

Andrzej Emeryk¹, Henryk Mazurek², Michał Pirożyński³, Janusz Klatka⁴, Wojciech Służewski⁵, Adam Antczak⁶, Małgorzata Bartkowiak-Emeryk⁷, Magdalena Kowalska¹, Agata Dutkowska⁶

¹Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Klinika Pneumonologii i Mukowiscydozy Oddziału Terenowego Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Rabce-Zdrój

³Zakład Alergologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

⁴Katedra i Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁵Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

⁶Klinika Pulmonologii Ogólnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁷Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Antybiotyki makrolidowe w chorobach układu oddechowego. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów — 2015

Praca nie była finansowana

Tłumaczenie artykułu, należy cytować wersję oryginalną: Emeryk A, Mazurek H, Pirożyński M et al. Macrolide antibiotics in respiratory diseases. Recommendations of the Polish Expert Group — AD 2015. *Pneumonol Alergol Pol* 2016; 84: 62–80.
doi: 10.5603/PiAP.2016.0003

Spis treści:

1. Wstęp.....	63
2. Antybiotyki makrolidowe — ogólna charakterystyka.....	64
3. Makrolidy w zakażeniach górnych dróg oddechowych u dzieci.....	66
4. Makrolidy w zakażeniach górnych dróg oddechowych u dorosłych	68
5. Makrolidy w zakażeniach dolnych dróg oddechowych u dzieci	70
6. Makrolidy w zakażeniach dolnych dróg oddechowych u dorosłych.....	71
7. Makrolidy w POChP	73
8. Makrolidy w astmie.....	73
9. Makrolidy w mukowiscydozie	74
10. Makrolidy w rozstrzeniach oskrzeli o etiologii niezwiązanej z mukowiscydozą, w tym w przebiegu pierwotnej dyskinezy rzęsek	74
11. Makrolidy w krztuścu	74
12. Makrolidy w zakażeniu dróg oddechowych wywołanych przez mykobakterie niegruźlicze u dorosłych	75

Adres do korespondencji: Andrzej Emeryk, Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej UM, ul. A. Gębali, 120–093 Lublin, tel. 81 718 54 77,

e-mail: andrzejemeryk@plusnet.pl

Wpłynęło do Redakcji: 12.11.2015

Copyright © 2016 PTChP

1. Wstęp

Antybiotyki makrolidowe (makrolidy) obok antybiotyków beta-laktamowych są najczęściej używaną grupą antybiotyków, szczególnie w praktyce ambulatoryjnej [1]. Ich prawidłowe stosowanie oparte na racjonalnych, aktualnych zaleceniach jest podstawą sukcesu terapeutycznego oraz chroni przed powstawaniem lekooporności. Uzasadnieniem do powstania rekomendacji były następujące przesłanki:

- nowe, lepsze pod względem metodologicznym publikacje dotyczące efektywności różnych makrolidów w znanych wskazaniach dla tej grupy antybiotyków w chorobach infekcyjnych układu oddechowego;
- nowe wskazania dla makrolidów w chorobach infekcyjnych i nieinfekcyjnych układu oddechowego;
- pojawienie się nowych antybiotyków makrolidowych;
- nowe dane dotyczące bezpieczeństwa makrolidów.

Upłynął też pięcioletni okres od publikacji ostatnich polskich rekomendacji dotyczących stosowania antybiotyków (w tym makrolidów) w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego przedstawionych w roku 2010 roku, a opracowanych przez zespół specjalistów Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków [2]. Kolejną istotną przesłanką był brak aktualnych polskich wytycznych dotyczących miejsca makrolidów w terapii zakażeń dróg oddechowych u chorych hospitalizowanych (dzieci i dorośli).

W skład zespołu opracowującego Rekomendacje weszli specjaliści z pneumologii, alergologii i laryngologii, w tym pediatrzy i interniści z kilku ośrodków klinicznych w kraju.

Przedstawiane Rekomendacje dotyczą stosowania makrolidów u chorych ze schorzeniami infekcyjnymi oraz nieinfekcyjnymi układu oddechowego, leczonych zarówno ambulatoryjnie, jak i wymagających hospitalizacji. Podstawą do napisania Rekomendacji była analiza ponad 1450 publikacji oryginalnych, metaanaliz lub artykułów przeglądowych dotyczących makrolidów opublikowanych w okresie 1.01.1980–1.09.2015 i dostępnych w bazie PubMed. Wzięto pod uwagę także pojedyncze, istotne z klinicznego punktu widzenia publikacje z lat wcześniejszych lub publikacje znajdujące się w innych bazach publikacji medycznych.

Zalecenia zawarte w Rekomendacjach zostały wsparte kategoryzacją, która wynikała z analizy rezultatów badań przeprowadzanych zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach (EBM, *Evidence Based Medicine*) [3]. Niektóre zalecenia wsparte są systematycznym przeglądem publikacji (tam, gdzie były one dostępne), których wyniki w sposób najbardziej wiarygodny uzasadniają podjęcie decyzji terapeutycznej [4]. Uwzględniono również wyniki metaanaliz, zalecenia towarzyszeń naukowych oraz grup ekspertów (w tym polskich), które opracowały rekomendacje, wprowadzając tak zwaną kategoryzację zaleceń według ich siły oraz jakości dowodów.

Kategoryzacja dowodów opiera się na analizie dowodów wspierających daną sugestię postępowania (tab. 1). Z kolei **siła zaleceń (rekomendacji)** oznacza skuteczność, z jaką stosowanie danego zalecenia może korzystnie wpłynąć na poprawę kliniczną pacjenta. Największą siłą zaleceń (rekomendacji) mają zalecenia typu A, najslabszą zalecenia typu D.

Rekomendację A prezentują zalecenia oparte bezpośrednio na badaniach klinicznych kontro-

Tabela 1. Kategoryzacja rekomendacji [5, 6]

Kategorie dowodów	Siła zaleceń (rekomendacji)
Ia — dowód na podstawie metaanalizy kontrolowanych badań randomizowanych	A — bezpośrednio oparte na dowodach kategorii I
Ib — dowód na podstawie co najmniej jednego kontrolowanego badania randomizowanego	B — bezpośrednio oparte na dowodach kategorii II lub rekomendacje ekstrapolowane z dowodów kategorii I
IIa — dowód na podstawie co najmniej jednego kontrolowanego badania bez randomizacji	C — bezpośrednio oparte na dowodach kategorii III lub rekomendacje ekstrapolowane z dowodów kategorii I lub II
IIb — dowód na podstawie co najmniej jednego innego typu badania doświadczalnego	D — bezpośrednio oparte na dowodach kategorii IV lub rekomendacje ekstrapolowane z dowodów kategorii I, II lub III
III — dowód na podstawie niedoświadczalnych badań opisowych, takich jak badania porównawcze, korelacyjne, czy badania kliniczno-kontrolne (<i>case-control study</i>)	
IV — dowody na podstawie raportów lub opinii komisji ekspertów, albo doświadczeń klinicznych, bądź obydwu wymienionych	

Tabela 2. Podział antybiotyków makrolidowych pod względem liczby atomów węgla w pierścieniu laktonowym

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

lowanych, randomizowanych (kategorie dowodów Ia i Ib). Słabsza rekomendacja (B) wynika z badań obserwacyjnych lub innego typu badań doświadczalnych (kategorie dowodów IIa i IIb) lub rekomendacji ekstrapolowanych z dowodów kategorii I. Jeszcze słabsze rekomendacje (C) opierają się na opisie pojedynczych przypadków klinicznych, badaniach porównawczych lub korelacyjnych (kategoria dowodów III) lub rekomendacji ekstrapolowanych z dowodów kategorii I lub II. Najśłabsza rekomendacja (D), to zalecenia bezpośrednio oparte na dowodach kategorii IV, czyli dowodach wynikających z opinii komisji ekspertów albo autorytetów klinicznych, bądź obydwu wymienionych lub rekomendacje ekstrapolowane z dowodów kategorii I, II lub III [7]. Zalecenia mogą być pozytywne i negatywne [w tekście dodatkowo symbol (–)].

Rekomendacje są przeznaczone dla lekarzy wszystkich specjalności, w tym przede wszystkim lekarzy rodzinnych, pediatrów, internistów, pneumonologów, laryngologów i alergologów.

Ułożono je w następującej kolejności (w większości osobno u dzieci i u dorosłych):

1. Choroby infekcyjne górnych dróg oddechowych:
 - zapalenie gardła lub/i migdałków,
 - zapalenie uszu,
 - ostre zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych,
 - przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych.
2. Choroby infekcyjne dolnych dróg oddechowych:
 - zapalenie oskrzeli (i tchawicy),
 - zapalenie oskrzelików,
 - zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP),
 - zapalenia płuc (pozaszpitalne, wewnątrzszpitalne).
3. Mukowiscydoza.
4. Astma.
5. Inne przewlekłe choroby dróg oddechowych:
 - przewlekające się bakteryjne zapalenie oskrzeli,

- rozstrzenia oskrzeli,
 - pierwotna dyskineza rzęsek.
6. Krztusiec.
 7. Zakażenia dróg oddechowych wywołane przez mykobakterie niegruźlicze.

2. Antybiotyki makrolidowe — ogólna charakterystyka

Antybiotyki makrolidowe (monocykliczne laktony) stanowią coraz większą i stale poszerzającą się grupę popularnych antybiotyków, których podstawowym elementem budowy chemicznej jest pierścień laktonowy. Poszczególne makrolidy różnią się od siebie wielkością pierścienia, podstawowym szkieletem i rodzajem cukru [8]. Ze względu na budowę pierścienia laktonowego wszystkie makrolidy dzieli się na 14-, 15- bądź 16-węglowe (tab. 2) [9, 10].

Najwięcej antybiotyków jest w grupie o pierścieniach 14-węglowym oraz 16-węglowym. W pierwszej znajduje się też najstarszy antybiotyk — erytromycyna (wyzolowana w 1952 roku, a wprowadzony na rynek w 1965 roku). Ponadto do makrolidów 14-węglowych zalicza się: oleandomycynę, roksytromycynę, klarytromycynę, dirytromycynę, flurytromycynę, telitromycynę i inne antybiotyki będące w trakcie badań przedklinicznych bądź klinicznych. Jeden z najbardziej popularnych makrolidów — klarytromycynę (6-O-metyloerytromycyna) zsyntetyzowano przez metylację jednej z grup hydroksylowych w 14-członowym pierścieniu makrolidowym w 1984 roku, a zarejestrowano w 1991 roku.

Spiramycyna, josamycyna i midekamycyna to antybiotyki o pierścieniu 16-węglowym, a przedstawicielem azalidów jest azytromycyna [11–13]. Część autorów wyróżnia podklasę makrolidów zwaną ketolidami, do której zalicza się na przykład telitromycynę i cetromycynę. Głównym wskazaniem dla tej podgrupy makrolidów są zakażenia dróg oddechowych, w tym zapalenia płuc patogenami opornymi na inne makrolidy [13]. Trwają też stale badania nad nowymi makrolidami (miokamycyna, rokitamycyna, rozaramycyna, fludritromycyna i cetromycyna i inne) [14, 15].

