

Wysypka i biegunka po klarytromycynie u dziecka. Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Rash and diarrhea after clarithromycin in children. Case report and literature review

Katarzyna Grabańska-Martyńska¹, Katarzyna Korzeniowska²

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Infekcje układu oddechowego należą do najczęstszych przyczyn porad lekarskich. W celu zastosowania właściwego leczenia niezbędne jest przeprowadzenie oceny różnicującej między etiologią bakteryjną a wirusową infekcji układu oddechowego, gdyż antybiotykoterapia zalecana jest tylko w schorzeniach o podłożu bakteryjnym. **Material i metody.** Przedstawiamy przypadek dziewięcioletniej dziewczynki, u której po zastosowaniu klarytromycyny wystąpiła biegunka oraz wysypka na powłokach skórnych. **Wyniki.** U chorej zalecono odstawienie antybiotyku, podanie leku przeciwhistaminowego oraz wapna, z poprawą kliniczną. **Wnioski.** Właściwe rozpoznanie choroby jest warunkiem wdrożenia odpowiedniego leczenia, m.in. podjęcia decyzji o wprowadzeniu antybiotykoterapii oraz jej racjonalizacji. Makrolidy są po β -laktamach najczęściej stosowanymi antybiotykami w lecznictwie otwartym, co wynika z ich szerokiego zakresu aktywności przeciwbakteryjnej i bezpieczeństwa stosowania. Klarytromycyna podobnie jak inne antybiotyki poza pożądanym działaniem na bakterie chorobotwórcze odpowiedzialne za zakażenie, może powodować działania niepożądane w tym m.in. biegunkę czy zmiany skórne. (*Farm Współ* 2023; 16: 49-54) doi: 10.53139/FW.20231603

Słowa kluczowe: klarytromycyna, działanie niepożądane, biegunka, wysypka

Abstract

Introduction. Respiratory infections are among the most common reasons for medical advice. In order to apply appropriate treatment, it is necessary to perform a differential assessment between bacterial and viral etiologies of respiratory tract infections, as antibiotic therapy is recommended only in bacterial diseases. **Material and methods.** We present the case of a nine-year-old girl who developed diarrhea and rash after taking clarithromycin. **Results.** The patient was advised to discontinue the antibiotic and administer an antihistamine and calcium, with improvement. **Conclusions.** Proper diagnosis of the disease is a prerequisite for implementing appropriate treatment, including the decision to introduce antibiotic therapy and its rationalization. Macrolides are, after β -lactams, the most commonly used antibiotics in outpatient care, which results from their wide range of antibacterial activity and safety of use. Clarithromycin, like other antibiotics, in addition to the desired effect on the pathogenic bacteria responsible for the infection, may cause adverse effects, including i.a. diarrhea or skin changes. (*Farm Współ* 2023; 16: 49-54) doi: 10.53139/FW.20231603

Keywords: clarithromycin, adverse effects, diarrhea, rash

Wstęp

Infekcje układu oddechowego należą do najczęstszych przyczyn porad lekarskich, szacuje się, że

stanowią one około 50-60% zakażeń pozaszpitalnych. Dzieli się je na zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych. Górne drogi oddechowe obejmują

jamę ustną, nos, zatoki, gardło, krtań; dolne drogi oddechowe – tchawicę, oskrzela i płuca. W etiologii zakażeń górnych dróg oddechowych dominującą rolę odgrywają wirusy. Infekcje wirusowe mają zazwyczaj samoograniczający się przebieg, nie wymagają stosowania antybiotyku, a leczenie powinno być objawowe. Zakażenia wirusowe charakteryzują się bardzo dużą sezonowością ze zwiększoną liczbą zachorowań wczesną wiosną i jesienią. Choroby infekcyjne dolnych dróg oddechowych to zapalenie płuc, zapalenie oskrzelików (dotyczy dzieci w dwóch pierwszych latach życia) oraz zapalenia oskrzeli. W przypadku ostrego zapalenia oskrzeli najczęstszą przyczyną są wirusy, rzadziej czynniki atypowe (10-15%), a bakterie powodują na ogół nadkażenia w infekcji wirusowej. Właściwe rozpoznanie choroby jest warunkiem wdrożenia odpowiedniego leczenia, m.in. podjęcia decyzji o wprowadzeniu antybiotykoterapii oraz jej racjonalizacji [1-3].

