

# Antybiotyki makrolidowe w terapii zapaleń płuc wywołanych przez drobnoustroje atypowe cz.II

Prof. AM dr hab. n. med.  
**Andrzej Emeryk**

Klinika Chorób Płuc  
i Reumatologii AM w Lublinie

Kierownik Kliniki:  
prof. dr hab. n.med. Ewa  
Tuszkiewicz-Misztal

T E R A P I A

## Macrolides in the treatment of pneumoniae due to atypical pathogens. Part II

S U M M A R Y

For many years, macrolides have been the most effective antibiotics in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. This paper presents the characterisation of most commonly used macrolides and detailed indications for their use. The questions of therapy safety and bacterial resistance, including *Mycoplasma pneumoniae*, to makrolides are also discussed.

**Antybiotyki makrolidowe od lat pozostają najskuteczniejszymi lekami w terapii pozaszpitalnego zapalenia płuc wywołanego przez drobnoustroje atypowe. W pracy przedstawiono charakterystykę najczęściej stosowanych makrolidów. Omówiono szczegółowe wskazania do ich stosowania w zapaleniach płuc u dzieci i dorosłych. Zwrócono uwagę na bezpieczeństwo terapii oraz zjawisko oporności bakterii, w tym *Mycoplasma pneumoniae* na antybiotyki makrolidowe.**

Emeryk A.: Antybiotyki makrolidowe w terapii zapaleń płuc wywołanych przez drobnoustroje atypowe. cz.II. *Alergia*, 2008, 2: 15-18

## Terapia PZP wywołanego przez patogeny atypowe

Choć najważniejszym elementem w farmakoterapii PZP powodowanych przez patogeny atypowe są antybiotyki (makrolidy, tetracykliny) lub niektóre chemioterapeutyki (fluorochinolony), istotna jest także właściwa pielęgnacja chorego oraz stosowanie leków pomocniczych. Jak zalecają najnowsze polskie rekomendacje u dzieci z PZP nie powinno stosować się leków przeciwkaszlowych, leków anty-histaminowych oraz leków mukolitycznych. Istotne znaczenie mają natomiast leki przeciwgorączkowe oraz ewentualnie leki przeciwbólowe (1).

Dla lekarz praktyka podejmującego terapię chorego z bakteryjnym PZP istotne są trzy zagadnienia:

1. jaki antybiotyk wybrać ?
2. w jaki sposób podać lek (doustnie czy parenteralnie – szczególnie ważne u dzieci) ?
3. jak długo kontynuować terapię ?

Jak wiadomo, od wielu lat w leczeniu PZP wybór antybiotyku zależy od tego jaka jest prawdopodobna etiologia zakażenia oraz od jego ciężkości i wieku chorego. Antybiotyki makrolidowe trzeba rozważyć w kilku sytuacjach klinicznych i to zarówno w terapii ambulatoryjnej, jak i szpitalnej.

U dzieci w wieku od 3 tygodni do 3 miesięcy w przypadku bezgorączkowego i podostrego przebiegu PZP oraz śródmiąższowych zmian w rgt klp należy podejrzewać zapalenie płuc wywołane przez *Chlamydomphila trachomatis* (2), choć w świetle najnowszych badań

polskich z tym rodzajem PZP trzeba się liczyć także i u dzieci starszych (3). Do terapii tego typu PZP należy wybrać odpowiedni dla wieku dziecka antybiotyk makrolidowy.

U starszych dzieci etiologię patogenami atypowymi w PZP należy rozważać w pierwszej kolejności w grupie wiekowej 5-15 lat (patrz część I opracowania). I u tych chorych powinno się zastosować antybiotyk makrolidowy, choć brak jest wystarczająco rozstrzygających badań przesądzających wybór w pierwszym rzucie makrolidu lub amoksycyliny (aktywnej wobec *Streptococcus pneumoniae*)(4).