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 [16]. Antybiotyki dobrze penetrują do wnętrza komórek, w tym makrofagów płucnych i granulocytów wielojądrowych, gdzie oddziałują synergistycznie

Tabela 3. Najważniejsze właściwości farmakokinetyczne makrolidów zarejestrowanych w Polsce

Cechy farmakokinetyczne wybranych makrolidów					
	Erytromycyna*	Roksytromycyna	Klarytromycyna	Azytromycyna	Spiramycyna
Wpływ posiłku na biodostępność	Spadek	Spadek	Wzrost lub brak wpływu	Spadek	Brak wpływu
Wiązanie z białkami osocza	70%	96%	70%	12–52%	10%
T _½	1–2 godz.	10,5–20 godz.	3,3–5,8 godz.	36 godz.	8 godz.
Stężenie w surowicy	0,3–1,9 mg/l	2,6–10,1 mg/l	1–3 mg/l	0,4–0,5 mg/l	43,3 mg/l
Liczba dawek na dobę	2–4	1–2	1–2	1	2–3
Postać parenteralna	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie
Główne drogi wydalania	Żółć — 80% Mocz — 2,5%	Kał — 65% Mocz — 12%	Żółć — 30% Mocz — 40%	Żółć — 88% Mocz — 12%	Żółć — 80–95% Mocz ≤ 10%
Redukcja dawek	Niewydolność wątroby	Niewydolność wątroby	Niewydolność nerek	Niewydolność wątroby	Niewydolność wątroby
Interakcje	np. teofilina,	np. digoksyna	np. teofilina, cyklo-	np. leki neutralizu-	lewodopa, karbidopa
Wszystkie makrolidy hamują izoenzym CYP3A (erytromycyna najsilniej, roksytromycyna i klarytromycyna — średnio, azytromycyna i spiramycyna — najslabiej)	digoksyna, cyklosporyna, ergotamina, warfaryna, midazolam, triazolam, mukolityki, bromokryptyna, karbamazepina, fenytoina, kwas walproinowy, doustne środki antykoncepcyjne, leki przeciwiarytmiczne klasy Ia	teofilina, cyklosporyna, ergotamina, warfaryna, midazolam, triazolam, alkaloidy sporyszu, dyzopiramid, leki przeciwaritmiczne klasy Ia i III, antagoniści wit. K	sporyna, warfaryna, karbamazepina, lowastatyna, simvastatyna, doustne leki przeciwcukrzycowe, insulina, ergotamina, ryfabutyna, flukonazol, rytonawir, dyzopiramid, omeprazol, sylденаfil, tolterodyna	jące, alkaloidy sporyszu, digoksyna, nelfinawir, doustne leki przeciwzakrzepowe typu kumaryny, cyzapryd	

*nie dotyczy estolanu erytromycyny

z procesami wewnątrzkomórkowego zabijania. Charakteryzują się dość szerokim spektrum działania, gdyż działają na wybrane bakterie Gram-dodatnie z rodzajów *Streptococcus* i *Staphylococcus*, Gram-ujemne z rodzajów *Neisseria*, *Moraxella*, *Bordetella*, *Haemophilus* oraz na tak zwane patogeny atypowe: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* i *Legionella pneumophila* [17, 18]. Wykazują też liczne właściwości przeciwzapalne, immunomodulujące i przeciwwirusowe, przez co mogą być potencjalnie wykorzystywane w terapii astmy, mukowiscydozy i innych przewlekłych zapalnych schorzeniach układu oddechowego. Najważniejsze z nich to [9, 19–28]:

- hamowanie proliferacji i stymulacja apoptozy limfocytów, neutrofilów i eozynofiliów,
- hamowanie sekrecji cytokin prozapalnych i superoksydantów z neutrofilów,
- hamowanie chemotaksji neutrofilów,
- hamowanie sekrecji TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*) w nabłonku oskrzeli,

- nasilanie fagocytozy przez makrofagi,
 - zahamowanie aktywacji NF-kappaB i AP-1,
 - zahamowanie wydzielania cytokin prozapalnych z nabłonka oskrzeli i innych komórek,
 - stymulacja syntezy IFN β (interferon), INF γ , ISG,
 - zmniejszenie zdolności fagocytarnej komórek wielojądrowych,
 - spadek sekrecji śluzu w drogach oddechowych.
- Najważniejsze właściwości farmakokinetyczne makrolidów zarejestrowanych w Polsce przedstawiono w tabeli 3 [9, 10, 29–37].

Każdy z przedstawianych wyżej makrolidów ma swoje zalety i wady. Na przykład zaletą azytromycyny jest krótki czas podawania leku (zazwyczaj 3–5 dni) czy liczne udowodnione właściwości przeciwzapalne w przypadku klarytromycyny, azytromycyny i częściowo roksytromycyny [19]. Skuteczność antybiotyków makrolidowych zależy między innymi od stężenia leku osiąganego w tkankach objętych procesem chorobowym. W tabeli 4 zestawiono stężenia w układzie oddechowym osiągnięte przez wybrane makrolidy (określone jako wielokrotność stężenia w surowicy) [8].

Tabela 4. Stężenia wybranych antybiotyków makrolidowych w układzie oddechowym (określone jako wielokrotność stężenia w surowicy) [8]

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

Jak widać z danych zestawionych w tabeli 4 makrolidy (z wyjątkiem roksytromycyny) uzyskują w drogach oddechowych i mięszu płucnym stężenia znacznie wyższe niż w surowicy, co warunkuje ich wybitną skuteczność kliniczną w zakażeniach dolnych dróg oddechowych, niezależnie od wieku chorego. Szczególne zalety klarytromycyny uzasadniają jej przydatność i popularność w terapii zakażeń dróg oddechowych u dzieci i dorosłych, także w Polsce. Najważniejsze z nich to [31]:

- wysoka aktywność wobec patogenów atypowych oraz typowych — licznych bakterii Gram+ i Gram-,
- wysoka skuteczność w zakażeniach wywołanych przez *Haemophilus influenzae* (14-hydroksyklarytromycyna — metabolit klarytromycyny działa 2 razy mocniej niż klarytromycyna);
- osiągane wysokie stężenia w tkankach i komórkach, co sprzyja wysokiej skuteczności klinicznej i mikrobiologicznej;
- niewrażliwość na beta-laktamazy (inna grupa farmakologiczna niż beta-laktamy);
- dostępność w postaci dożylniej i doustnej, co umożliwia tak zwaną terapię sekwencyjną;
- podawanie 2 lub 1 raz na dobę;
- mniejsze niż w przypadku azytromycyny ryzyko selekcji szczepów opornych na makrolidy.

W tabeli 5 ukazano makrolidy dostępne w kraju wraz z ich postaciami (formulacjami) i typowym dawkowaniem [33–37].

3. Makrolidy w zakażeniach górnych dróg oddechowych u dzieci

Makrolidy znajdują zastosowanie w następujących schorzeniach infekcyjnych górnych dróg oddechowych u dzieci: ostre zapalenie gardła lub/i migdałków, ostre zapalenie ucha środkowego oraz ostre

zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (*rhinosinusitis*). Należy pamiętać, że obecnie w Polsce u około 10–15% szczepów *Streptococcus pyogenes* stwierdza się oporność na makrolidy [18].

Ostre zapalenie gardła lub/i migdałków

Istnieją kontrowersje dotyczące celowości stosowania jakichkolwiek antybiotyków w paciorkowcowym zapaleniu gardła [38]. Ostatnio przeprowadzona metaanaliza pozostaje też bez jednoznacznych wniosków co do rodzaju antybiotyku, który powinien być preferowany [39]. W leczeniu zapalenia gardła lub migdałków wywołanego przez *Streptococcus pyogenes* w warunkach polskich należy zastosować fenoksymetylpenicylinę doustnie w dawce 100 000–200 000 j.m./kg/d. w 2 dawkach podzielonych przez 10 dni, a w przypadku słabej podatności pacjenta na leczenie lub trudności z przyjmowaniem antybiotyków doustnie zalecane jest podanie domięśniowe benzylpenicyliny benzatynowej 600 000 j.m. jednorazowo u dzieci z masą ciała < 30 kg oraz 1,2 mln j.m. jednorazowo u dzieci z masą ≥ 30 kg [2, 40]. Drobnoustroje atypowe mogą być patogenem lub kopatogenem w ostrym zapaleniu gardła lub/i migdałków [41].

1. Makrolidy w paciorkowcowym zapaleniu gardła należy zarezerwować dla pacjentów z nadwrażliwością natychmiastową na antybiotyki beta-laktamowe [IbA] [2, 42, 43].
2. Ze względu na trudną do przewidzenia antybiotykowrażliwość, zastosowaniu makrolidu w paciorkowcowym zapaleniu gardła powinno towarzyszyć określenie lekooporności na erytromycynę [IVD] [2, 44].
3. Makrolidy mogą być zastosowane w ostrym zapaleniu gardła wywołanym przez *Mycoplasma pneumoniae* lub/i *Chlamydia pneumoniae* [IVD] [41].

Tabela 5. Makrolidy dostępne w kraju wraz z ich postaciami (formulacjami) i typowym dawkowaniem (stan z 1.04.2015 roku, w kolejności alfabetycznej)

Nazwa chemiczna	Postać	Dawkowanie u dzieci	Dawkowanie u dorosłych
Azytromycyna	Tabletki Proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej Granulat do sporządzenia zawiesiny doustnej. Proszek do sporządzenia roztworu do infuzji <i>i.v.</i>	10 mg/kg mc. 1 ×/d. przez 3 dni	Dorośli i dzieci > 45 kg mc. 500 mg 1 ×/d. przez 3 dni lub alternatywne dawkowanie: 500 mg 1 ×/d. pierwszego dnia, następnie 250 mg 1 ×/d. przez 4 dni
Erytromycyna	Tabletki	Dzieci do 8. rż. 30–50 mg/kg mc./d. w 3–4 dawkach podzielonych	Dorośli i dzieci po 8. rż. 1–2 g/d. w 3–4 dawkach podzielonych, w ciężkich zakażeniach do 4 g/d.
Klarytromycyna	Tabletki Granulat do sporządzenia zawiesiny doustnej. Proszek do sporządzenia roztworu do wlewu <i>i.v.</i> Tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu	7,5 mg/kg mc. 2 ×/d. (dzieci < 8 kg mc. — 7,5 mg/kg mc. 2 ×/d., 8–11 kg mc. — 62,5 mg 2 ×/d., 12–19 kg mc. — 125 mg 2 ×/d., 20–29 kg mc. — 187,5 mg 2 ×/d., 30–40 kg mc. — 250 mg 2 ×/d.) Dawka maks. 500 mg 2 ×/d.	500–1000 mg/d. w 1 lub 2 dawkach podzielonych
Roksytromycyna	Tabletki Tabletki do sporządzenia zawiesiny doustnej	5–8 mg/kg mc./d. w 2 dawkach podzielonych co 12 h (dzieci 6–11 kg mc. — 25 mg 2 ×/d., 12–23 kg mc. — 50 mg 2 ×/d., 24–40 kg mc. — 100 mg 2 ×/d.)	150 mg co 12 h
Spiramycyna	Tabletki powlekane	Dawka podstawowa 150 000 j.m./kg mc./d. w 2–3 dawkach podzielonych, dawkę można zwiększyć do 300 000 j.m./kg mc./d. w 2–3 dawkach podzielonych	Dawka podstawowa 6 mln j.m./d. w 2 dawkach podzielonych, dawkę można zwiększyć do 9 mln j.m./d. w 3 dawkach podzielonych

4. Makrolidy należy stosować w następujących dawkach: klarytromycyna 15 mg/kg/d. w 2 dawkach przez 10 dni; azytromycyna w jednorazowej dawce dobowej 12 mg/kg przez 5 dni lub 20 mg/kg/d. przez 3 dni; erytromycyna 30–50 mg/kg/d. w 2–4 dawkach przez 10 dni (erytromycyna powinna być antybiotykiem ostatniego wyboru).

