

# Bezpieczeństwo stosowania antybiotyków makrolidowych w ciąży

Edyta Szatek<sup>1</sup>, Hanna Tomczak<sup>2</sup>, Edmund Grześkowiak<sup>1</sup>, Agnieszka Kamińska<sup>1</sup>, Magdalena Cerbin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM w Poznaniu

<sup>2</sup> Centralne Laboratorium Mikrobiologiczne, SK im. H. Świącickiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>3</sup> Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM w Poznaniu

Adres do korespondencji: Edyta Szatek, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM, ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań, tel.: 061 668 78 53, faks: 061 668 78 55, e-mail: czechow73@wp.pl

Rosnące obecnie zainteresowanie klinicystów antybiotykami makrolidowymi wynika przede wszystkim z ich szerokiego spektrum działania przy jednocześnie stosunkowo niskim ryzyku działań niepożądanych, w porównaniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi. Dodatkowym atutem tej grupy leków jest możliwość zastosowania leku zarówno w postaci doustnej, jak i dożylniej oraz wygodne dawkowanie (1–2 razy na dobę). Antybiotyki makrolidowe działają przede wszystkim na bakterie Gram-dodatnie, w mniejszym stopniu na Gram-ujemne, wykazują aktywność również wobec bakterii atypowych (*Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella* spp.), która jest konsekwencją ich dobrej wewnątrzkomórkowej penetracji (roksytromycyna, a zwłaszcza azytromycyna) [1–3]. Makrolidy wykazują też działanie przeciwzapalne i immunomodulujące [4, 5]. Poszukiwanie nowych leków z tej grupy antybiotyków ma na celu znalezienie leków o lepszych właściwościach farmakokinetycznych (PK), trwałości w środowisku kwaśnym, aktywności przeciwbakteryjnej oraz doskonalszej penetracji tkankowej. Charakterystykę makrolidów przedstawiono w **tabeli 1**.

Makrolidy można podzielić w zależności od liczby atomów węgla, budujących pierścienia laktonowy na trzy grupy:

- z pierścieniem 14 węglowym (erytromycyna, klaritromycyna, roksytromycyna, oleandomycyna),
- z pierścieniem 15 węglowym (azytromycyna),
- z pierścieniem 16 węglowym (josamycyna, spiramycyna) [1, 2].

Erytromycyna – zasada jest makrolidem charakteryzującym się trudną rozpuszczalnością w wodzie, słabym wchłanianiem z przewodu pokarmowego i niestabilnością w kwaśnym środowisku żołądka.

**The safety of macrolide antibiotics in pregnancy** · The choice of an antibiotic for a pregnant woman is difficult due to the risk of its harmful effect on the foetus. Therefore, it should be characterised not only by efficacy but also safety of application in the prenatal period. Macrolide antibiotics are considered to be one of the safer groups of antibacterial drugs. They do not exhibit the teratogenic effect in humans and are frequently a therapeutic alternative for patients allergic to penicillins. Of macrolides there are particular contraindications for the use of clarithromycin (Category C) in pregnancy. Azithromycin (Category B), spiramycin (Category C) and roxithromycin (Category B) have better pharmacokinetic and pharmacodynamic properties (less frequent dosage, better penetration into tissues). Spiramycin penetrates through the placental barrier quite well, which is used in the treatment of toxoplasmosis in pregnant women.

**Keywords:** macrolides, pregnancy, safety of therapy.

© Farm Pol, 2010, 66(1): 9-12

Estry erytromycyny i ich sole są bardziej stabilne [2, 6]. Modyfikacje w budowie cząsteczki erytromycyny przyczyniły się do powstania pochodnych posiadających korzystniejsze właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne (**tabela 2**).