**Tabela 1** Podział antybiotyków makrolidowych pod względem ilości atomów węgla w pierścieniu laktonowym

C 14	C 15	C 16
Erytromycyna Oleandomycyna Roksytromycyna Klarytromycyna Dirytromycyna Flurytromycyna Telitromycyna	Azytromycyna (azalid)	Josamycyna Spiramycyna Midekamycyna

**W cięższych przypadkach PZP do makrolidu trzeba dołączyć antybiotyk  $\beta$ -laktamowy (1). Należy także pamiętać, że opisywane są przypadki zakażenia dwoma bakteriami - *Mycoplasma pneumoniae* i *Streptococcus pneumoniae*, z reguły przebiegające ciężko i wymagające hospitalizacji. W tych sytuacjach wskazana jest także terapia dwoma antybiotykami skutecznymi wobec wymienionych drobnoustrojów, w tym makrolidem (5).**

Od wielu lat trwa dyskusja na temat drogi podawania antybiotyków u dzieci z PZP. W ostatnich latach pojawiły się dane wskazujące na porównywalną skuteczność antybiotykoterapii doustnej z parenteralną w terapii PZP u dzieci powyżej 5 roku życia (6), choć wymagają one jeszcze potwierdzenia, także w młodszych grupach wiekowych. Aktualnie istnieją tendencje do skracania czasu antybiotykoterapii zarówno doustnej, jak i dożylniej, choć brak jest wystarczająco wiarygodnych danych z krajów rozwiniętych (7).

Zalecany czas terapii PZP antybiotykem  $\beta$ -laktamowym

- u dzieci w wieku od 3 miesięcy do 5 lat wynosi 3-5 dni w postaciach lekkich,
- do 7-10 dni w cięższych.
- u dzieci starszych nie powinno się przedłużać terapii ponad 10 dni (dla azytromycyny 5 dni) (1).

**Tabela 2** Najważniejsze właściwości farmakokinetyczne makrolidów zarejestrowanych w Polsce

Cechy farmakokinetyczne wybranych makrolitów	Erytromycyna*	Roksytromycyna	Klarytromycyna	Azytromycyna	Spiramycyna
Wpływ posiłku na biodostępność	spadek	spadek	Wzrost	spadek	brak wpływu

Wiązanie z białkami osocza	40-90%	86-96%	70-80%	17-50%	18%
T "	1,5-2 godz.	8-20 godz.	4-5 godz.	40-68 godz.	3,5-7 godz.
Stężenie w surowicy	3,6mg/l	6-8mg/l	2,4-3,5 mg/l	0,4-0,5 mg/l	4,8-6,7mg/l
Liczba dawek na dobę	4x	1-2x	1-2x	1x	2-3x
Postać parenteralna	tak	nie	tak	tak	tak
Główne drogi wydalania	żółć - 80% mocz - 5%	kał - 50% mocz - 12% płuca - 15%	żółć - 60% mocz - 37%	żółć - 90% mocz - 3%	żółć - 80-95% mocz - do 15%
Redukcja dawek	niewydolność wątroby	niewydolność wątroby	niewydolność wątroby	niewydolność wątroby	niewydolność nerek**
Interakcje	teofilina, digoksyna, cyklosporyna, ergotamina, warfaryna, midazolam, triazolam, mukolityki, bromokryptyna, karbamazepina	digoksyna teofilina, cyklosporyna, ergotamina, warfaryna, midazolam, triazolam, alkaloidy sporyszu	Teofilina, cyklosporyna, warfaryna, karbamazepina	leki neutralizujące, alkaloidy sporyszu, digoksyna	lewodopa, karbidopa

\* nie dotyczy estolanu erytromycyny

\*\* Charakterystyka Produktu Leczniczego Rovamycine zatwierdzona dnia 14.03.2007: „Ze względu na bardzo mały wskaźnik wydalania preparatu z moczem (po podaniu doustnym lub dożylnym) nie ma konieczności modyfikacji dawki.”

W przypadku chorych dorosłych, empiryczne zastosowanie antybiotyku makrolidowego w pierwszym rzucie terapii PZP jest uzasadnione u młodych dorosłych z łagodnym przebiegiem klinicznym choroby oraz u tych, u których nie stwierdza się chorób towarzyszących i czynników ryzyka zakażenia pneumokokiem o zmniejszonej wrażliwości na penicylinę. Czas terapii powinien wynosić 10-14 dni dla makrolidów 14- i 16-węglowych oraz 5 dni dla azytromycyny (1).