Ostre zapalenie ucha środkowego

Natychmiastowe zastosowanie antybiotyku (lek pierwszego wyboru: amoksycylina lub amoksycylina z kwasem klawulanowym) w ostrym zapaleniu ucha środkowego jest zalecane jedynie w wybranych grupach dzieci [45–47]: poniżej 6. mż., z wysoką gorączką i wymiotami, poniżej 2. rż. z obustronnym zapaleniem ucha środkowego oraz u chorych z wyciekami z ucha. W pozostałych przypadkach niepowikłanego ostrego zapalenia ucha środkowego zalecane jest stosowanie zasady czujnego wyczekiwania, bez natychmiastowego podawania antybiotyku [47].

1. Wskazaniem do zastosowania makrolidu jest reakcja uczuleniowa typu późnego na wszystkie antybiotyki beta-laktamowe lub reakcja natychmiastowa na jakikolwiek beta-laktam lub inna przyczyna uniemożliwiająca podania antybiotyku z tej grupy [1bA] [2, 48].
2. Makrolidy o udowodnionej skuteczności w terapii ostrego zapalenia ucha środkowego to: klarytromycyna oraz azytromycyna [1bA] [49–51]. Inne makrolidy (np.: spiramycyna) nie działają na *Haemophilus influenzae*, lub działają, ale tylko w wysokich stężeniach (roksytromycyna, erytromycyna) [52–54].
3. Dawkowanie makrolidów w ostrym zapaleniu ucha środkowego:
 - klarytromycyna u dzieci w wieku powyżej 6 miesięcy w dawce 15 mg/kg/d. w dwóch dawkach przez 10 dni, a u dzieci starszych 250–500 mg co 12 godzin przez 10 dni,

— azytromycyna może być podawana w trzech schematach dawkowania: 5- i 3-dniowym oraz w dużej dawce jednorazowej [55].

Ostre zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych

Istnieją kontrowersje co do antybiotykoterapii w ostrym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok przynosowych. Panuje duża rozbieżność między postępowaniem zalecanym w aktualnych przewodnikach i konsensusach, a praktyką kliniczną. Antybiotyk jest wskazany we wstępnym leczeniu ostrego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych u dzieci w przypadkach o ciężkim początku choroby lub zaostrzającym się przebiegu [7, 56–58]. U dzieci z uporczywą postacią choroby z takimi objawami, jak: zatkanie nosa lub/i kaszel trwającymi przez przynajmniej 10 dni (bez istotnej poprawy) można zastosować zarówno antybiotykoterapię, jak i przyjąć postawę wyczekującą (dodatkowa obserwacja dziecka przez 3 dni) [58]. Amoksycylina lub amoksycylina z kwasem klawulanowym jest terapią I rzutu przy wskazaniach do antybiotykoterapii u dzieci z ostrym bakteryjnym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych [58–60]. Antybiotyk powinien być podawany natychmiast po postawieniu diagnozy przez 10 do 14 dni [57]. Zalecane dawki: amoksycylina u dzieci z masą ciała ≥ 40 kg w dawce 1500–2000 mg co 12 godzin; u dzieci z masą ciała do 40 kg w dawce 75–90 mg/kg/d. w 2 dawkach podzielonych co 12 godzin [2]. Lewofloksacyna może być alternatywą w przypadku nadwrażliwości natychmiastowej na antybiotyki beta-laktamowe u dzieci starszych [60]. Kombinacja klindamycyny z cefalosporyną III generacji (cefiksym, cefpodoksym) jest wskazana w przypadku nadwrażliwości typu późnego na penicylinę [60]. W leczeniu skorygowanym ostrego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych należy zastosować amoksycylinę z kwasem klawulanowym, w szczególności gdy uprzednia terapia amoksycyliną była nieskuteczna. Dawka amoksycyliny u dzieci o masie ciała < 40 kg to 75–90 mg/kg/d. w 2 dawkach podzielonych stosowana przez 10 dni [2]. W przypadku nadwrażliwości opóźnionej na penicyliny zaleca się w tym etapie terapii cefuroksym (2×500 mg/d. u dzieci o masie ciała ≥ 40 kg oraz 30 mg/kg/d. w 2 dawkach podzielonych u dzieci o masie ciała < 40 kg przez 10 dni [2]).

1. W przypadku nadwrażliwości natychmiastowej na antybiotyki beta-laktamowe zalecana jest klarytromycyna w dawce 15 mg/kg/d. w 2 dawkach podzielonych przez 10 dni [IIaB] lub u dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 250–500 mg co 12 godz. przez 14 dni. Azytromycyna jest zalecana u dzieci o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 250–500 mg 1 raz na dobę przez 3 dni [IIIbC] [2, 61].
2. W leczeniu skorygowanym ostrego zapalenia jamy nosowej i zatok przynosowych w przypadku nadwrażliwości natychmiastowej na antybiotyki beta-laktamowe należy zastosować klarytromycynę: u dzieci o masie ciała ≥ 40 kg 2×500 mg/d., a u dzieci z masą ciała < 40 kg 15 mg/kg/d. w 2 dawkach podzielonych przez 10 dni [IIbC] [2].

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych

1. Nie zaleca się antybiotykoterapii (miejscowej, systemowej) w przewlekłym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (z polipami lub bez) u dzieci. Rekomendacja negatywna, niezależnie od stosowanych grup antybiotyków i schematów ich podawania [IbA-, IIIC-, IVD-] [7].

4. Makrolidy w zakażeniach górnych dróg oddechowych u dorosłych

Makrolidy znajdują zastosowanie w następujących schorzeniach infekcyjnych górnych dróg oddechowych u dorosłych: ostre zapalenie gardła lub/i migdałków, ostre zapalenie ucha środkowego oraz ostre i przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych.

Zapalenie gardła lub/i migdałków podniebiennych

W leczeniu zapalenia gardła lub/i migdałków wywołanego przez *Streptococcus pyogenes* należy zastosować fenoksymetylpenicylinę doustnie w dawce: 2–3 mln j.m./d. w 2 dawkach podzielonych przez 10 dni, a w niektórych sytuacjach klinicznych benzylpenicylinę benzatynową domięśniowo 1,2 mln j.m. jednorazowo [2, 62, 63].

1. W paciorkowcowym zapaleniu gardła lub migdałków makrolidy należy rezerwować dla pacjentów z nadwrażliwością natychmiastową na antybiotyki beta-laktamowe [IaA] [39, 63].
2. Makrolidy mogą być zastosowane w ostrym zapaleniu gardła wywołanym przez *Mycoplasma pneumoniae* lub/i *Chlamydia pneumoniae* w typowym dawkowaniu [IVD] [41, 64].

Ostre bakteryjne zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych

U dorosłych z łagodnym lub umiarkowanym przebiegiem ostrego zapalenia jamy nosowej i zatok przynosowych, trwającym krócej niż 7–10 dni, można zastosować strategię czujnej obserwacji i wyczekiwania bez stosowania antybiotyku [2]. Antybiotykoterapia jest zalecana w następujących sytuacjach klinicznych: ciężki przebieg zakażenia określony intensywnością bólu twarzoczaszki oraz gorączką powyżej 39°C, brak poprawy po 7–10 dniach, objawy pogorszenia po wstępnej poprawie klinicznej, wystąpienie powikłań [7, 60]. Antybiotyki przynoszą jedynie umiarkowaną poprawę [65]. Antybiotykiem z wyboru w ostrym bakteryjnym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (o przebiegu ciężkim/umiarkowanym) jest amoksycylina lub amoksycylina z kwasem klawulanowym (preferencja) [2, 7, 60]. Zaleca się stosownie amoksycyliny przez 5–7 dni w wysokich dawkach 1500–2000 mg co 12 godzin [2]. Inny sposób terapii, to amoksycylina przez 10 dni w dawce 500–750 mg co 8 godzin [66, 67]. W leczeniu skorygowanym ostrego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych należy stosować: amoksycylinę z klawulanianem, w szczególności gdy uprzednie leczenie amoksycyliną było nieskuteczne [2]. Dawki: amoksycylina 1500–2000 mg podawana co 12 godz. przez 10 dni. W przypadku nadwrażliwości nienatychmiastowej na penicyliny zaleca się cefuroksym w dawce 2 × 500 mg/d. [2].

1. Makrolidy są zalecane w przypadku nadwrażliwości natychmiastowej na antybiotyki beta-laktamowe [IVD] [2].
2. Dawkowanie makrolidów: klarytromycyna w dawce 250–500 mg co 12 godz. przez 14 dni lub azytromycyna w dawce 250–500 mg 1 raz na dobę przez 3 dni lub azytromycyna w jednej dawce 2 g (w postaci mikrosfer) [IIB] [2].

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych

Brakuje dowodów o wysokiej jakości (badania randomizowane, kontrolowane placebo odpowiednia liczebność chorych) których wyniki potwierdzałyby, że antybiotykoterapia wywiera jakikolwiek efekt w długofalowym postępowaniu u dorosłych chorych na przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych [68]. Istnieje wiele badań gorszej jakości potwierdzających korzystne efekty różnych makrolidów podawanych przez wiele tygodni u chorych na przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, w tym także poddanych zabiegom endoskopowym [7, 69].

1. U chorych z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych bez polipów nosa (CRSsNP) zaleca się podawanie makrolidów doustnie długoterminowo przez okres ≥ 4 –12 tyg. [IIaC] [7, 70]. W podgrupie chorych z prawidłowym poziomem IgE w surowicy taka rekomendacja jest jeszcze silniejsza [IbA] [7].
2. U chorych z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych oraz polipami nosa (CRSwNP) zaleca się makrolidy doustnie długoterminowo (≥ 4 –12 tyg.) [IbA] [71].
3. U chorych z mieszaną postacią przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych nie zaleca się stosowania makrolidów doustnie długoterminowo (≥ 4 –12 tyg.) [IbC-] [72].
4. U chorych na przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych w postępowaniu przedoperacyjnym zaleca się makrolidy doustnie długoterminowo (≥ 4 –12 tyg.) [IIaB] [70].
5. U chorych na przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych w postępowaniu pooperacyjnym zaleca się makrolidy w niskich dawkach (erytromycyna) doustnie długoterminowo (≥ 4 –12 tyg.) [IbB] [73] lub klarytromycynę w dawce 200 mg/d. stosowaną przez 6 miesięcy (poprawa przebiegu klinicznego choroby u chorych po czynnościowo-endoskopowej chirurgii zatok przynosowych (FESS, *functional endoscopic sinus surgery*) [IIBb] [74].
6. Długoterminowa terapia niskimi dawkami klarytromycyny (250 mg/d.) kontroluje zapalenie eozynofilowe i zapobiega nawrotom polipów nosa po FESS [IbB] [75].
7. U chorych z wysokim ryzykiem nawrotów po FESS pomimo stosowania miejscowych glikokortykosteroidów (GKS) wskazane jest dodatkowo azytromycyny (3 × 250 mg/tydz.) [IIBb] [76].

