem matki była statystycznie nieistotna ( $p=0,19$ ), dodatnia ( $r=0,30588$ ;  $0,3 \leq r < 0,5$ ).

Zależność między stężeniem erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej a masą ciała matki była nieistotna statystycznie ( $p=0,686$ ), dodatnia ( $r=0,09644$ ;  $0 < r < 0,1$ ).

Największe średnie stężenie erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej (54,21 ng/ml) zaobserwowano u pacjentek, od których próbka krwi została pobrana w przedziale czasowym 1:00-1:30 (h:min) od momentu zakończenia podawania leku. Zależność między stężeniem erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej a czasem, jaki upłynął od zakończenia podawania leku do pobrania próbki krwi była nieistotna statystycznie ( $p=0,825$ ), ujemna ( $r=-0,0527$ ;  $-0,1 > r > 0$ ).

Zależność między stężeniem erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej a wiekiem ciąży była statystycznie nieistotna ( $p=0,329$ ), ujemna ( $r=-0,2303$ ;  $0,3 > r \geq -0,01$ ). Dodatkowo zbadano zależność między stężeniem erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej a sposobem rozwiązania ciąży (poród drogą naturalną lub przez cesarskie cięcie) była ona statystycznie nieistotna ( $p=0,69969$ ), podobnie jak zależność między stężeniem erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej a mnogością ciąży ( $p=0,33282$ ).

Porównano stężenie erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej dzieci pierworódek i dzieci matek, które rodziły co najmniej drugi raz. Na podstawie przyjętego poziomu istotności (0,05) stwierdzono, iż nie było istotnych statystycznie różnic między stężeniem erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej dzieci pierworódek a stężeniem leku w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej dzieci pozostałych matek ( $p=1,0$ ).

## Dyskusja

W przeprowadzonym w Zakładzie Biofarmacji badaniu obejmującym 20 pacjentek Kliniki Perinatologii i Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, którym podawano erytromycynę w ramach śródporodowej profilaktyki zakażenia noworodków paciorkowcami grupy B, średnie stężenie

antybiotyku w tętnicy pępowinowej wynosiło  $49,14 \pm 5,51$  ng/ml. Wartość ta stanowi 2,04% wartości stężenia erytromycyny w surowicy matki, u której średnie stężenie leku wynosiło  $2403,74 \pm 912,92$  ng/ml. Uzyskane wyniki wskazują na ograniczony transport erytromycyny przez barierę łożyskową, co jest zgodne z dotychczasowym piśmiennictwem [7,8,9].

Badania przeprowadzone przez Philipson A. i wsp. w 1973 roku obejmowało 14 pacjentek, którym podawano doustnie es-tolan erytromycyny w dawce jednorazowej odpowiadającej 500 mg wolnej zasady lub w kilku dawkach. W przypadku podania jednorazowego uzyskano średnie stężenie erytromycyny w surowicy krwi matki na poziomie 2550 ng/ml i 4940 ng/ml w przypadku podania wielokrotnego. Średnie stężenie w surowicy krwi płodu wynosiło odpowiednio 20 ng/ml i 60 ng/ml. Ponadto oznaczono również stężenie erytromycyny w tkankach płodu, najwyższe (350 ng/ml) zaobserwowano w wątrobie po podaniu wielokrotnej dawki leku [8].

Uzyskane w naszym badaniu wyniki stężenia erytromycyny w surowicy krwi matki i surowicy krwi z tętnicy pępowinowej różnią się nieznacznie od wyników przedstawionych w powyższym piśmiennictwie. Należy jednak zwrócić uwagę na różnice dotyczące drogi podania leku, wielkości i ilości zastosowanych dawek oraz dokładności testów wykorzystanych do oznaczenia stężenia leku w materiale biologicznym.

W badaniu przeprowadzonym przez Heikkinen T. i wsp. w 2000 roku określano stopień przechodzenia przez łożysko trzech antybiotyków: erytromycyny, roksytromycyny i azytromycyny. Wykorzystano łożyska, przez które – po wcześniejszym przygotowaniu – przepuszczono bursztynian erytromycyny o stężeniu 2  $\mu\text{g/ml}$  (2000 ng/ml). Stopień przechodzenia erytromycyny przez łożysko został obliczony jako stosunek między stężeniem leku w stanie stacjonarnym w żyłach płodowej (odchodzącej od łożyska) i tętnicy matki (doprowadzającej lek do łożyska). Średni przepływ erytromycyny przez łożysko wynosił 3% [9].