W ciężkich postaciach PZP (wymagających hospitalizacji) wykazano przewagę terapii skojarzonej (antybiotyk β-laktamowy + makrolid) nad samym antybiotykiem β-laktamowym (8, 9). Inną opcją w terapii ciężkich postaci PZP mogą być fluorochinolony (10, 11).

## Charakterystyka antybiotyków makrolidowych

Antybiotyki makrolidowe (monocykliczne laktony) stanowią coraz większą i stale poszerzającą się grupę popularnych antybiotyków, których podstawowym elementem budowy chemicznej jest pierścień laktozowy. Poszczególne makrolidy różnią się od siebie wielkością pierścienia, podstawowym szkieletem i rodzajem cukru (12). Ze względu

na budowę pierścienia laktonowego dzieli się wszystkie makrolidy na 14, 15, bądź 16-węglowe (Tabela I)(13,14).

Najwięcej antybiotyków jest w grupie o pierścieniu 14-węglowym oraz 16-węglowym. W tej pierwszej grupie znajduje się najstarszy antybiotyk - erytromycyna (wyzolowana w 1952 r., a wprowadzona na rynek 1965 r.). Ponadto do makrolidów 14-węglowych zalicza się: oleandromycynę, roksytromycynę, klarytromycynę, dirytromycynę, flurytromycynę, telitromycynę i inne będące w fazie badań klinicznych antybiotyki. Spiramycyna, josamycyna i midekamycyna to antybiotyki o pierścieniu 16-węglowym, a przedstawicielem azalidów jest azytromycyna (15, 16, 17). Część autorów wyróżnia podklasę makrolidów zwaną ketolidami, do której zalicza się na przykład telitromycynę i cetromycynę. Głównym wskazaniem dla tej podgrupy makrolitów są zakażenia dróg oddechowych, w tym zapalenia płuc patogenami opornymi na inne makrolidy (17). Trwają też stale badania nad nowymi makrolidami (miokamycyna, rokitamycyna, rozaramycyna, fludritromycyna).

**Makrolidy należą do antybiotyków bakteriostatycznych. Mechanizm działania wszystkich leków z tej grupy jest podobny i polega na hamowaniu biosyntezy białek na poziomie podjednostki 50S rybosomu (18). Antybiotyki dobrze penetrują do wnętrza komórek, w tym makrofagów płucnych i granulocytów wielojądrzastych, gdzie oddziałują synergistycznie z procesami wewnątrzkomórkowego zabijania. Charakteryzują się dość szerokim spektrum działania, gdyż działają na bakterie Gram-dodatnie (Streptococcus, Staphylococcus), Gram-ujemne (Neisseria, Moraxella, Bordetella, Haemophilus) oraz wszystkie patogeny atypowe (19, 20). Wykazują też liczne właściwości przeciwzapalne i immunomodulujące, przez co mogą być wykorzystywane w terapii astmy, mukowiscydozy i innych przewlekłych zapalnych schorzeniach układu oddechowego (13, 21).**

Najważniejsze właściwości farmakokinetyczne makrolidów zarejestrowanych w Polsce przedstawiono w Tabeli II (13, 18, 22, 23, 24).

Każdy z przedstawianych makrolidów ma swoje zalety i wady:

- zaletą azytromycyny jest krótki czas podawania leku (zazwyczaj 3-5 dni), czy liczne udowodnione właściwości przeciwzapalne w przypadku klarytromycyny i częściowo roksytromycyny (21)
- zwracają uwagę dwie korzystne z praktycznego punktu widzenia właściwości spiramycyny: brak wpływu posiłku na biodostępność leku oraz nieliczne i praktycznie nieistotne interakcje z innymi lekami.

Skuteczność antybiotyków makrolidowych zależy między innymi od stężenia leku osiąganego w tkankach objętych procesem chorobowym. W tabeli III zestawiono stężenia w układzie oddechowym osiągnięte przez wybrane makrolidy (określone jako wielokrotność stężenia w surowicy) (12).