Patogenami odpowiedzialnymi za ostre zakażenia układu oddechowego w większości przypadków są wirusy: *respiratory syncytial virus* (RSV) – 37%, *adenoviruses* (AdV) – 25%, *rhinoviruses* (hRV) – 19%, *bocavirus* (hBoV) – 19%, *human meta-pneumovirus* (hMPV) – 10%, oraz bakterie atypowe (*Mycoplasma pneumoniae* – 10%). Często obserwuje się zakażenia mieszane, co utrudnia postępowanie lecznicze. U pacjentów z astmą oskrzelową oraz przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) przyczyną zaostrzeń są zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi (*Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*), a także bakteriami atypowymi (*Legionella pneumophila* i *Mycoplasma pneumoniae*). Zewnątrzszpitalne zapalenia płuc najczęściej wywoływane są przez *Streptococcus pneumoniae* (20-26%) oraz coraz częściej przez bakterie atypowe (5-25%) i patogeny wirusowe (5-18%). W przypadku zewnątrzszpitalnego zachłystowego zapalenia płuc stwierdza się zakażenia pałeczkami Gram-ujemnymi (*Prevotella*, *Bacteroides* spp., *Melaninogenica*) i beztlenowymi ziarenkowcami Gram-dodatnimi. Z kolei za zapalenia wewnątrzszpitalne odpowiadają *Staphylococcus aureus*, a zwłaszcza szczepy metycylinooporne (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – MRSA). W ostatnich latach obserwujemy, nie tylko w Polsce, lawinowo rozwijające się zakażenia wewnątrzszpitalne wywoływane przez *Klebsiella pneumoniae* szczep New Delhi, który charakteryzuje się opornością na większość dostępnych antybiotyków [4-10].

W celu zastosowania właściwego leczenia nie-

zbędne jest przeprowadzenie oceny różnicującej między etiologią bakteryjną a wirusową infekcji układu oddechowego, gdyż antybiotykoterapia zalecana jest tylko w schorzeniach o podłożu bakteryjnym.

Opis przypadku

Dziewięcioletnia pacjentka zgłosiła się do lekarza z powodu gorączki z towarzyszącym katarem, kaszlem i bólem gardła. W wywiadzie podwyższona temperatura ciała od 6 dni do wartości maksymalnej 38,7°C, spadająca po podaniu leków przeciwgorączkowych (gorączka co 4-6 godzin). Dodatkowe objawy występujące u chorej to katar śluzowo-ropny, kaszel o charakterze mieszanym oraz brak apetytu. Przeprowadzony wywiad wykluczył choroby przewlekłe i stosowanie leków, wskazał uczulenie na penicylinę. Podczas wizyty dziecko w stanie ogólnym dość dobrym, apatyczne, z kaszlem o charakterze mieszanym. W badaniu fizykalnym zaobserwowano blade powłoki skórne (bez patologicznych wykwitów), powiększone węzły chłonne podżuchwowe oraz szyjne, gardło przekrwione. Inne wykonane badania u pacjentki nie wykazały odchyłań od normy – nadpolami płucnymi szmer pęcherzykowy prawidłowy, czynność serca miarowa, tony serca czyste i dźwięczne, brzuch miękki i niebolesny, wątroba i śledziona niepowiększone, objawy oponowe ujemne, w badaniu otoskopowym prawidłowy obraz błony bębenkowej obustronnie. U pacjentki wykonano szybki test antygenowy Combo – Covid-19, grypa A+B, RSV z ujemnym wynikiem. Z uwagi na brak poprawy po dotychczasowym leczeniu objawowym podjęto decyzję o włączeniu antybiotykoterapii – klarytromycyna 200 mg 2 razy dziennie oraz probiotyku. Dodatkowo zalecono stosowanie leków przeciwgorączkowych (paracetamol i ibuprofen), inhalacje z soli fizjologicznej, syrop na kaszel (ambroksol) oraz donosowo preparat hipertonicznej soli (3% NaCl). Po zastosowaniu pierwszej dawki antybiotyku u dziewczynki wystąpiła biegunka, po drugiej dawce dodatkowo na powłokach skórnych pojawiła się wysypka. Zalecono odstawienie leku, podanie leku przeciwhistaminowego oraz wapna, z poprawą.