Leki stosowane w okresie ciąży, poza pożądanym efektem farmakologicznym, mogą powodować poronienia, hamować rozwój płodu, wykazywać działanie teratogenne (wady rozwojowe we wczesnych stadiach rozwoju zarodkowego), karcinogenne (indukowanie rozwoju nowotworów złośliwych) i mutagenne (zmiany struktury DNA). Jest oczywiste, iż w celu podwyższenia bezpieczeństwa terapii leki w okresie ciąży należy stosować tylko ze wskazań

**Tabela 1.** Charakterystyka makrolidów [2, 6]

Mechanizm działania	Wiązanie odwracalne z podjednostką 50S rybosomu i hamowanie syntezy białka w stadium wydłużania łańcucha hamuje wzrost bakterii
Aktywność przeciwbakteryjna	– Ziarniaki Gram-dodatnie i Gram-ujemne: tlenowe – <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Moraxella</i> , <i>Neisseria</i> oraz beztlenowe – <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Peptococcus</i> – Pateczki Gram-ujemne tlenowe – <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Pasteurella</i> , <i>Haemophilus</i> oraz beztlenowe – <i>Prevotella melaninogenica</i> i <i>Fusobacterium</i> – Pateczki Gram-ujemne spiralne, prątki i krętki – Drobnoustroje atypowe – <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Ureaplasma</i> , <i>Legionella pneumophila</i> – Pierwotniaki – <i>Toxoplasma gondii</i> [7]
Oporność	Mechanizm działania makrolidów polega na blokowaniu biosyntezy białka na poziomie podjednostki 50S, miejscem docelowym jest podjednostka 23S rybosomalnego RNA; identyczny mechanizm wykazują też linkozamidy i streptograminy – metylacja miejsca działania docelowego prowadzi do krzyżowej oporności bakterii na te grupy antybiotyków. To fenotyp oporności MLSB znany już od 1956 r. Ekspresja tego mechanizmu może mieć charakter indukcyjny bądź konstytutywny; może występować u gronkowców oraz <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Streptococcus pyogenes</i> ; częstość występowania tego typu oporności zależy od częstotliwości stosowania makrolidów [7, 8]
Wskazania	Makrolidy zalecane są do leczenia zakażeń dróg oddechowych o etiologii typowej i atypowej, stosowane są też w leczeniu nieswoistych zakażeń dróg moczowo-płciowych, w leczeniu krztuśca, kiły, trądziku, w zakażeniach przewodu pokarmowego ( <i>Campylobacter jejuni</i> ) oraz chorobie wrzodowej o etiologii <i>Helicobacter pylori</i> [7]

**Tabela 2.** Różnice w budowie wybranych makrolidów determinujące ich właściwości [2, 6]

Makrolidy	Różnice w budowie chemicznej	Efekt
Erytromycyna	W kwasowym pH cząsteczka erytromycyny ulega cyklizacji na skutek tworzenia się połączeń między grupą karbonylową w pozycji 9 i grupami hydroksylowymi w pozycjach 6 i 12	Powstałe związki są nieaktywne mikrobiologicznie i częściowo odpowiedzialne za dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego
Klarytromycyna	Zastąpienie grupy hydroksylowej w pozycji C-6 cząsteczki erytromycyny grupą metoksyową	Zwiększenie stabilności w środowisku kwaśnym
Azytromycyna	15-członowy pierścień z azotem zamiast węgla w pozycji 9	Lepsze przenikanie przez błonę zewnętrzną do komórek bakterii Gram-ujemnych, zwiększenie stabilności w środowisku kwaśnym

**Tabela 3.** Charakterystyka wybranych makrolidów w okresie ciąży [11, 12, 13]

Antybiotyk	Kategoria	Uwagi
Erytromycyna	B*	– wzmacnia nudności i wymioty ciężarnych – nie opisano wad wrodzonych u noworodków po stosowaniu erytromycyny u kobiet w ciąży – podanie estolanu erytromycyny zwiększa ryzyko wystąpienia żółtaczki cholestatycznej, dlatego jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży
Klarytromycyna	C**	– jest przeciwwskazana w niewydolności nerek i wątroby oraz bezwzględnie w I trymestrze ciąży – działa teratogenicznie u zwierząt (u małp wykazano opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego, nieprawidłowości sercowo-naczyniowe u szczurów, rozszczep podniebienia u myszy) – nie jest zalecana w okresie ciąży
Azytromycyna	B	– u zwierząt nie wykazano embriotoksycznego oraz teratogenicznego działania na płód
Spiramycyna	C	– stosuje się w leczeniu toksoplazmozy u kobiet w ciąży