Na podstawie uzyskanych w naszym badaniu wyników obliczono stosunek stężenia erytromycyny w tętnicy pępowinowej do stężenia leku we krwi matki, który był równy 2,04%. Wynik jest niższy w porównaniu do rezultatów uzyskanych przez Heikkinen T. i wsp. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w naszym badaniu oznaczano stężenie leku w tętnicy pępowinowej, którą krew jest odprowadzana od płodu do łożyska i krążenia matczyne. Lek doprowadzany żyłą pępowinową do krążenia płodowego, może ulegać wiązaniu z białkami krwi, kumulacji w tkankach płodu i metabolizmowi, co może skutkować jego mniejszą ilością w tętnicy pępowinowej.

O skuteczności danego antybiotyku świadczy m.in. uzyskanie takiego stężenia leku, które pozwoli na zahamowanie wzrostu bakterii. Parametrem określającym jakie stężenie leku ma aktywność bakteriostatyczną jest MIC (ang. *Minimal Inhibitory Concentration*). Europejski Komitet ds. Oznaczenia Lekowrażliwości podaje, w przypadku erytromycyny następujące wartości graniczne MIC dla bakterii  $\beta$ -hemolizujących grup A, B, C i G z gatunku *Streptococcus*: dla szczepów wrażliwych  $\leq 0,25$  mg/l; dla szczepów opornych  $> 0,5$  mg/l [10].

W badaniu przeprowadzonym przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego w Pradze w 2003 roku uzyskano następujące wartości minimalnego stężenia erytromycyny hamującego wzrost odpowiednio 50% i 90% szczepów *S.agalactiae*: MIC<sub>50</sub> = 0,063 mg/l (63 ng/ml); MIC<sub>90</sub> = 0,125 mg/l (125 ng/ml) [11].

Magdalena Bulska et al. Ocena stężenia erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej.

W naszym badaniu średnie stężenie erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej wynosiło 49,14 ng/ml. W żadnej z 20 badanych prób stężenie leku nie przekroczyło wartości MIC<sub>50</sub> i MIC<sub>90</sub>. Maksymalna wartość stężenia erytromycyny w grupie badanej wynosiła 55,59 ng/ml. Na podstawie równania krzywej zależności stężenia erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej od jej stężenia w surowicy krwi matki obliczono, że stężenie leku w surowicy krwi matki niezbędne do uzyskania stężenia 60 ng/ml w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej, powinno wynosić 5354,62 ng/ml.

Uzyskane w przeprowadzonym przez nas badaniu wyniki stężeń erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej są mniejsze od podawanych w piśmiennictwie wartości MIC<sub>50</sub> i MIC<sub>90</sub> erytromycyny wobec wrażliwych szczepów *S.agalactiae*. Oznacza to, iż erytromycyna nie osiąga w tętnicy pępowinowej stężenia wystarczającego do zahamowania wzrostu bakterii, a co za tym idzie ma małą skuteczność w leczeniu infekcji bakteryjnych płodu. Z drugiej strony ograniczony transport przezłożyskowy zmniejsza ekspozycję płodu na erytromycynę w przypadku leczenia infekcji występującej jedynie u matki.

W piśmiennictwie podaje się, iż stężenie leku we krwi płodu zależy m.in. od dawki podanej matce, stopnia przenikania leku przez łożysko, stopnia wiązania leku z białkami płodowymi, wychwytu leku przez tkanki płodu, metabolizmu płodu i wydalania leków przez płód. Na przezłożyskowy transport leku wpływają też czynniki związane z samą cząsteczką leku: ciężar cząsteczkowy, rozpuszczalność w tłuszczach, stopień jonizacji, wiązanie z białkami osocza, z drugiej strony czynniki związane z organizmem matki – metabolizm i eliminacja leku w organizmie matki czy wiek łożyska [12]. Na podstawie zebranych danych zbadano zależność między stężeniem erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej a wybranymi parametrami, takimi jak: wiek matki, masa ciała matki, wiek ciąży, czas pomiędzy zakończeniem podawania leku a pobraniem próbki krwi, sposób rozwiązania ciąży, mnogość ciąży. Nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie zależności. Nie wykazano również statystycznie istotnych różnic między stężeniem leku w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej dzieci pierworódki, a stężeniem leku w tętnicy pępowinowej dzieci matek, które rodziły po raz kolejny. Z przeprowadzonego badania wynika natomiast, że stężenie erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej zależy od stężenia w surowicy krwi matki – korelacja wysoka, dodatnia, co oznacza, że im wyższe stężenie erytromycyny we krwi matki, tym wyższe wartości stężenia osiąga ona w tętnicy pępowinowej.