Omówienie

Makrolidy są po β -laktamach najczęściej stosowanymi antybiotykami w lecznictwie otwartym, co wynika z ich szerokiego zakresu bezpieczeństwa aktywności przeciwbakteryjnej i bezpieczeństwa stosowania. Należą do antybiotyków bakteriostatycz-

nych. Mechanizm ich działania polega na blokowaniu biosyntezy białka przez wiązanie z 23S rRNA podjednostki 50S bakteryjnego rybosomu, co prowadzi do zahamowania elongacji łańcucha polipeptydowego. Pierwszym antybiotykiem z tej grupy była odkryta w 1952 roku erytromycyna, wytwarzana przez *Streptomyces erythreus*. Od tego czasu do leczenia wprowadzono wiele nowych preparatów o udoskonalonych właściwościach farmakokinetycznych i lepszej tolerancji. Antybiotyki makrolidowe to grupa leków, których podstawowym elementem budowy chemicznej jest pierścień laktonowy. Poszczególne antybiotyki różnią się od siebie wielkością pierścienia, podstawowym szkieletem i rodzajem cukru. Najwięcej antybiotyków jest w grupie o pierścieniach 14-węglowych oraz 16-węglowych. Do grupy zawierającej w pierścieniu 14 atomów węgla należą: erytromycyna, oleandomycyna, roksytromycyna, klarytromycyna, dirytromycyna, flurytromycyna, telitromycyna. Spiramycyna, josamycyna i midekamycyna to antybiotyki o pierścieniu 16-węglowym. Antybiotykiem azalidowym, pochodną erytromycyny, zaliczanym do makrolidów nowej generacji jest azytromycyna [11-14].

Spektrum działania makrolidów jest bardzo szerokie. Obejmuje wybrane bakterie Gram-dodatnie z rodzajów *Streptococcus* i *Staphylococcus*, Gram-ujemne z rodzajów *Neisseria*, *Moraxella*, *Bordetella*, *Haemophilus* oraz tak zwane patogeny atypowe: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* i *Legionella pneumophila* [15,16].

W 1991 roku zarejestrowano klarytromycynę – półsyntetyczną pochodną erytromycyny, którą zmodyfikowano przez zastąpienie grupą metoksyłową grupy hydroksylowej w pozycji C-6. Cząsteczka klarytromycyny zawiera 14-członowy pierścień laktonowy, do którego dołączone są dwie reszty cukrowe warunkujące trwałość w środowisku kwaśnym oraz lepsze w porównaniu z erytromycyną właściwości przeciwbakteryjne i farmakokinetyczne. Głównym metabolitem klarytromycyny jest aktywny 14-hydroksy-epimer, który również wywiera działanie przeciwbakteryjne. Jest mniej aktywny niż związek macierzysty wobec większości drobnoustrojów, włącznie z *Mycobacterium spp.* Wyjątkiem jest *Haemophilus influenzae*, wobec którego metabolit ten jest 1-2 razy aktywniejszy niż związek macierzysty. Klarytromycyna w połączeniu z tym metabolitem wykazuje, w zależności od szczepu, działanie addytywne lub synergistyczne zarówno *in*

vitro, jak i *in vivo*. Po podaniu doustnym lek szybko wchłania się z przewodu pokarmowego i podlega efektowi pierwszego przejścia. Pokarm, spożyty bezpośrednio przed podaniem klarytromycyny, zwiększa jej dostępność biologiczną średnio o 25%, nieznacznie opóźnia wchłanianie leku oraz tworzenie się 14-hydroksymetabolitu, jednak ma to niewielkie znaczenie kliniczne, w związku z tym klarytromycyna może być podawana niezależnie od posiłków. Antybiotyk charakteryzuje się znaczną lipofilnością. Klarytromycyna i jej aktywny 14-hydroksymetabolit dobrze przenikają do tkanek i narządów, z wyjątkiem OUN. Stężenie substancji czynnej i jej metabolitu w niektórych tkankach jest kilkakrotnie większe niż we krwi. Najwyższe stężenia oznaczono w wątrobie i płucach, wysokie w migdałkach i w ścieęgnach. Klarytromycyna przenika również, w stężeniach przewyższających stężenia we krwi, do płynu w uchu środkowym. Jest aktywnie wychwytywana przez komórki fagocytarne, dlatego wykazuje dużą aktywność wobec pasożytów wewnątrzkomórkowych. Farmakokinetyka leku jest nieliniowa. Klarytromycyna jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie z udziałem enzymów układu cytochromu P450. Antybiotyk wchodzi w interakcje z lekami metabolizowanymi przy udziale cytochromu P450 i może nasilać działanie (toksyczność) karbamazepiny, teofiliny, cyklosporyny, digoksyny, alkaloidów sporyszu, flukonazolu, takrolimusu, triazolamu, warfaryny. Około 20-40% klarytromycyny wydalane jest w postaci niezmienionej w moczu. Procent ten zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki. Dodatkowo 10-15% wydalane jest w moczu jako 14-hydroksylowy metabolit. Pozostała część wydalana jest z kałem. Długi okres biologicznego półtrwania leku i jego aktywnego 14-hydroksy-metabolitu umożliwia jego podawanie 2 razy na dobę. U pacjentów z niewydolnością wątroby stężenia leku w stanie stacjonarnym są porównywalne do wartości u osób o prawidłowej funkcji tego narządu. U chorych z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby i prawidłową czynnością nerek nie trzeba zmniejszać dawki antybiotyku. Natomiast w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby nie powinno się stosować klarytromycyny, ponieważ nie powstaje wtedy aktywny metabolit. Zwiększenie stężenia leku i jego 14-hydroksymetabolitu we krwi odnotowano u pacjentów z niewydolnością nerek. Upośledzenie czynności nerek prowadzi do znacznego wydłużenia okresu biologicznego półtrwania klarytromycyny,