\* Badania na zwierzętach nie wykazały ryzyka dla płodu, lecz nie potwierdzono tego u kobiet w ciąży

\*\* Badania na zwierzętach wykazały działanie niepożądane na płód (działanie teratogeniczne, embriotoksyczne), lecz brak jest badań kontrolowanych u kobiet ciężarnych; leki te można stosować tylko w przypadkach, gdy korzyść wynikająca ze stosowania ich u matki przewyższa ryzyko niepożądanego działania u płodu

bezwzględnych i unikać ich stosowania w okresie organogenezy (tj. 14–56 dniu ciąży) oraz w okresie przedporodowym (ze względu na potencjalny wpływ na akcję porodową oraz niedojrzałość układów enzymatycznych noworodka). Nie należy stosować leków, co do których istnieje nawet minimalne podejrzenie o działanie teratogeniczne, wybierać leki o dobrze poznanych mechanizmach działania i dużym wskaźniku terapeutycznym i nie ordynować leków nowych,

których farmakodynamika i farmakokinetyka nie zostały dokładnie poznane. Tendencja do podawania jak najmniejszych dawek leków u kobiet w ciąży może powodować brak skuteczności terapii, a w przypadku antybiotyków, przy uzyskaniu stężeń podprogowych, może generować szczepy odporne – w konsekwencji czego drobnoustroje nie giną, ale zaczynają „przyzwyczajać się” do obecności antybiotyku w środowisku – zjawisko tolerancji. Dobór antybiotyku powinien być dokonany na podstawie antybiogramu. Jeśli nawet wcześniej włączamy lek empirycznie, po otrzymaniu wyniku badania mikrobiologicznego przechodzimy z antybiotykoterapii empirycznej na celowaną. Wskazane jest oznaczenie CRP, prokalcytoniny (PCT), leukocytozy, jako markerów stanu zapalnego. Pomiar CRP jest pomocnym badaniem, ale nie jest jednak swoim markerem zakażenia. Na poziom białka C-reaktywnego wpływają nie tylko zakażenia, ale również rozległe urazy, nowotwory, martwice narządowe, odrzucenie przeszczepu, ciąża. Dużo bardziej czułym i swoim markerem zakażenia bakteryjnego jest PCT, lecz jej przydatność w aspekcie chorób współistniejących wymaga dalszych badań [9].

Antybiotyki są często ordynowaną grupą leków pacjentkom w ciąży. Eric M. [10] wykazuje, iż ponad 6% analizowanych pacjentek w ciąży stosowało leki przeciwbakteryjne, w tym najczęściej antybiotyki z kategorii B (75,77%), ale również z kategorii D (14,54%) i X (1,02%) [10]. Antybiotyki makrolidowe są uważane za jedną z bezpieczniejszych grup leków przeciwbakteryjnych, stąd ich stosowanie w okresie

ciąży nie budzi już wątpliwości (**tabela 3**). Stanowią one alternatywę terapeutyczną dla chorych uczulonych na penicyliny, nie wykazują działania teratogenicznego u ludzi, a erytromycynę stosowano u pacjentek ciężarnych już od 1950 roku.