Ostre zapalenie ucha środkowego

1. Makrolidy, jako leki I rzutu, są wskazane w leczeniu ostrego zapalenia ucha środkowego jedynie u chorych z alergią typu natychmiastowego na jakikolwiek antybiotyk beta-laktamowy lub z reakcją uczuleniową typu późnego na wszystkie beta-laktamy [IIbB] [18, 48].
2. Zaleca się makrolidy aktywne wobec *Haemophilus influenzae* — klarytromycynę lub azytromycynę [IIIC] [18].

Dawkowanie makrolidów: klarytromycyna w dawce 250–500 mg co 12 godz. przez 10 dni, azytromycyna 500 mg 1 ×/d. przez 3 dni lub 500 mg 1 ×/d. pierwszego dnia, a następnie 250 mg 1 ×/d. przez 4 dni.

5. Makrolidy w zakażeniach dolnych dróg oddechowych u dzieci

Zakażenia dolnych dróg oddechowych to określenie obejmujące: ostre zapalenie oskrzeli, przewlekające się zapalenie oskrzeli, zapalenie oskrzelików i zapalenia płuc.

Ostre zapalenie oskrzeli

Niepowikłane ostre zapalenie oskrzeli leczy się wyłącznie objawowo, bez antybiotyku [77].

1. Podanie z wyboru antybiotyku z grupy makrolidów jest uzasadnione w przypadku podejrzenia etiologii atypowej (*Mycoplasma pneumoniae* lub *Chlamydomphila pneumoniae*) albo krztuśca (*Bordetella pertussis*)[IVC] [78–80].
2. Dawkowanie: klarytromycyna w dawce 15 mg/kg/d. w 2 dawkach podzielonych przez 7–10 dni, a azytromycyna 10 mg/kg 1 ×/d. w pierwszym dniu leczenia, a następnie 5 mg/kg 1 ×/d. przez 4 dni [77].

Przewlekające się zapalenie oskrzeli

Wtórne zakażenia bakteryjne oskrzeli u dzieci przyjmują często postać tak zwanego przewlekającego się bakteryjnego zapalenia oskrzeli (przejawiającego się produktywnym kaszlem trwającym > 4 tyg. bez tendencji do ustępowania). Zwykle wywołują je *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* lub *Staphylococcus aureus*.

1. Antybiotykiem z wyboru w przewlekającym się zapaleniu oskrzeli jest amoksycylina z kwasem klawulanowym [IbA] [81].
2. Można zastosować także makrolid, na przykład: klarytromycynę [IVD][82] w typowych dawkach doustnie przez co najmniej 10–14 dni (do 6 tyg.) [77].

Ostre zapalenie oskrzelików

Rutynowe podawanie antybiotyków jest nieuzasadnione, a wskazania do ich zastosowania istnieją jedynie u chorych z zapaleniem oskrzelików o ciężkim przebiegu wymagającym intubacji, u chorych z niedoborami immunologicznymi lub powikłaniami o etiologii bakteryjnej (np.: zapalenie ucha środkowego, zapalenie płuc czy posocznica) [83–85].

1. Podstawą do podania leku z grupy makrolidów dziecku z zapaleniem oskrzelików może być wyłącznie rozpoznanie zakażenia mykoplazmatycznego lub chlamydiowego [IVD] [85, 86].
2. Klarytromycyna (w typowych dawkach) może skrócić czas hospitalizacji, potrzebę stosowania beta-mimetyków oraz obniżyć stężenie markerów stanu zapalnego [IIIC] [87].

Pozaszpitalne zapalenie płuc

Zapalenia płuc dzieli się w zależności od miejsca, w jakim doszło do zakażenia na pozaszpitalne (PZP) i szpitalne zapalenia płuc (SZP). Szpitalne zapalenia płuc definiuje się jako takie, które wystąpiło po 48 godzinach od przyjęcia do szpitala, u chorego niezaintubowanego w chwili przyjęcia. W leczeniu PZP u dzieci podstawowym kryterium doboru antybiotyku jest wiek chorego, przede wszystkim z racji najczęstszych czynników przyczynowych dominujących w poszczególnych grupach wiekowych [2]. Antybiotyki makrolidowe w określonych sytuacjach klinicznych mogą być elementem strategii dwulekowych.

1. U dzieci w wieku między 3. tyg. a 3. mż. jeżeli obraz kliniczny przemawia za podostrą postacią choroby (bez gorączki, lokalizacja śródmiąższowa, podejrzenie zakażenia *Chlamydia trachomatis*), lekiem I rzutu może być podawany dożylnie makrolid [IVD] [2].
2. U dzieci między 3. mż. a 5. rż. brakuje wskazań do rutynowej terapii makrolidami,

a antybiotykiem z wyboru jest amoksycylina [2]. W tej grupie mogą istnieć wskazania do terapii makrolidem w przypadku obrazu klinicznego sugerującego zakażenie drobnoustrojem atypowym, albo w przypadku potwierdzenia serologicznego takiego zakażenia, a makrolid podawany jest zwykle w połączeniu z antybiotykiem beta-laktamowym [IVD] [88, 89].

3. U dzieci między 5. a 15. rż., zależnie od podejrzewanej etiologii typowej lub nietypowej, zaleca się stosowanie antybiotyku beta-laktamowego o działaniu przeciwpneumokokowym (amoksycyliny, ampicyliny) [2] lub makrolidu (jeśli obraz kliniczny sugeruje etiologię atypową (*Mycoplasma pneumoniae* lub *Chlamydophila pneumoniae*) [2], zwłaszcza w obecności obustronnych, przywzrostkowych zmian radiologicznych lub świszczącego oddechu) [IIBc] [89].
4. Mykoplazmatyczne lub chlamydiowe zapalenie płuc w każdej grupie wiekowej u dzieci powinno być leczone makrolidem [IVD] [79, 80, 90–94]. Zalecany czas leczenia to 7–10 dni lub 7–14 dni, a przy zastosowaniu azytromycyny 5 dni [IVD] [2, 93].
5. U dzieci z zakażeniem dolnych dróg oddechowych w przypadku alergii natychmiastowej (typu I) na amoksycylinę należy zastosować klarytromycynę w monoterapii jako antybiotyk z wyboru (leczenie alternatywne) [IVD][2].
6. W cięższych postaciach zapalenia płuc (zwłaszcza u dzieci hospitalizowanych oraz u dzieci ze schorzeniami współistniejącymi) zalecane jest kojarzenie antybiotyku makrolidowego z beta-laktamowym [IVD] [88].
7. W przypadku braku wyraźnej poprawy po monoterapii antybiotykiem beta-laktamowym (zwłaszcza u dzieci między 5. a 15. rż.) i podejrzeniu etiologii atypowej lub wątpliwości odnośnie etiologii pozaszpitalnego zapalenia płuc, należy do stosowanego leczenia dodać makrolid (tzw. leczenie skorygowane) [IIIC] [2, 88].

6. Makrolidy w zakażeniach dolnych dróg oddechowych u dorosłych

Zakażenia dolnych dróg oddechowych u dorosłych mogą przebiegać pod postacią: ostrego zapalenia tchawicy i oskrzeli, przewlekającego się zapalenia oskrzeli oraz zapalenia płuc.

Ostre zapalenie tchawicy i oskrzeli

Nie zaleca się generalnie żadnych form antybiotykoterapii w ostrym zapaleniu oskrzeli u dorosłych [95, 96]. W zapaleniu tchawicy i oskrzeli antybiotykoterapia może być wskazana przy utrzymywaniu się objawów powyżej 7–10 dni [97]. U chorych z długotrwałym kaszlem (> 3 tyg.) do 20% zakażeń może być wywołane przez pałeczkę krztuśca (*Bordetella pertussis*) [98].

1. Podanie z wyboru antybiotyku z grupy makrolidów jest uzasadnione w przypadku podejrzenia etiologii atypowej (*Mycoplasma pneumoniae* lub *Chlamydophila pneumoniae*) albo krztuśca (*Bordetella pertussis*) [IVD] [18].

Dawkowanie: klarytromycyna w dawce 500 mg co 12 godz. lub 500 mg co 24 godz. przez 7–10 dni lub azytromycyna 500 mg 1 ×/d. przez 3 dni lub 500 mg 1 ×/d. pierwszego dnia, a następnie 250 mg 1 ×/d. przez kolejne 4 dni lub 2 g jednorazowo (w postaci mikrosfer) [18].

Zapalenia płuc

Zapalenia płuc u dorosłych dzielimy na PZP (o przebiegu łagodnym, umiarkowanym i ciężkim) i SZP. Rodzaj antybiotykoterapii zależy od przebiegu klinicznego PZP, a w przypadku SZP wybór antybiotyku jest podyktowany obecnością czynników ryzyka zakażenia określonymi patogenami oraz wiedzą o lokalnej oporności na antybiotyki i rozpowszechnieniu poszczególnych drobnoustrojów. Antybiotyki makrolidowe są częstym elementem strategii dwulekowych.

PZP o łagodnym przebiegu

1. W pierwszym rzucie terapii PZP u dorosłych należy uwzględnić w etiologii zakażenia *Streptococcus pneumoniae* i zastosować amoksycylinę w dawce 1 g 3 ×/d. [IIIA] [2].
2. U młodych dorosłych z łagodnym przebiegiem PZP bez współistniejących chorób możliwe jest zastosowanie w pierwszym rzucie także makrolidu [IIIB] [2].
3. W przypadku konieczności rozszerzenia terapii empirycznej zaleca się dodanie makrolidu lub zamianę antybiotyku na makrolid u pacjentów leczonych amoksycyliną w monoterapii [IaD] [98, 99].
4. W ostrych zakażeniach dolnych dróg oddechowych azytromycyna wydaje się mieć przewagę nad amoksycyliną z kwasem klawulanowym w terapii I rzutu [IaB] [100].

5. W reakcji nadwrażliwości typu I, gdy nie jest możliwe zastosowanie antybiotyków beta-laktamowych w leczeniu PZP u dorosłych należy zastosować makrolidy:
 - klarytromycynę w dawce 500 mg 2 ×/d. doustnie;
 - azytromycynę w dawce 500 mg 1 ×/d. dożylnie przez 2 dni, a następnie w dawce 500 mg 1 ×/d. doustnie przez 3–5 dni [2].

PZP o umiarkowanym przebiegu

1. Empiryczna terapia doustna makrolidem i amoksycyliną w typowych dawkach jest zalecana u chorych z zapaleniem płuc o umiarkowanym (średnio-ciężkim) przebiegu [IaB] [101].
2. W przypadku braku poprawy, gdy w leczeniu I rzutu była zastosowana amoksycylina i konieczne jest dalsze podawanie antybiotyku, zalecane jest zastosowanie cefalosporyny III generacji (ceftriaksonu lub cefotaksymu) z makrolidem [IIIA] [2]. Antybiotyki te nie stanowią jednak optymalnego wyboru dla gronkowca złocistego i nie są skuteczne wobec niefermentujących pałeczek Gram-ujemnych (np. *Pseudomonas aeruginosa*).
3. W przypadku konieczności zastosowania terapii dożylnej u chorych nietolerujących penicylin zaleca się lewofloksacynę w monoterapii lub połączenie cefalosporyny II lub III generacji z klarytromycyną [IIID] [102].
4. Czas leczenia niepowikłanego PZP o lekkim i umiarkowanie ciężkim przebiegu powinien wynosić około 7 dni lub 3 dni od ustabilizowania stanu klinicznego [IIA] [2].