dlatego u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) zaleca się modyfikację dawkowania leku. W populacji osób w podeszłym wieku stężenia leku i jego metabolitu we krwi były wyższe, a wydalanie wolniejsze niż w populacji osób młodych. Jednak z badań wynika, że wszelkie zmiany w przemianach metabolicznych klarytromycyny w organizmie zależą od czynności nerek, a nie od wieku [17,18]. Ponieważ klarytromycyna jest inhibitorem CYP3A4, dlatego należy ją stosować równolegle z substancjami metabolizowanymi w znacznym stopniu przez ten izoenzym tylko wtedy, gdy jest to ściśle wskazane. Należy zachować ostrożność podczas równoległego podawania klarytromycyny i leków, które indukują izoenzym CYP3A4 [18,19].

Klarytromycyna podobnie jak inne antybiotyki poza pożądanym działaniem na bakterie chorobotwórcze odpowiedzialne za zakażenie, powoduje dysbiozę mikroflory jelitowej – stan ilościowego i jakościowego zaburzenia składu ekosystemu bakteryjnego jelit. W wyniku dysbiozy ilość korzystnych dla zdrowia szczepów bakterii ulega redukcji, co prowadzi do rozwoju patogennej mikroflory i może spowodować zaburzenia przewodu pokarmowego [20]. Biegunka poantybiotykowa (ang. *Antibiotic Associated Diarrhea*, AAD) to jedno z najczęstszych działań niepożądanych tych leków u dzieci. Obraz kliniczny AAD może być zarówno łagodny jak i ciężki, przebiegający z zagrożeniem życia. Najczęściej ten typ biegunki ma łagodny przebieg i samoograniczający się (ustępuje po odstawieniu antybiotyku). U większości pacjentów dochodzi do wydalania płynnego lub wodnego stolca, bez innych związanych z tym objawów – stolce nie są bolesne, nie pojawia się również gorączka. Do rozwoju biegunki może dojść w kilka godzin po podaniu pierwszej dawki antybiotyku, ale może pojawiać się ona również po kilku tygodniach po zakończeniu antybiotykoterapii. Zapobieganie AAD polega na odpowiednim stosowaniu tych leków, ograniczaniu stosowania antybiotyków o szerokim spektrum i podawaniu probiotyków podczas antybiotykoterapii [21]. Badania Kotowskiej i wsp. wykazały, że częstość biegunki poantybiotykowej u dzieci w Polsce wynosi ok. 17%, a antybiotykami najczęściej ją wywołującymi były: amoksycylina (35%), parenteralnie podawany cefuroksym (31,6%) i amoksycylina z kwasem klawulanowym (29,4%). Autorzy nie odnotowali żadnego przypadku tego działania niepożądanego podczas leczenia makrolidami [22].

Poza biegunką najczęstszymi i najbardziej

powszechnymi działaniami niepożądanymi leku u dorosłych i dzieci są bóle brzucha, nudności, wymioty i zaburzenia smaku. Te działania niepożądane są zazwyczaj lekkie i zgodne z poznanym profilem bezpieczeństwa leku. Uważa się, że częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci są takie same, jak u dorosłych [18,19].