Nowsze pochodne makrolidów, jak roksytromycyna i azytromycyna, zostały wprowadzone do lecznictwa w celu eliminacji problemów, jakie występowały po zastosowaniu erytromycyny (niestabilność w środowisku kwaśnym, liczne interakcje, działania niepożądane, częste dawkowanie). Szczególne zainteresowanie klinicystów dotyczy azytromycyny, która w porównaniu do erytromycyny i klarytromycyny posiada korzystniejsze parametry farmakokinetyczne (**tabela 4**) pozwalające na dawkowanie raz na dobę oraz osiąga wysokie stężenia wewnątrzkomórkowe, co determinuje jej aktywność wobec takich patogenów, jak: *Mycobacteria*, *Legionella*, *Chlamydia*, *Listeria* i *Toxoplasma* [3]. Ponadto azytromycyna nie powoduje tak licznych interakcji lekowych, jak erytromycyna czy klarytromycyna, które zaburzając czynność układu enzymów cytochromu P-450 w wątrobie prowadzą do zwiększenia stężenia m.in. teofiliny, warfaryny, karbamazepiny i cyklosporyny [14]. Klarytromycyna posiada lepsze, w porównaniu z erytromycyną, właściwości przeciwbakteryjne, farmakokinetyczne i najlepiej z makrolidów wchłania się z przewodu pokarmowego, niezależnie od spożycia posiłków [6], jednak ze względu na wykazane działanie teratogenne u zwierząt jest przeciwwskazana, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży [11, 12]. Spiramycyna dobrze przenika przez barierę łożyskową, co jest wykorzystywane w leczeniu toksoplazmozy u ciężarnych [2].

Analiza Coopera i wsp. przeprowadzona u ponad 30 000 dzieci, których matki w okresie ciąży stosowały jeden z chemioterapeutyków zalecanych przy potencjalnym ataku bioterrorystycznym: azytromycynę, erytromycynę, ciprofloksacynę, doksylicylinę bądź amoksycylinę, wykazuje brak wpływu prowadzonej antybiotykoterapii na wzrost częstości występowania wad wrodzonych w porównaniu do grupy kobiet nie stosujących antybiotyków [15]. Bar-Oz oceniając częstość występowania wad wrodzonych w grupie kobiet stosujących w pierwszym trymestrze jeden z nowszych makrolidów (azytromycynę, klarytromycynę bądź roksytromycynę) (n=161), z grupami pacjentek stosujących inne antybiotyki (n=213) lub inne leki (n=740) wykazał podobną częstość występowania wad wrodzonych (4,1% vs. 2,1% vs. 3,0%) [16]. Analogiczne wyniki uzyskała Sarkar i wsp., która porównywała częstość występowania malformacji u dzieci matek leczonych azytromycyną (w tym 72% pacjentek w pierwszym trymestrze) lub innymi antybiotykami, uznanymi za bezpieczne w okresie ciąży (np. erytromycyna, amoksycylina, klindamycyna), w porównaniu do trzeciej grupy (bez

**Tabela 4.** Parametry farmakokinetyczne makrolidów ( $C_{max}$  – stężenie maksymalne,  $t_{0,5}$  – biologiczny okres półtrwania,  $V_d$  – objętość dystrybucji,  $T_{max}$  – czas wystąpienia stężenia maksymalnego,  $F$  – dostępność biologiczna) [2, 6, 11]

	$C_{max}$ [mg/L]	$T_{0,5}$ [h]	$V_d$ [L]	$T_{max}$ [h]	$F$ [%]	Wiązanie z białkiem [%]
Erytromycyna	1,84	1–1,5	40	4	35	60–90
Klarytromycyna	0,58–1,1	3–7	243–266	3–4	50	42–80
Roksytromycyna	–	12	30–50	10,5	–	86–96
Azytromycyna	0,37–0,45	11–57	1500	10–40	37	7–50
Spiramycyna	1	4–8	300–500	4–8	36	30