PZP o ciężkim przebiegu

1. W przypadku ciężkiego PZP, wymagającego leczenia w OIOM zalecane jest zastosowanie ceftriaksonu lub cefotaksymu z makrolidem [IB] [2, 103].
2. Czas antybiotykoterapii PZP o ciężkim przebiegu wynosi od 7–10 dni, a w przypadkach uzasadnionych klinicznie oraz podejrzeniu etiologii zakażenia *Staphylococcus aureus* lub *Enterobacteriaceae* czas ten może wynosić od 14–21 dni [IIIC] [104].

3. W przypadku nietolerancji penicylin zamiast amoksycyliny z kwasem klawulanowym zaleca się połączenie cefalosporyny II lub III generacji z klarytromycyną [IIIC] [102].
4. W terapii wielolekowej preferuje się dołączenie makrolidu przed fluorochinolonem ze względu na jego właściwości immunomodulujące [IB] [105, 106]

Szpitalne zapalenie płuc

Leczenie należy rozpoczynać od podawania antybiotyków dożylnie. Modyfikacja terapii powinna opierać się na ocenie odpowiedzi klinicznej w 2 lub 3 dniu leczenia oraz wyników posiewów. Leczenie skojarzone powinno trwać do 7 dni, przedłużenie terapii może sprzyjać kolonizacji dróg oddechowych bakteriami opornymi na antybiotyki i nawrotom zapalenia płuc. W przypadku trafnej antybiotykoterapii należy dążyć do skrócenia czasu leczenia z 14–21 dni, do nawet 7 dni pod warunkiem dobrej odpowiedzi klinicznej (nie dotyczy SZP o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*) [107].

1. Azytromycyna nie powinna być standardową terapią empiryczną SZP ze względu na właściwości kardi toksyczne szczególnie w grupach ryzyka [IIID] [108].

Zapalenie płuc o znanej lub nieswoistej etiologii

1. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc o etiologii *Mycoplasma pneumoniae* lekiem z wyboru jest klarytromycyna stosowana w dawce 500 mg co 12 godzin doustnie lub dożylnie [IIIA] [109].
2. W przypadku zakażenia *Legionella pneumophila* makrolid jest alternatywnym lekiem II rzutu w stosunku do fluorochinolonu [IIbB] [110–112]. Natomiast spośród makrolidów azytromycyna wydaje się mieć podobną skuteczność do fluorochinolonu [IIaB] [113] [IIbB] [114].
3. Legionelloza o ciężkim przebiegu wymaga zastosowania połączenia fluorochinolonu z makrolidem, a czas terapii może wynosić od 7 do 21 dni w zależności od ciężkości przebiegu choroby [IVD] [115].
4. Makrolidy mogą być terapią I rzutu u pacjentów z kryptogennym organizującym się zapaleniem płuc [IVD] [116, 117].

7. Makrolidy w POChP

Zaostrzenia infekcyjne POChP

Antybiotykoterapia powinna być zastosowana w zaostrzeniu infekcyjnym POChP, jeśli spełnione są następujące warunki [118–120]:

- chory prezentuje wszystkie trzy objawy: nasiloną duszność, zwiększona objętość płwociny, pojawi się lub nasila ropny charakter płwociny (typ I Anthonissena),
- obecne 2 z powyższych objawów, ale główną cechą jest ropny charakter płwociny (typ II Anthonissena),
- zaostrzenie POChP mogące wymagać inwazyjnego lub nieinwazyjnego wspomagania wentylacji.

Rodzaj antybiotykoterapii empirycznej zaostrzenia infekcyjnego POChP zależy od ciężkości zaostrzenia i ryzyka zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* [119, 121, 122].

- Makrolidy lub lewofloksacyna lub moksyflokscyna są terapią alternatywną wobec amoksycyliny z kwasem klawulanowym w zaostrzeniu łagodnym oraz umiarkowanym-ciężkim u chorych bez ryzyka zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* [IIB] [121, 123].
- W przypadku nadwrażliwości typu III na amoksycylinę z kwasem klawulanowym należy zastosować cefuroksym, a w nadwrażliwości typu I — makrolid działający na *Haemophilus influenzae* (klarytromycynę lub azytromycynę) lub fluorochinolon działający na *Streptococcus pneumoniae* (lewofloksacyna lub moksyflokscyna) (IIIA) [2].
- Makrolid może być terapią I rzutu przy podejrzeniu zakażenia drobnoustrojem atypowym [IVD] [124–126].

Prewencja zaostrzeń POChP

- Wykazano korzystny wpływ długotrwałego (6–12 miesięcy) stosowania makrolidów (azytromycyny, klarytromycyny i erytromycyny) w profilaktyce zaostrzeń POChP, wskazując jednak na ryzyko stymulowania przy takiej terapii oporności bakteryjnej [IaA] [127–130].
- U chorych z umiarkowanym i ciężkim POChP z jednym lub więcej umiarkowanym lub ciężkim zaostrzeniem POChP w ostatnim roku pomimo optymalnego codziennego leczenia inhalacyjnego można zastosować

długotrwałą terapię makrolidem w celu prewencji zaostrzeń POChP [IbA] [128].

- Chorzy na POChP z chorobą serca w wywiadzie, szczególnie z zespołem wydłużonego Q-T lub arytmii komorowych nie powinni być leczeni przewlekle azytromycyną [IVD-] [131, 132].
- Taka terapia nie wpływa na zmianę liczby hospitalizacji i ryzyka zgonu. Długotrwałe stosowanie antybiotykoterapii w POChP powoduje zwiększenie lekooporności na makrolidy [IVD] [133, 134].

8. Makrolidy w astmie

Od wielu lat trwają badania nad możliwością wykorzystania wielu pozaantybiotykowych właściwości makrolidów w terapii przewlekłej astmy, prewencji zaostrzeń oraz w zaostrzeniach tej choroby. Jednakże, jak dotąd żaden antybiotyk makrolidowy nie znalazł się w światowych lub najważniejszych krajowych wytycznych dotyczących terapii astmy [135–137].

- Makrolidy (troleadomycyna, roksytromycyna, azytromycyna) podawane przez wiele tygodni (6–52 tygodni) jako lek dodany do GKS *per os* w astmie sterydozależnej u dzieci poprawiają FEV₁, zmniejszają zapotrzebowanie na dzienną dawkę GKS potrzebną do utrzymania kontroli choroby [IbC] [138].
- Makrolidy (troleadomycyna, roksytromycyna, klarytromycyna, azytromycyna) stosowane przez 6–22 tygodni jako leki dodane do dotychczasowej terapii u dzieci i dorosłych z astmą przewlekłą zmniejszają objawy kliniczne choroby, poprawiają wskaźniki spirometryczne i jakość życia zależną od choroby oraz zmniejszają nadreaktywność oskrzeli [IaC] [139, 140].
- Makrolidy (roksytromycyna) przynoszą korzystny efekt kliniczny i spirometryczny w astmie przewlekłej u chorych z zakażeniem drobnoustrojem atypowym, głównie w astmie neutrofilowej [IbC] [141, 142].
- Makrolidy (azytromycyna) mogą być użyte w prewencji zaostrzeń u chorych na astmę ciężką nieeozynofilową u dorosłych (jako lek dodany do GKS_w + LABA) [IbC] [143].
- Brak jednoznacznych, silnych dowodów co do stosowania makrolidów w zaostrzeniach astmy u dzieci i dorosłych [144–146]. Kła-

rytromycyna może przynieść korzystny efekt kliniczny u dzieci z astmą epizodyczną/łagodną w terapii zaostrzeń (3 tygodnie terapii w typowych dawkach) [IIbC] [144]. Telitromycyna podawana przez 10 dni w typowych dawkach wpływa korzystnie na przebieg zaostrzenia astmy u dorosłych [IbC] [147].

6. Makrolidy mogą być alternatywą dla innych antybiotyków u dzieci i dorosłych z zaostrzeniem astmy wywołanym drobnoustrojem atypowym [IVD] [148].

9. Makrolidy w mukowiscydozie

W zaostrzeniach choroby oskrzelowo-płucnej podaje się 2–3 antybiotyki przez ok. 14 dni. U chorych niezakażonych *Pseudomonas aeruginosa* do czasu uzyskania wyników posiewu stosuje się leczenie empiryczne, obejmujące swoim spektrum *H. influenzae* i *S. aureus* (penicyliny półsyntetyczne lub cefalosporyny niewrażliwe na beta-laktamazę albo klarytromycynę) [149, 150]. W leczeniu przewlekłej choroby oskrzelowo-płucnej w mukowiscydozie wykorzystywane są głównie pozaantybiotkowe, immunomodulacyjne własności niektórych makrolidów [149–152]. Długotrwałe stosowanie azytromycyny zmniejszało częstość zaostrzeń oraz zużycie antybiotyków, a u chorych w wieku > 6 lat przewlekle zakażonych *Pseudomonas aeruginosa* dodatkowo wpływało na poprawę drożności oskrzeli [150–153].

1. W ostrych zakażeniach dróg oddechowych u chorych na mukowiscydozę można rozważać zastosowanie antybiotyku z grupy makrolidów tylko przy podejrzeniu zakażenia o etiologii *H. influenzae* lub *S. aureus* albo przy wysokim prawdopodobieństwie etiologii atypowej lub krztuśca — do czasu uzyskania wyników posiewu płwociny lub wyników badań serologicznych [IVD] [149].
2. Zaleca się długotrwałe (wielomiesięczne, wieloletnie) podawanie azytromycyny w małych dawkach (tzw. przeciwzapalnych) u wszystkich chorych z przewlekłą chorobą oskrzelowo-płucną (niezależnie od czynnika infekcyjnego i wieku) [IIIC dla objawów klinicznych oraz IaA dla spirometrii] [150–153]. Dawkowanie azytromycyny: 3 razy w tygodniu (lub co drugi dzień) po 250 mg/d. (chorzy o masie 25–40 kg) lub 500 mg/d. (masa > 40 kg) [149].

Długotrwałe stosowanie azytromycyny zmniejszało częstość zaostrzeń oraz zużycie antybiotyków, a u chorych w wieku > 6 lat przewlekle zakażonych *Pseudomonas aeruginosa* dodatkowo wpływało na poprawę drożności oskrzeli [150–153].

10. Makrolidy w rozstrzeniach oskrzeli o etiologii niezwiązanej z mukowiscydozą, w tym w przebiegu pierwotnej dyskinezy rzęsek

U chorych z rozstrzeniami oskrzeli o etiologii niezwiązanej z mukowiscydozą antybiotyki są stosowane w leczeniu zaostrzeń, w eradykacji pierwszego zakażenia przez potencjalnie groźne patogeny oraz w leczeniu długotrwałym [154–156]. Dobre doświadczenia z długotrwałym stosowaniem azytromycyny w mukowiscydozie sprawiły, że ten rodzaj terapii próbuje się stosować także u chorych z rozstrzeniami oskrzeli o innej etiologii [154–156], w tym w pierwotnej dyskinezie rzęsek [157].