Klarytromycyna jest lekiem z wyboru u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na antybiotyki β -laktamowe. Badanie Suleymana i wsp. przeprowadzone wśród 160 dzieci z podejrzeniem nadwrażliwości na klarytromycynę wykazało niską częstość (5,6%) występowania tego działania niepożądanego. Zdaniem autorów potwierdzona alergia na β -laktamy może być uznana za czynnik ryzyka nadwrażliwości na klarytromycynę, zwłaszcza gdy jest ona stosowana po wystąpieniu wysypki podczas stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym w leczeniu sekwencyjnym [23]. Kolejne badanie tego autora i wsp. przeprowadzone wśród 61 dzieci z podejrzeniem alergii na antybiotyki makrolidowe potwierdziło to działanie niepożądane tylko u 9,8% ($n = 6$) pacjentów (azytromycyna, 18,2% ($n = 4$); klarytromycyna, 5,1% ($n = 2$)). Reakcję krzyżową z klarytromycyną potwierdzono u 2 (33,3%) pacjentów uczulonych na azytromycynę [24].

Reakcje alergiczne wywołane makrolidami są rzadkie a spektrum kliniczne jest bardzo zróżnicowane i obejmuje także zapalenie naczyń, anafilaksję i ciężkie reakcje skórne [25,26]. W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w Hiszpanii penicylina i makrolidy zostały zgłoszone jako najczęstsza przyczyna antybiotykoterapii powodującej zespół Stevensa-Johnsona i toksycznej martwicy rozplywnej naskórka u dzieci [27]. Uczulenie na antybiotyki jest problemem nadrozpoznawanym. Aż 10% rodziców zgłasza alergię na antybiotyk u swojego dziecka. Tymczasem przeprowadzenie pełnej diagnostyki alergologicznej pozwala potwierdzić to rozpoznanie zaledwie u 6-10% dzieci z podejrzeniem alergii na antybiotyk [28,29]. Szczególnie w przypadku reakcji nienatychmiastowych, występujących później niż po godzinie od ostatniej dawki leku, trudno potwierdzić podłoże alergiczne dolegliwości. Do przyczyn nadrozpoznawalności alergii na antybiotyki należy przypisanie antybiotykowi objawów związanych z chorobą podstawową (np. wysypka w przebiegu rumienia nagłego u dziecka, któremu z powodu gorączki podano antybiotyk), błędne określenie działania niepożądanego jako alergii (np. biegunka po amoksycylinie z kwasem klawulanowym

lub rumień po wankomycynie) czy jednoczesne stosowanie wielu leków, z których każdy może spowodować wysypkę [30]. Gutiérrez-Castrellón i wsp. w metaanalizie dotyczącej dzieci w wieku do 12 lat z infekcjami górnych dróg oddechowych wykazali, że stosowanie klarytromycyny w tej populacji wiekowej wiąże się z małym ryzykiem działań niepożądanych i wysoką skutecznością działania [31].

Podsumowanie

Infekcje układu oddechowego należą do najczęstszych przyczyn porad lekarskich. Właściwe rozpoznanie choroby jest warunkiem wdrożenia odpowiedniego leczenia, m.in. podjęcia decyzji o wprowadzeniu antybiotykoterapii oraz jej racjonalizacji. Makrolidy są po β -laktamach najczęściej stosowanymi antybiotykami w leczeniu otwartym, co wynika z ich szerokiego zakresu aktywności przeciwbakteryjnej i bezpieczeństwa stosowania. Są lekami z wyboru u pacjentów, u których wystąpiła

reakcja nadwrażliwości na antybiotyki β -laktamowe. Klarytromycyna podobnie jak inne antybiotyki poza pożądanym działaniem na bakterie chorobotwórcze odpowiedzialne za zakażenie, może powodować działania niepożądane w tym m.in. biegunkę czy zmiany skórne.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej

Katedra Kardiologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 853 31 61

✉ katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Siewert B, Wysocki J. Bakteryjne zakażenia górnych dróg oddechowych u dzieci. *Pediatra po Dyplomie* 2017;5:1-4.
2. Patwa A, Shah A. Anatomy and physiology of respiratory system relevant to anaesthesia. *Indian J Anaesth.* 2015;9(9):533-41.
3. Murgia V, Manti S, Licari A, et al. Upper Respiratory Tract Infection-Associated Acute Cough and the Urge to Cough: New Insights for Clinical Practice. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2020;33(1):3-11.
4. Bezerra PGM, Brito MCA, Correia JB, et al. Viral and atypical bacterial detection in acute respiratory infection in children under five years. *PLoS One.* 2011;6:e18928.
5. Hammerschlag MR. Antibiotic susceptibility and treatment of Chlamydia pneumoniae infections. W: *Chlamydia pneumoniae infection and disease.* Friedman H, Yamamoto Y, Bendinelli M (red.). Kulwer Academic/ Plenum Publishers, New York, Boston 2004;45-56.
6. Julián-Jiménez A, Valero IA, López AB, et al. Recomendaciones para la atención del paciente con neumonía adquirida en la comunidad en los Servicios de Urgencias. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31:186-202.
7. Woodhead M. Community-acquired pneumonia: defining the patient at risk of severe illness and the role of mortality prediction models in patient management. W: *Severe pneumonia.* Niederman MS (red.). Taylor & Francis, London, New York 2005:59-80.
8. Stein GE, Wells EM. The importance of tissue penetration in achieving successful antimicrobial treatment of nosocomial pneumonia and complicated skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus: vancomycin and linezolid. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:571-88.
9. Chew KL, Lin RTP, Teo JWP. Klebsiella pneumoniae in Singapore: hypervirulent infections and the carbapenemase threat. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:515-21.
10. Płusa T, Klodzińska A, Komarzyńska A, et al. Zakażenia Klebsiella pneumoniae NDM – opis przypadków. *Int Rev Alergol Clin Immunol Family Med.* 2015;21:161-5.
11. Bryskier A, Bergogne-Berezin E. Macrolides. In: *Antimicrobial agents.* Washington DC: ASM Press 2005:475-626.
12. 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.
13. Bhal N, Nathaha MC. The new macrolide antibiotics: azithromycin, clarithromycin, dirithromycin, and roxithromycin. *Ann Pharmacother.* 1992;26:46-55.
14. 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.
15. Hryniewicz W, Meszaros J. (red.). *Antybiotyki w profilaktyce i leczeniu zakażeń.* PZWL, Warszawa 2002;249-60.
16. Dzierżanowska-Fangrat K. *Przewodnik antybiotykoterapii 2022.* Alfa-Medica Press.

17. Alvarez-Elcoro S, Enzler MJ. The macrolides: erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. *Mayo Clinic Proceedings*. 1999;74: 613-34.
18. www.mp.pl (dostęp online 05.01.2023).
19. www.leki.urpl.gov.pl (dostęp online 05.01.2023).
20. Skrzydło-Radomańska B, Wronecki J. Czy mikrobiotę jelitową można skutecznie modyfikować? *Gastroenterol Klin*. 2018;10(4):123-34.
21. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):CD004827.
22. Kotowska M, Albrecht P. Biegunka poantybiotykowa. <https://forumpediatrii.pl> (dostęp online 05.02.2023).
23. Suleyman A, Yucel E, Sipahi Cimen S, et al. Clarithromycin hypersensitivity in children: Is there a link with β -lactam hypersensitivity? *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(8):1781-7.
24. Süleyman A, Yücel E, Tamay ZÜ, et al. Evaluation of Suspected Macrolide Allergies in Children. *Turk Arch Pediatr*. 2022;57(1):81-6.
25. Cavkaytar O, Karaatmaca B, Yilmaz EA, et al. Testing for clarithromycin hypersensitivity: A diagnostic challenge in childhood. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(2):330-2.
26. Shaer KM, Chahine EB, Varghese Gupta S, et al. Macrolide Allergic Reactions. *Pharmacy (Basel)*. 2019;7(3):135.
27. Ferrándiz-Pulido C, García-Fernández D, Domínguez-Sampedro P, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of the experience with paediatric patients in a university hospital. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(10):1153-9.
28. Rebelo-Gomez E, Fonseca J, Araujo L, et al. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:191-8.
29. Fernandez T, Mayorga C, Ariza A, et al. Allergic reactions to antibiotics in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14:278-85.
30. <https://podyplomie.pl/pediatria/22963,wysypka-po-antybiotyku>. (dostęp online 05.01.2023).
31. Gutiérrez-Castrellón P, Mayorga-Buitron JL, Bosch-Canto V, et al. Efficacy and safety of clarithromycin in pediatric patients with upper respiratory infections: a systematic review with meta-analysis. *Rev Invest Clin*. 2012;64(2):126-35.