Podsumowując, uzyskane w przeprowadzonym badaniu wyniki wskazują na ograniczony transport przezłożyskowy erytromycyny, co jest zgodne z dostępnym piśmiennictwem. Średnie stężenie erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej było niższe od podawanych w piśmiennictwie wartości MIC<sub>50</sub> i MIC<sub>90</sub>. Niskie wartości stężenia erytromycyny nie są wystarczające do zahamowania wzrostu *S.agalactiae*, dlatego skuteczność tego antybiotyku w leczeniu infekcji wewnątrzmacicznych płodu jest ograniczona. Możliwe jest natomiast leczenie infekcji występujących u matki – stężenia erytromycyny w surowicy krwi matki osiągały wartości terapeutyczne – bez niepotrzebnej ekspozycji płodu.

## Wnioski

Stężenie erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej rośnie wraz ze wzrostem stężenia leku w surowicy krwi matki.

Stężenie erytromycyny w surowicy krwi z tętnicy pępowinowej nie osiąga wartości MIC<sub>50</sub> i MIC<sub>90</sub> erytromycyny wobec szczepów *S.agalactiae*, co czyni badany antybiotyk mało skutecznym w leczeniu infekcji wewnątrzmacicznych płodu.

## Oświadczenie autorów

1. Magdalena Bulska – opracowanie założeń pracy, wykonanie badań laboratoryjnych, analiza i interpretacja wyników, analiza statystyczna wyników, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa, przechowywanie dokumentacji – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Piotr Szcześniak – współudział w wykonaniu badań laboratoryjnych i przygotowaniu manuskryptu.
3. Anna Stepowicz – zebranie materiału i jego opis.
4. Aleksandra Wasiak – współudział w wykonaniu badań laboratoryjnych.
5. Agnieszka Pięta-Dolińska – zebranie materiału.
6. Przemysław Oszukowski – opracowanie koncepcji i założeń pracy, korekta i akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu.
7. Daria Orszulak-Michalak – opracowanie koncepcji i założeń pracy, korekta kształtu manuskryptu, ostateczna weryfikacja i akceptacja manuskryptu, uzyskanie funduszy na realizację badań.

**Źródło finansowania:** badania statutowe – nr: 503/3-011-02/503-01

## Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

## References

1. Bigos M, Łyskowska M, Wasiela M. Perinatal infections caused by *Streptococcus agalactiae*. *Post Mikrobiol.* 2012, 4, 299-308.
2. Pettersson K. Perinatal infection with Group B streptococci. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007, 12, 193-197.
3. Apgar BS, Greenberg G, Yen G. Prevention of group B Streptococcal disease in the newborn. *Am Fam Physician.* 2005, 71, 903-910.
4. Szwabowicz K, Panasiuk A. Nosicielstwo paciorkowców grupy B u kobiet ciężarnych-standardy postępowania. *Przeegl Epidemiol.* 2012, 66, 33-38.
5. Szalek E, Tomczak H, Seremak-Mrozikiewicz A, [et al.]. Optimization of antibiotic therapy in pregnancy-clinical implications. *Ginekol Pol.* 2012, 83, 462-468.
6. Dawes M, Chowiecnyk PJ. Pharmacokinetics in pregnancy. *Best Practice & Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001, 15, 819-826.
7. Kiefer L, Rubin A, McCoy JB, Foltz EL. The placental transfer of erythromycin. *Am J Obstet Gynecol.* 1955, 69, 174-177.
8. Philipson A, Sabath LD, Charles D. Transplacental passage of erythromycin and clindamycin. *N Engl J Med.* 1973, 288, 1219-1220.
9. Heikkinen T, Laine K, Neuvonen PJ, Ekblad U. The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. *Br J Obstet Gynaecol.* 2000, 107, 770-775.
10. Tabele interpretacji wartości granicznych minimalnych stężeń hamujących (MIC) oraz wielkości stref zahamowania wzrostu [Internet]. Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST), wersja 2.0, 2012 [data dostępu:20.08.2014]. Źródło: [http://www.korid.edu.pl/pdf/eucast/EUCAST\\_breakpoints\\_tlumaczenie\\_v2-2012.pdf](http://www.korid.edu.pl/pdf/eucast/EUCAST_breakpoints_tlumaczenie_v2-2012.pdf)
11. Motlová J, Straková L, Urbásková P, [et al.]. Vaginal & rectal carriage of *Streptococcus agalactiae* in the Czech Republic: incidence, serotypes distribution & susceptibility to antibiotics. *Indian J Med Res.* 2004, 119, 84-87.
12. Sajdak S, Kampioni M. Profilaktyka zakażeń paciorkowcami grupy B w ginekologii i neonatologii. *Forum Zakażeń.* 2012, 3, 37-41.