1. Makrolidy (azytromycyna, erytromycyna, roksytromycyna, klarytromycyna) podawane w dawce przeciwzapalnej przez okres 2–6 miesięcy chorym z rozstrzeniami oskrzeli niezwiązanymi z mukowiscydozą zmniejszają częstość zaostrzeń, objętość płwociny, spowalniają spadek FEV₁ oraz poprawiają jakość życia [IaA] [158].
2. Najwięcej danych dotyczy azytromycyny podawanej przez 3 lub 6 miesięcy w małej dawce (przeciwzapalnej) i stosowanej 3 razy w tygodniu u chorych z rozstrzeniami oskrzeli i zaostrzeniami występującymi co najmniej 3 razy w ciągu roku lub objawami utrzymującymi się przewlekle (powyżej 6 miesięcy). Leczenie azytromycyną, zwłaszcza chorych zakażonych pałeczką ropy błękitnej zmniejsza częstość zaostrzeń, objętość płwociny, spowalnia spadek FEV₁ oraz poprawia jakość życia [IaA] [159–164].
3. Zmniejszenie częstości zaostrzeń oraz niewielką redukcję objętości płwociny i tempa spadku FEV₁ obserwowano także u stosujących przewlekle erytromycynę [IbA] [159, 164].

11. Makrolidy w krztuścu

Antybiotyki makrolidowe odgrywają najważniejszą rolę w profilaktyce i terapii krztuśca [164–166]. U chorych z alergią na makrolidy lub

ich nietolerancją terapią alternatywną może być trimetoprim/sulfametoksazol [167].

1. Profilaktyczne podawanie makrolidu należy rozważyć u osób ekspozowanych na krztusiec (szczególnie u chorych z wysokim ryzykiem powikłań) oraz podczas epidemii [IbB] [164, 166].
2. Azytromycyna jest preferowanym antybiotykiem w terapii i profilaktyce krztusca u dzieci i dorosłych [IbA] [164, 165, 168, 169]. Dawkowanie u dzieci: 10 mg/kg/d. przez 3 dni lub 10 mg/kg/d. pierwszego dnia, a potem 5 mg/kg/d. w 2–5 dniu. Dawkowanie u dorosłych: 500 mg/d. przez 3 dni lub 500 mg pierwszego dnia, potem 250 mg/d. od 2. do 5. dnia.
3. U dzieci w wieku od 6 miesięcy do 16 lat chorych na krztusiec alternatywą dla azytromycyny jest klarytromycyna [IbB] [170]. Dawkowanie klarytromycyny u dzieci: 7,5 mg/kg 2 ×/d. przez 7 dni. Dawkowanie klarytromycyny u dorosłych: 500 mg 2 ×/d. przez 7 dni.

12. Makrolidy w zakażeniach dróg oddechowych wywołanych przez mykobakterie niegruźlicze u dorosłych

Mykobakteriozy to choroby wywołane przez prątki atypowe lub niegruźlicze (NTM, *non-tuberculous mycobacteria*). Do najczęściej izolowanych NTM należy *Mycobacterium avium complex* (MAC, *Mycobacterium avium* i *Mycobacterium intracellulare*) oraz *Mycobacterium abscessus*. Mykobakteriozy najczęściej występują u osób zakażonych HIV, chorych w immunosupresji, osób z wywiadem przebytej gruźlicy, chorych na pylicę płuc, mukowiscydozę, POChP, alkoholików [171–173]. Zalecenia leczenia mykobakterioz opracowano na podstawie obserwacji małych grup pacjentów i na opiniach ekspertów. Antybiotyki makrolidowe są ważnym elementem strategii wielolekowych, a terapia trwa wiele miesięcy lub lat [174].

1. W zakażeniu wywołanym przez MAC podstawowym lekiem jest klarytromycyna lub azytromycyna, którą kojarzy się z etambutolem (EMB) oraz z ryfampicyną (RMP) lub ryfabutyną [IVD] [175, 176]. W przypadku klarytromycyny należy oznaczyć lekowrażliwość prątków [IIIC] [177].

2. W mykobakteriozie wywołanej przez *Mycobacterium kansasii* stosuje się izoniazyd (INH), RMP i EMB albo RMP, EMB i makrolid (klarytromycyna, azytromycyna) [IVD] [175]. W przypadku oporności na RMP zaleca się stosowanie leków o wrażliwości potwierdzonej *in vitro* w schemacie 3-lekowym zawierającym: klarytromycynę lub azytromycynę, moksyflokscynę, EMB, sulfametoksazol lub streptomycynę (SM) [IVD] [178].
3. W przypadku zakażenia *Mycobacterium abscessus* stosuje się 3 lub 4 z następujących leków: amikacyna, imipenem, cefoksytyna, tygecyklina, linezolid, makrolid [IV] [172, 176].
4. Terapia zakażenia *Mycobacterium abscessus* podgatunku *boletti* obejmuje podawanie makrolidu w kombinacji z dwoma z następujących leków: amikacyna, cefoksytyna, imipenem, linezolid [IVD] [172, 176].
5. Mykobakteriozy wywołane przez *Mycobacterium xenopi* i *Mycobacterium malmoense* leczy się jak mykobakteriozę MAC [IVD] [179, 180].
6. Mykobakteriozę wywołaną przez *Mycobacterium fortuitum* leczy się zgodnie z lekowrażliwością: azytromycyną lub klarytromycyną plus EMB lub RMP z ewentualnym dodaniem jednego lub więcej z wymienionych leków: doksycyklina, amikacyna, imipenem, fluorochinolon, sulfonamid, cefoksytyl [IVD] [174, 175].
7. W leczeniu zakażenia MAC u osób zakażonych HIV stosuje się co najmniej 2 leki — klarytromycynę lub azytromycynę oraz EMB, jako trzeci jest dodawana ryfabutyna [IVD] [180].

Dawkowanie klarytromycyny w zakażenia wywołanych przez NTM u dorosłych wynosi początkowo 1 g/d. w 2 dawkach podzielonych. Jeśli po 3–4 tygodniach stosowania nie obserwuje się poprawy klinicznej lub mikrobiologicznej, dawkę można zwiększyć do 2 g/d. w 2 dawkach podzielonych. W zapobieganiu zakażeniom MAC u dorosłych zaleca się klarytromycynę w dawce 1 g/d. w 2 dawkach podzielonych. Azytromycynę w zakażeniach MAC u dorosłych stosuje się w dawce 250 mg/d.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

- Panasiek L, Lukas W, Paprzycki P i wsp. Antibiotics in the treatment of upper respiratory tract infections in Poland. Is there any improvement? *J Clin Pharm Ther* 2010; 35: 665–669. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01136.x.
- Hryniewicz W, Ozorowski T, Radzikowski A i wsp. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2009. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków 2010. <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/RekomendacjeA42009.pdf>; 20.11.2014.
- Ellrodt G, Cook D, Lee J i wsp. Evidence-based disease management. *JAMA* 1997; 278: 1687–1692.
- Guyatt G, Sinclair J, Cook DJ i wsp. User's guides to the medical literature. *JAMA* 1996; 281: 1836–1843.
- Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. *West J Med* 1999; 170: 348–351.
- Grade Working Group: Grading quality of evidence and strength of recommendation. *BMJ* 2004; 328: 1–8.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J i wsp. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50: 1–12. doi: 10.4193/Rhino50E2.
- Dzierżanowska D. Antybiotykoterapia praktyczna. Alfa-Medica Press, Bielsko-Biała 2000; 108–113.
- Dorca J, Padrones S, Manresa F. Macrolides and lower respiratory tract infections. *Eur Respir Mon* 2004; 28: 78–93.
- Carbon C. Pharmacodynamics of macrolides, azalides, and streptogramins: effects on extracellular pathogens. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 28–32.
- 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.
- Bhal N, Nathaha MC. The new macrolide antibiotics: azithromycin, clarithromycin, dirithromycin, and roxithromycin. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 46–55.
- 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. doi: 10.1517/13543784.17.3.387.
- Sugimoto T, Tanikawa T, Suzuki K i wsp. Synthesis and structure-activity relationship of a novel class of 15-membered macrolide antibiotics known as '11a-azalides'. *Bioorg Med Chem* 2012; 20: 5787–5801. doi: 10.1016/j.bmc.2012.08.007.
- Sugimoto T, Shimazaki Y, Manaka A i wsp. Synthesis and antibacterial activity of 6-O-(heteroaryl-isoxazolyl)propynyl 2-fluoro ketolides. *Bioorg Med Chem Lett* 2012; 22: 5739–5743. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.06.092.
- 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.
- Hryniewicz W, Meszaros J. (red.). Antybiotyki w profilaktyce i leczeniu zakażeń. PZWL, Warszawa 2002; 249–260.
- Dzierżanowska D, Dzierżanowska-Fangrat K. Przewodnik antybiotykoterapii 2006.
- Emeryk A. Przeciwwzapalne 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.
- Desaki M, Takizawa H, Ohtoshi T i wsp. Erythromycin suppresses nuclear factor-kappaB and activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 267: 124–128.
- Cigana C, Assael BM, Melotti P. Azithromycin selectively reduces tumor necrosis factor alpha levels in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 975–9781.
- Reato G, Cuffini AM, Tullio V i wsp. Immunomodulating effect of antimicrobial agents on cytokine production by human polymorphonuclear neutrophils. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23: 150–154.
- Kadota J, Mizunoe S, Kishi K i wsp. Antibiotic-induced apoptosis in human activated peripheral lymphocytes. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 216–220.
- Tsai WC, Standiford TJ. Immunomodulatory effects of macrolides in the lung: lessons from in-vitro and in-vivo models. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 3081–3093.
- Shimizu T, Shimizu S, Hattori R i wsp. In vivo and in vitro effects of macrolide antibiotics on mucus secretion in airway epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 581–587.
- Wong EHC, Porter JD, Edwards MR i wsp. The role of macrolides in asthma: current evidence and future directions. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 657–670. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70107-9.
- Spagnolo P, Fabbri LM, Bush A. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2013; 42: 239–251. doi: 10.1183/09031936.00136712.
- Luisi F, Gandolfi TD, Daut AD i wsp. Anti-inflammatory effects of macrolides in childhood lung diseases. *J Bras Pneumol* 2012; 38: 786–796.
- Nitsch-Osuch A, Wardyn KA, Osuch A. Makrolidy — zasady racjonalnego stosowania w praktyce lekarza rodzinnego. *Terapia* 2000; 12: 40–46.
- Bulanda M, Heczko PB. Makrolidy — właściwości i zastosowania lecznicze. *Przew Lek* 2000; 3: 50–58.
- Pharmindex — kompendium leków 2004. MediMedia International Sp. z o.o. Warszawa, 2003. Alfa-medica Press, Bielsko Biała, 2006.
- Klacid — 20 lat doświadczeń klinicznych. KLACID Monografia_PL_CS5_X.indd 3. 2013.
- leki.urpl.gov.pl/files/ErythromycinTZF200.pdf; 17.04.2015.
- leki.urpl.gov.pl/files/Sumamed_250_CAF.pdf; 17.04.2015.
- leki.urpl.gov.pl/files/Rulid_150.pdf; 17.04.2015.
- leki.urpl.gov.pl/files/Klacid_gran_250mg5ml.pdf; 17.04.2015.
- leki.urpl.gov.pl/files/Rovamycine_tablpowl_dowiedawki.pdf; 17.04.2015.
- Van Brusselen D, Vlieghe E, Schelstraete P i wsp. Streptococcal pharyngitis in children: to treat or not to treat? *Eur J Pediatr* 2014; 173: 1275–1283. doi: 10.1007/s00431-014-2395-2.
- Van Driel ML, De Sutter AI, Keber N i wsp. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD004406.
- Bisno A, Gerber M, Gwaltney J i wsp. IDSA Practice guidelines for the diagnosis and management of group A Streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 113–125.
- Esposito S, Blasi F, Bosis S i wsp. Aetiology of acute pharyngitis: the role of atypical bacteria. *J Med Microbiol* 2004; 53 (Pt 7): 645–651.
- Logan LK, McAuley JB, Shulman ST. Macrolide treatment failure in streptococcal pharyngitis resulting in acute rheumatic fever. *Pediatrics* 2012; 129: e798. doi: 10.1542/peds.2011-1198.
- Zeng L, Zhang L, Hu Z i wsp. Systematic review of evidence-based guidelines on medication therapy for upper respiratory tract infection in children with AGREE instrument. *PLoS ONE* 2014; 9: e87711. doi:10.1371/journal.pone.0087711.
- Freeman A, Schulman S. Macrolide resistance in group A streptococcus. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 1158–1160.
- Tähtinen PA, Laine MK, Huovinen P i wsp. A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media. *NEJM* 2011; 364: 116–126. doi: 10.1056/NEJMoa1007174.
- Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE i wsp. Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age. *NEJM* 2011; 364: 105–110. doi: 10.1056/NEJMoa0912254.
- Venekamp RP, Sanders S, Glasziou PP i wsp. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 1: CD000219. doi: 10.1002/14651858.CD000219.pub3.
- Courter JD, Baker WL, Nowak KS at al. Increased clinical failures when treating acute otitis media with macrolides: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 471–478. doi: 10.1345/aph.1M344.
- Aspin M, Hoberman A, McCarthy J i wsp. Comparative study of the safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of acute otitis media in children. *J Pediatr* 1994; 125: 136–151.