**Jak widać z danych zestawionych w tabeli III makrolidy (z wyjątkiem roksytromycyny) uzyskują w drogach oddechowych i miąższu płucnym stężenia znacznie wyższe, niż w surowicy, co warunkuje ich wybitną skuteczność kliniczną w zakażeniach dolnych dróg oddechowych niezależnie od wieku chorego.**

Wskazania do stosowania makrolidów w zapaleniach płuc wywołanych patogenami atypowymi

W tabeli IV zestawiono najważniejsze patogeny atypowe i ich wrażliwość na antybiotyki lub chemioterapeutyki, a także aktualne zalecenia dotyczące wyboru makrolidów w terapii PZP wywołanego przez patogeny atypowe (20, 25, 26, 27, 28).

Jak wynika z tego zestawienia, makrolidy są antybiotykiem z wyboru z zapaleniu płuc wywołanym przez *Chlamydia trachomatis* lub przez *Chlamydophila pneumoniae* u dzieci. W przypadku PZP związanych z zakażeniem *Mycoplasma pneumoniae* lub *Legionella pneumophila* niezależne od wieku chorych ta grupa antybiotyków pozostaje lekami pierwszego rzutu (u dorosłych pewną alternatywą są fluorochinolony).

## Bezpieczeństwo makrolidów

Istotnym elementem przy wyborze makrolidu jest bezpieczeństwo jego stosowania.

### Antybiotyki makrolidowe należą do grupy najbardziej bezpiecznych antybiotyków.

Jednakże wszystkie antybiotyki z tej grupy mogą być przyczyną zaburzeń żołądkowo-jelitowych, które szczególnie często występują podczas stosowania erytromycyny (Tabela V)(18). Ponadto opisywano różnego rodzaju reakcje nadwrażliwości, przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy czy objawy cholestazy, które stosunkowo częściej stwierdzano u chorych leczonych erytromycyna, klarytromycyna czy roksytromycyna, niż podczas stosowania spiramycyny (12, 24). Porównywalne lub lepsze bezpieczeństwo spiramycyny w stosunku do innych makrolidów u chorych leczonych z powodu zapalenia płuc wykazano w kilku pracach (29, 30), w tym także w Polsce (31).

Tzw. stare makrolidy wydają się być bezpieczniejsze od nowych, czego przykładem może być telitromycyna.

Po kilku latach od wejścia na rynek tego antybiotyku opisano liczne przypadki uszkodzenia wątroby związane z terapią telitromycyną. Wykazano, że ryzyko hepatotoksyczności związanej z telitromycyną wynosi aż 1,82 (95% CI 1.12, 2.96). Oznacza to 82%

**Tabela 3** Stężenia wybranych antybiotyków makrolidowych w układzie oddechowym (określone jako wielokrotność stężenia w surowicy)

Antybiotyk	Miąśsz płucny	Błona śluzowa dróg oddechowych	Wydzielina z oskrzeli
Erytromycyna	2,0-5,0	-	-
Spiramycyna	5,0-10,0	15,0-20,0	3,0-6,0
Roksytromycyna	0,6-0,9	-	1,0-16,0
Klarytromycyna	6,0-18,0	ok. 4,0	-
Azytromycyna	20,0-100,0	30,0	2,5-5,0
Dirytromycyna	19,0-40,0	26,0-34,0	5,0-6,0

wzrost ryzyka uszkodzenia wątroby o osób stosujących ten antybiotyk w stosunku do osób otrzymujących inne antybiotyki (32). Opisano też bardzo rzadkie, ale ciężkie objawy uboczne związane z terapią PZP przy pomocy klarytromycyny (33).

Należy pamiętać, iż makrolidy znacznie szybciej niż antybiotyki  $\beta$ -laktamowe selekcionują odporne szczepy bakterii. Szczególne właściwości selekcyjne mają preparaty o bardzo długim okresie biologicznego półtrwania (azytromycyna). Oporność na makrolidy ma charakter krzyżowy w obrębie grupy (szczep odporny na określony preparat makrolidowy jest równocześnie odporny na wszystkie inne makrolidy) (34). Szczepy odporne na makrolidy często wykazują również oporność na antybiotyki/chemioterapeutyki z innych grup np.: penicyliny, cefalosporyny, tetracykliny czy trimetoprim/sulfametoksazol (35). Szczególną sytuacją kliniczną stanowią szczepy *Mycoplasma pneumoniae* odporne na makrolidy (MR). Szczepy te zaczęto izolować od kilku lat, głównie w Japonii, w tym także u dzieci (36). Zakażenie dróg oddechowych szczepem MR cechuje się u dzieci dłużej trwającą gorączką podczas terapii makrolidem (szczep MR: 4,3 dnia, szczep wrażliwy: 1,4 dnia,  $p < 0,002$ ) oraz zmianą antybiotyku makrolidowego na inny w przeszłości (szczep MR: 63,6%, szczep wrażliwy: 3,8%, OR 43,8,  $p < 0,001$ )(37).

## Podsumowanie

Pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP) wywołane przez drobnoustroje atypowe stanowi 15-60% wszystkich PZP u dzieci oraz 3-42 % u dorosłych. Obraz kliniczny, badania serologiczne i bakteriologiczne pozwalają na ustalenie etiologii PZP spowodowanego przez patogen atypowy.

**Tabela 4** Wrażliwość patogenów atypowych na antybiotyki lub chemioterapeutyki

Patogen atypowy	Wrażliwość na antybiotyki lub chemioterapeutyki	Rola makrolidów
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Makrolidy	lek z wyboru w zapaleniu płuc u dzieci
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	tetracykliny, makrolidy, nowe fluorochinolony	lek z wyboru u dzieci
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	makrolidy, tetracykliny, fluorochinolony	lek pierwszego rzutu
<i>Legionella pneumophila</i>	makrolidy, rifampicyna, fluorochinolony, kotrimoksazol	lek pierwszego rzutu

Makrolidy, a wśród nich cechująca się niepowtarzalnymi własnościami spiramycyna od lat pozostają lekami pierwszego rzutu w terapii PZP wywołanych przez drobnoustroje atypowe. Antybiotyki makrolidowe należą do najbardziej bezpiecznych antybiotyków. Należy pamiętać, iż makrolidy znacznie szybciej niż antybiotyki  $\beta$ -laktamowe selekcjonują odporne szczepy bakterii, stąd też istotne jest ich racjonalne stosowanie zarówno u dzieci, jak i u dorosłych.

Piśmiennictwo:

1. Rekomendacje diagnostyki i terapii zakażeń układu oddechowego 2008, wersja robocza, 10.03. 2008.
2. Ostapchuk M, Donna M, Roberts M i wsp. Community-acquired pneumonia in infants and children. *Am Fam Physician* 2004; 70: 899-908.
3. Woźniakowska-Gęsińska T, Kiciński P, Wiśniewska-Ligier M i wsp. Atypowe zapalenie płuc u dzieci wywołane przez *Chlamydia* species. *Ped Pol* 2007; 82: 475-478.
4. Gavranich J, Chang A. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infection secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *The Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 3, 2005:CD004875.
5. Toikka P, Juven T, Vikki R i wsp. *Streptococcus pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* coinfection in community-acquired pneumoniae. *Arch Dis Child* 2000; 83: 413-414.
6. Atkinson M, Yanney M, Stephenson T i wsp. Effective treatment strategies for paediatric community-acquired pneumonia. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 1091-1001.
7. Atkinson M, Lakhanpaul M, Smyth A i wsp. Comparison of oral amoxicillin and intravenous benzyl penicillin for community acquired pneumonia in children (PIVOT trial): a multicentre pragmatic randomized controlled equivalence trial. *Thorax*. 2007; 62: 1102-1106.
8. Heffelfinder J, Dowell S, Jorgensen J i wsp. Management of community-acquired pneumoniae in era of pneumococcal resistance. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1399-1408.
9. Peterson L. Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance really matter. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 224-233.
10. Kabra SK, Lodha R, Pandey RM. Antibiotics for community acquired pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19;3:CD004874.
11. Bradley JS, Arguedas A, Blumer JL i wsp. Comparative study of levofloxacin in the treatment of children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 868-878.
12. Dzierżanowska D. Antybiotykoterapia praktyczna. Alfa-Medica Press, Bielsko-Biala 2000; 108-113.
13. Dorca J, Padrones S, Manresa F. Macrolides and lower respiratory tract infections. *Eur Respir Mon* 2004; 28: 78-93.
14. Carbon C. Pharmacodynamics of macrolides, azalides, and streptogramins: effects on extracellular pathogens. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 28-32.
15. Kierzko R, Milanowski J. Makrolidy w leczeniu chorób oskrzeli i płuc u dorosłych. W: Emeryk A (red.). *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae* w zakażeniach dróg oddechowych i chorobach obturacyjnych płuc. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2001; 29-43.
16. Bhal N, Nathana MC. The new macrolide antibiotics: azithromycin, clarithromycin, dirithromycin, and roxithromycin. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 46-55.
17. Hammerschlag MR, Sharma R. Use of cethromycin, a new ketolide, for treatment of community-acquired respiratory infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 387-400.
18. McKenna S, Evans G; Canadian Infectious Disease Society Antimicrobial Agents Committee. Macrolides: A Canadian Infectious Disease Society position paper. *Can J Infect Dis* 2001; 12: 218-231.
19. Hryniewicz W, Meszaros J, (red.). *Antybiotyki w profilaktyce i leczeniu zakażeń*. PZWL, Warszawa 2002, 249-260.
20. Dzierżanowska D, Dzierżanowski-Fangrat K. *Przewodnik antybiotykoterapii 2006*. Alfa-medica Press, Bielsko Biala, 2006.
21. Emeryk A. Przeciwwzrostowe działanie antybiotyków makrolidowych. W: Emeryk A. (red.). *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae* w zakażeniach dróg oddechowych i chorobach obturacyjnych płuc. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2001; 58-64.
22. Nitsch-Osuch A, Wardyn KA, Osuch A. Makrolidy – zasady racjonalnego stosowania w praktyce lekarza rodzinnego. *Terapia* 2000; 12: 40-46.
23. Bulanda M, Heczko PB. Makrolidy – właściwości i zastosowania lecznicze. *Przew Lek* 2000; 3: 50-58.
24. Pharmindex – kompendium leków 2004. MediMedia International Sp. z o.o. Warszawa, 2003.
25. Waites K and Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 697-728.
26. Diederer BM. *Legionella* spp. and Legionnaires' disease. *J Infect* 2008; 56: 1-12.
27. Tiina Sävykoski née Huittinen. *Chlamydia pneumoniae* infection, inflammation and heat shock protein 60 immunity in asthma and coronary heart disease. Academic Dissertation, University of Oulu, 2003.
28. Magdził W, Naruszewicz-Lesiuk D, Zieliński A. *Choroby zakaźne i pasożytnicze – epidemiologia i profilaktyka*. Alfa-medica Press, 2004.
29. Descotes J, Vial T, Delattre D i wsp. Spiramycin: safety in man. *J Antimicrobiol Chemotherapy* 1988, 22; suppl.B, 207-210.
30. Nonikov VE, Il'kovich MM, Konstantinova TD i wsp. Spiramycin and roxithromycin for the treatment of pneumonia and chronic bronchitis exacerbation. *Antibiot Khimioter* 2001; 46: 26-28.
31. Bocheńska-Marciniak M, Kupryś I, Krzywiecki A i wsp. Clinical efficacy and safety of spiramycin and clarithromycin in the treatment of outpatients with lower respiratory tract infections. *Pol Arch Med Wewn* 1998; 100: 222-235.
32. Dore DD, DiBello JR, Lapane KL. Telithromycin use and spontaneous reports of hepatotoxicity. *Drug Saf* 2007; 30: 697-703.
33. Vincente de Vera C, Garcia M, Teixido RP i wsp. Delirium induced by clarithromycin in a patient with community-acquired pneumoniae. *Eur Respir J* 2007; 28: 671-672.
34. Wierzbowski AK, Nichol K, Laing N i wsp. Macrolide resistance mechanisms among *Streptococcus pneumoniae* isolated over 6 years of Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study (CROSS) (1998-2004). *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60: 733-740.
35. Jenkins SG, Brown SD, Farrell DJ. Trends in antibacterial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA: update from PROTEKTUS Years 1-4. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2008; 11; 1-7.
36. Matsuoka M, Narita M, Okazaki N i wsp. Characterization and molecular analysis of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* clinical isolates obtained in Japan. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 2004; 48: 4624-4630.
37. Suzuki S, Yamazaki T, Natręta M i wsp. Clinical evaluation of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 2006; 50: 709-712.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)