50. McLinn S. A multicenter, double blind comparison of azithromycin and amoxicillin/clavulanate for the treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15 (Suppl. 9): S20–S23.
51. Arguedas A, Soley C, Kamicker BJ i wsp. Single dose extended-release azithromycin versus a 10-day regimen of amoxicillin/clavulanate for the treatment of children with acute otitis media. *Int J Infect Dis* 2011; 15: e240–e248. doi: 10.1016/j.ijid.2010.12.003.
52. leki.urpl.gov.pl/files/Rulid_150.pdf; 17.04.2015.
53. leki.urpl.gov.pl/files/Rovamycine_tablpowl_dwiedawki.pdf; 17.04.2015.
54. leki.urpl.gov.pl/files/Rovamycine_tablpowl_dwiedawki.pdf; 17.04.2015.
55. Liu P, Fang AF, LaBadie RR i wsp. Comparison of azithromycin pharmacokinetics following single oral doses of extended-release and immediate-release formulations in children with acute otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 5022–5026. doi: 10.1128/AAC.00692-11.
56. Falagas ME, Giannopoulos KP, Vardakas KZ i wsp. Comparison of antibiotics with placebo for treatment of acute sinusitis: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 543–552. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70202-0.
57. Cronin MJ, Khan S, Saeed S. The role of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis in children: a systematic review. *Arch Dis Child* 2013; 98: 299–303. doi: 10.1136/archdischild-2012-302983.
58. Wald ER, Applegate KE, Bordley C i wsp. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics* 2013; 132: e262–e280.
59. Wald ER, Nash D, Eickhoff J. Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children. *Pediatrics* 2009; 124: 9–15. doi: 10.1542/peds.2008-2902.
60. Chow AW, Benninger MS, Brook I i wsp. and Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis* 2012; 54: e72–e112. doi: 10.1093/cid/cir1043.
61. Nacon CC, Baroody FM. Acute Rhinosinusitis in Children. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14: 443. doi: 10.1007/s11882-014-0443-7.
62. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB i wsp. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009; 119: 1541–1551. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.191959.
63. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW i wsp. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1279–1282. doi: 10.1093/cid/cis847.
64. Jurkiewicz D. Upper respiratory tract infection in adults caused by atypical bacteria. *Pol Merkur Lek* 2008; 25: 423–425.
65. Ahovuo-Saloranta A, Rautakorpi UM, Borisenko OV i wsp. Antibiotics for acute maxillary sinusitis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; 2: CD000243. doi: 10.1002/14651858.CD000243.pub3.
66. Garbutt JM, Banister C, Spitznagel E, Piccirillo JF. Amoxicillin for acute rhinosinusitis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 685–692. doi: 10.1001/jama.2012.138.
67. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *JAMA* 2005; 293: 1289–1295.
68. Russell PT, Bekeny JR. Oral antibiotics and the management of chronic sinusitis: what do we know? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 22: 22–26. doi: 10.1097/MOO.000000000000022.
69. Coughlan CA, Bhandarkar N. The role of antibiotics in endoscopic sinus surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 23: 47–52. doi: 10.1097/MOO.0000000000000122.
70. Cervin A, Wallwork B. Efficacy and safety of long-term antibiotics (macrolides) for the treatment of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14: 416; 1–7. doi: 10.1007/s11882-013-0416-2.
71. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A i wsp. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006; 116: 189–193.
72. Videler WJ, Badia L, Harvey RJ i wsp. Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Allergy* 2011; 66: 1457–1468. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02693.x.
73. Haxel BR, Clemens M, Karaiskaki N i wsp. Controlled trial for long-term low-dose erythromycin after sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2015; 125: 1048–1055. doi: 10.1002/lary.25052.
74. Nakamura Y, Suzuki M, Yokota M i wsp. Optimal duration of macrolide treatment for chronic sinusitis after endoscopic sinus surgery. *Auris Nasus Larynx* 2013; 40: 366–372. doi: 10.1016/j.anl.2012.09.009.
75. Varvyanskaya A, Lopatin A. Efficacy of long-term low-dose macrolide therapy in preventing early recurrence of nasal polyps after endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014; 4: 533–541. doi: 10.1002/alr.21318.
76. Maniakas A, Desrosiers M. Azithromycin add-on therapy in high-risk postendoscopic sinus surgery patients failing corticosteroid irrigations: A clinical practice audit. *Am J Rhinol Allergy* 2014; 28: 151–155. doi: 10.2500/ajra.2013.27.4017.
77. Chang AB. Bronchitis. W: Willmott RW. (red.) Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children. Eighth Edition. Elsevier, Filadelfia 2012; 437–442.
78. Gardiner SJ, Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD004875.
79. Seltz BL, Colvin M, Barton LL. Atypical pneumonias in children. W: Willmott RW. (red.) Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children. Eighth Edition. Elsevier, Filadelfia 2012; 493–505.
80. Everard ML, Craven V, Fenton P. Community-acquired pneumonia. W: Eber E, Midulla F. (red.). Paediatric Respiratory Medicine. ERS handbook. ERS 2013; 233–241.
81. Marchant J, Masters IB, Champion A i wsp. Randomised controlled trial of amoxicillin clavulanate in children with chronic wet cough. *Thorax* 2012; 67: 689–693. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201506.
82. Paul SP, Abdelrhim H, Heaton PA. Managing children with protracted bacterial bronchitis. *Prescriber* 2013; 24: 26–29.
83. Farley R, Spurling GK, Eriksson L, Del Mar CB. Antibiotics for bronchiolitis in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD005189. doi: 10.1002/14651858.CD005189.pub4.
84. Ali S, Plint AC, Klassen TP. Bronchiolitis. W: Willmott RW. (red.) Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children. Eighth Edition. Elsevier, Filadelfia 2012; 443–452.
85. Midulla F, Nicolai, Moretti A. Acute viral bronchiolitis. W: Eber E, Midulla F. (red.). Paediatric Respiratory Medicine. ERS handbook. ERS 2013; 305–309.
86. Friedman JN, Rieder MJ, Walton JM. Bronchiolitis: recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. *Paediatr Child Health* 2014; 19: 485–491.
87. Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2007; 29: 91–97.
88. Harris M, Clark J, Coote N i wsp. British Thoracic guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66: ii1–ii23. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200598.
89. Mazurek H. Zapalenia płuc. W: Mazurek H. (red.) Zakażenia układu oddechowego u dzieci. Medical Tribune Polska, Warszawa 2014; 131–219.

90. Lu Y-J, Chen T-H, Lin L-H i wsp. Macrolide use shortens fever duration in *Mycoplasma pneumoniae* infection in children: a 2-year experience. *J Microbiol Immunol* 2008; 41: 307–310.
91. Shames JM, George RB, Holliday WB i wsp. Comparison of antibiotics in the treatment of mycoplasmal pneumonia. *Arch Intern Med* 1970; 125: 680–684.
92. Principi N, Esposito S, Blasi F i wsp. Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1281–1289.
93. Bradley JS, Byington CL, Shah SS i wsp. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 617–630. doi: 10.1093/cid/cir625.
94. Lee P-I, Wu M-H, Huang L-M i wsp. An open, randomized, comparative study of clarithromycin and erythromycin in the treatment of children with community acquired pneumonia. *J Microbiol Immunol* 2008; 41: 54–61.
95. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, (3): Art. No.: CD000245. doi: 10.1002/14651858.CD000245.pub3.
96. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC i wsp. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (1 Suppl.): 1S–23S.
97. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE i wsp. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults: background. *Clinical Practice Guideline, Part 2. Ann Intern Med* 2001; 134: 490–494.
98. Marras TK, Chan CK. Use of guidelines in treating community-acquired pneumonia. *Chest* 1998; 113: 1689–1694.
99. Fine MJ, Smith MA, Carson CA et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275: 134–141.
100. Laopaiboon M, Panpanich R, Swa Mya K. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3: CD001954. doi: 10.1002/14651858.CD001954.pub4.
101. Gattarello S, Lagunes L, Vidaur L i wsp. Improvement of antibiotic therapy and ICU survival in severe non-pneumococcal community-acquired pneumonia: a matched case-control study. *Crit Care*. 2015 Sep 10; 19: 335. doi: 10.1186/s13054-015-1051-1.
102. Gleason PP, Meehan TP, Fine JM et al. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2562–2572.
103. Sligl WI, Asadi L, Eurich DT i wsp. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2014; 42: 420–432. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a66b9b.
104. Barlow G, Nathwani D, Williams F et al. Reducing door-to-antibiotic time in community-acquired pneumonia: controlled before-and-after evaluation and cost-effectiveness analysis. *Thorax* 2007; 62: 67–74.
105. Lisboa T, Salluh JI, Friedman G. Macrolides and respiratory infection in critically ill patients: what is the next step? *Minerva Anestesiol* 2015 Sep 16. [Epub ahead of print].
106. Asadi L, Sligl WI, Eurich DT et al. Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 371–380. doi: 10.1093/cid/cis414.
107. Barbier F, Andremont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 216–228. doi: 10.1097/MCP.0b013e32835f27be.
108. Thompson AM, Thomas SE, Schafers SJ i wsp. The role of azithromycin in healthcare-associated pneumonia treatment. *J Clin Pharm Ther* 2015 Aug 20. doi: 10.1111/jcpt.12319.
109. Woodhead M, Blasi F, Ewig S i wsp. Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections-summary. *Clin Microbiol Infect* 2011; (Suppl 6): 1–24. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03602.x.
110. Sabria M, Pedro-Botet ML, Gomez J i wsp. Fluoroquinolones vs macrolides in the treatment of Legionnaires disease. *Chest* 2005; 128: 1401–1405.
111. Blázquez RM, Espinosa FJ, Martínez-Toldos CM et al. Sensitivity of urinary antigen test in relation to clinical severity in a large outbreak of *Legionella pneumoniae* in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 488–491.
112. Mykietiak A1, Carratalà J, Fernández-Sabé N et al. Clinical outcomes for hospitalized patients with *Legionella pneumoniae* in the antigenuria era: the influence of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 794–799.
113. Nagel JL, Rarus RE, Crowley AW, Fluoroquinolones for the treatment of legionella pneumonia. *P T*. 2014; 39: 203–205.
114. Gershengorn HB, Keene A, Dzierba AL, Wunsch H. The association of antibiotic treatment regimen and hospital mortality in patients hospitalized with *Legionella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2015; 60: e66–79. doi: 10.1093/cid/civ157.
115. Pedro-Botet ML, Yu VL. Treatment strategies for *Legionella pneumoniae*. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 1109–1121. doi: 10.1517/14656560902900820.
116. Ding QL, Lv D, Wang BJ i wsp. Macrolide therapy in cryptogenic organizing pneumonia: A case report and literature review. *Exp Ther Med*. 2015; 9: 829–834.
117. Radzikowska E, Wiatr E, Gawryluk D et al. Organizing pneumonia-clarithromycin treatment. *Pneumonol Alergol Pol* 2008; 76: 334–339.
118. Brusse-Keizer MG, Grotenhuis AJ, Kerstjens HA. Relation of sputum colour to bacterial load in acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2009; 103: 601–606. doi: 10.1016/j.rmed.2008.10.012.
119. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD 2014. www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html; 12.04.2015.
120. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW i wsp. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196–204.
121. Adamantia L, Torres A. Pharmacotherapy for lower respiratory tract infections. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 2307–2318. doi: 10.1517/14656566.2014.959927.
122. Miravittles M and Anzueto A. Antibiotics for acute and chronic respiratory infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 1052–1057. doi: 10.1164/rccm.201302-0289PP.
123. Chodos S, Schreurs A, Siami G i wsp. Efficacy of oral ciprofloxacin vs. clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 730–738.
124. Papaetis GS, Anastasakou E, Tselou T i wsp. Serological evidence of *Mycoplasma pneumoniae* infection in patients with acute exacerbation of COPD: analysis of 100 hospitalizations. *Adv Med Sci* 2010; 55: 235–241. doi: 10.2478/v10039-010-0031-6.
125. Reissig A, Mempel C, Schumacher U i wsp. Microbiological diagnosis and antibiotic therapy in patients with community-acquired pneumonia and acute COPD exacerbation in daily clinical practice: comparison to current guidelines. *Lung* 2013; 191: 239–246. doi: 10.1007/s00408-013-9460-x.
126. Targowski T, Jahnz-Różyk K. The role of macrolides in treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Merkuri Lek* 2010; 28: 311–314.
127. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11: CD009764. doi: 10.1002/14651858.CD009764.pub2.
128. Prevention of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest* 2015; 147: 894–942. doi: 10.1378/chest.14-1676.
129. Donath E, Chaudhry A, Hernandez-Aya LF, Lit L. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the

- prevention of disease exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2013; 107: 1385–1382. doi: 10.1016/j.rmed.2013.05.004.
130. Ni W, Shao X, Cai X i wsp. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0121257. doi: 10.1371/journal.pone.0121257.
 131. Schembri S, Williamson PA, Short PM. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. *BMJ* 2013; 346: f1235. doi: 10.1136/bmj.f1235.
 132. Aaron SD. Management and prevention of exacerbations of COPD. *BMJ* 2014; 349: g5235. doi: 10.1136/bmj.g5237.
 133. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1139–1147. doi: 10.1164/rccm.200801-145OC.
 134. Albert RK, Connett J, Bailey WC i wsp. COPD Clinical Research Network. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 689–698. doi: 10.1056/NEJMoa1104623.
 135. Global Strategy for Asthma Management and Prevention — Revised 2015 www.ginasthma.org; 10.06.2015.
 136. BTS/SIGN Asthma Guideline 2014 — British Thoracic Society. <https://www.google.pl/#q=asthma+british+thoracic+society+guidelines>; 14.07.2015.
 137. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3) 2007. www.nhlbi.nih.gov/health-pro/./asthma-guidelines; 12.06.2015 r.
 138. Mikailov A, Kane I, Aronoff SC i wsp. Utility of adjunctive macrolide therapy in treatment of children with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma Allergy* 2013; 6: 23–29. doi: 10.2147/JAA.S38652.
 139. Reiter J, Demirel N, Mendy A i wsp. Macrolides for the long-term management of asthma — a meta-analysis of randomized clinical trials. *Allergy* 2013; 68: 1040–1049. doi: 10.1111/all.12199.
 140. Tong X, Guo T, Liu S i wsp. Macrolide antibiotics for treatment of asthma in adults: a meta-analysis of 18 randomized controlled clinical studies. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 31: 99–108. doi: 10.1016/j.pupt.2014.09.005.
 141. Barnes PJ. Severe asthma: advances in current management and future therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 48–59. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.006.
 142. Black PN, Blasi F, Jenkins CR i wsp. Trial of roxithromycin in subjects with asthma and serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 536–541.
 143. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P i wsp. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013; 68: 322–329. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202698.
 144. Koutsoubari I, Papaevangelou V, Konstantinou GN i wsp. Effect of clarithromycin on acute asthma exacerbations in children: an open randomized study. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 385–390. doi: 10.1111/j.1399-3038.2012.01280.x.
 145. Brusselle GG, Joos G. Is there a role for macrolides in severe asthma? *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20: 95–102. doi: 10.1097/MCP.0000000000000017.
 146. Wong EHC, Porter JD, Edwards MR i wsp. The role of macrolides in asthma: current evidence and future directions. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 657–670. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70107-9.
 147. Johnston SL, Blasi F, Black PN i wsp. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1589–1600.
 148. Rollins DR, Good JT, Martin RJ. The role of atypical infections and macrolide therapy in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 511–517. doi: 10.1016/j.jaip.2014.06.002.
 149. Mazurek H. Zajęcie układu oddechowego. W: Mukowiscydoza. Mazurek H. (red.), *Medical Tribune* 2012; 19–138.
 150. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S i wsp. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cystic Fibrosis* 2014; 13: S23–S42. doi: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
 151. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA i wsp. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medication for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 680–689.
 152. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 (11); Art. No CD 002203.
 153. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett i wsp. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 1707–1715. doi: 10.1001/jama.2010.563.
 154. Pasteur MC, Bilton D, Hill TA i wsp. British Thoracic guidelines for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010; 65: i1–i58. doi: 10.1136/thx.2010.136119.
 155. Babu SK, Kastelik J, Morjaria JB. Role of long term antibiotics in chronic respiratory diseases. *Respir Med* 2013; 107: 800–815. doi: 10.1016/j.rmed.2013.02.009.
 156. Mazurek H. Rozstrzenie oskrzeli. W: Mazurek H (red.). Zakażenia układu oddechowego u dzieci. *Medical Tribune* 2014; 239–261.
 157. Pifferi M, Di Cicco M, Piras M i wsp. Up to date on primary ciliary dyskinesia in children. *Early Human Development* 2013; 89: S45–S48. doi: 10.1016/j.earlhdev.2013.07.022.
 158. Fan LC, Lu HW, Wei P i wsp. Effects of long-term use of macrolides in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 160–169. doi: 10.1186/s12879-015-0872-5.
 159. Wong C, Jayaram L, Karalus i wsp. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 660–667. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60953-2.
 160. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y i wsp. Effects of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 1251–1259. doi: 10.1001/jama.2013.1937.
 161. Lordeamy Anthony AI, Muthukumar U. Efficacy of azithromycin in the treatment of bronchiectasis. *Respirology* 2014; 19: 1178–1182. doi: 10.1111/resp.12375.
 162. Fan LC, Lu HW, Wei P i wsp. Effects of long-term use of macrolides in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 160–169. doi: 10.1186/s12879-015-0872-5.
 163. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin i wsp. Effects of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 1260–1267. doi: 10.1001/jama.2013.2290.
 164. Altunajji SM, Kukuruzovic HR, Curtis NC, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD004404.
 165. Altunajji SM, Kukuruzovic RH, Curtis NC, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis) (Review). *Evid.-Based Child Health* 2012; 7: 893956.
 166. Tiwari T, Murphy TV, Moran J; National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention. Recommended antimicrobial agents for the treatment and post-exposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54 (RR-14): 1–16.
 167. Kline JM, Lewis WD, Smith EA i wsp. Pertussis: a reemerging infection. *Am Fam Physician* 2013; 88: 507–514.
 168. Langley JM, Halperin SA, Boucher FD, Smith B; Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC). Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis. *Pediatrics* 2004; 114: e96–e101.
 169. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the control of pertussis outbreaks. 2000 (amendments made in 2005 and 2006). <http://www.cdc.gov/pertussis/outbreaks/guide/index.html>; 23.04.2013.

170. Lebel MH, Mehra S. Efficacy and safety of clarithromycin versus erythromycin for the treatment of pertussis: A prospective, randomized, single blind trial. *Ped Infect Dis J* 2001; 20: 1149–1154.
171. Winthrop K., Baxter R., Liu L i wsp. Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 37–42. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200690.
172. Philley JV, Griffith DE. Management of nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 135–142. doi: 10.1055/s-0033-1333575.
173. Van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 34: 103–109. doi: 10.1055/s-0033-1333569.
174. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA i wsp. ATS Mycobacterial Diseases subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367–416.
175. Van Ingen J. Non-tuberculous mycobacteria. W: Davies PDO, Gordon SB, Davies G (red.). *Clinical Tuberculosis*. CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton, London, New York 2014: 419–430.
176. Weiss CH, Glassroth J. Pulmonary diseases caused by nontuberculous mycobacteria. *Expert Rev Respir Med*. [www. Expert-reviews.com](http://www.expert-reviews.com); CME; 12.12.2012.
177. Tanaka E, Kimoto T, Tsuyuguchi K i wsp. Effect of clarithromycin regimen for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 866–872.
178. Johnston JC, Elwood K. *Mycobacterium kansasii*. W: Schlossberg D (red.): *Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections*. ASM Press, Washington 2011: 578–585.
179. Koirala J. *Mycobacterium kansasii* clinical presentation. Medscape reference. Drugs, diseases and procedures. <http://emedicine.medscape.com/article/223230-clinical>; 11.01.2012.
180. Behr M, Jarand J, Marras ThK. Nontuberculous mycobacteria. Canadian tuberculosis standards. 2014: 273–290. http://www.respiratoryguidelines.ca/sites/all/files/CTB_Standards_EN_Chapter%2011.pdf; 15.08.2015.