infekcji) otrzymującej paracetamol lub inny lek OTC [17]. W badaniu porównującym efektywność oraz profil działań niepożądanych azytromycyny i amoksycyliny w terapii zakażenia *Chlamydia trachomatis* u kobiet w ciąży, wykazano lepszą tolerancję antybiotyku  $\beta$ -laktamowego [18]. *Chlamydia trachomatis* jest najczęstszym drobnoustrojem wywołującym stany zapalne kobiecych narządów płciowych, niepłodności oraz niektórych powikłań ciąży. Przeprowadzona przez Pitsouni metaanaliza obejmująca porównanie azytromycyny, erytromycyny i amoksycyliny w leczeniu zakażenia *Chlamydia trachomatis* w okresie ciąży, wykazała podobną efektywność trzech analizowanych antybiotyków, lecz mniej działań niepożądanych w przypadku terapii azytromycyną [19]. Analogiczne badanie Rahangdale [20] (azytromycyna vs. amoksycylina vs. erytromycyna) wskazuje na wyższą skuteczność azalidu (97% vs. 95% vs 64%). Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania azytromycyny w okresie ciąży potwierdzono również u pacjentki w leczeniu gorączki Q [21] oraz chorych z tzw. gorączką rzeczną (tsutsugamushi) [22]. W **tabeli 4** przedstawiono parametry farmakokinetyczne makrolidów.

Stopień penetracji makrolidów przez łożysko jest niewielki (erytromycyna – 3,0%, roksytromycyna – 4,3%, azytromycyna – 2,6% [3], spiramycyna – 9% [23], klarytromycyna – 6,1% [24]), co ogranicza ekspozycję płodu na antybiotyk podczas terapii infekcji występującej u matki. W wielu przypadkach leczenia zakażeń jest to zaletą, ale bywa również czynnikiem ograniczającym zastosowanie makrolidu, kiedy zakażenie dotyczy również płodu.

Wstępny entuzjazm klinicystów dotyczący stosowania antybiotyków makrolidowych wynika z ich szerokiego spektrum działania. Należy jednak pamiętać o konieczności potwierdzania wrażliwości patogenu na stosowany

Tendencja do podawania jak najmniejszych dawek leków u kobiet w ciąży może powodować brak skuteczności terapii, a w przypadku antybiotyków, przy uzyskaniu stężeń podprogowych, może generować szczepy odporne – w konsekwencji czego drobnoustroje nie giną, ale zaczynają „przyzwyczajają się” do obecności antybiotyku w środowisku – zjawisko tolerancji. Dobór antybiotyku powinien być dokonany na podstawie antybiogramu. Jeśli nawet wcześniej włączamy lek empirycznie, po otrzymaniu wyniku badania mikrobiologicznego przechodzimy z antybiotykoterapii empirycznej na celowaną.

makrolid ze względu na rosnącą, szybciej niż dla beta-laktamów, selekcję opornych szczepów bakterii. Podawanie antybiotyków makrolidowych w oparciu o kryteria wyłącznie empiryczne może w przyszłości poważnie ograniczyć kliniczne wykorzystanie tej grupy leków. Często na skutek wielokrotnego podawania antybiotyków dochodzi do bogatej kolonizacji grzybami, a w następstwie, w wyniku spadku odporności u ciężarnej pacjentki, może rozwinąć się zakażenie grzybicze [25]. Dodatkowo należy uwzględnić, iż czynnikiem etiologicznym większości zakażeń są wirusy. Niepotrzebna ekspozycja płodu na antybiotyk może prowadzić do działań niepożądanych, które często nie są uwzględniane (zaburzenia żołądkowo-jelitowe, reakcje nadwrażliwości, działanie hepatotoksyczne, zaburzenia przewodzenia, zaburzenia słuchu, bóle i zawroty głowy).

Otrzymano: 2009.09.30 · Zaakceptowano: 2009.10.28

### Piśmiennictwo

- Dzierżanowska D.: Antybiotykoterapia praktyczna. Alfa-medica press, wyd. III, Bielsko-Biała, 2001.
- Hryniewicz W., Meszaros J.: Antybiotyki w profilaktyce i leczeniu zakażeń. PZWL, Warszawa, 2002.
- Heikkinen T., Laine K., Neuvonen P.J., Ekblad U.: The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. BJOG. 2000 June, 107(6): 770–5.
- Targowski T., Jahnz-Różyk K.: Immunomodulatory properties of macrolides. Pol Merkur Lekarski. 2008 Nov, 25(149): 408–11.
- Sharma S., Jaffe A., Dixon G.: Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease: therapeutic implications for asthma and cystic fibrosis. Paediatr Drugs. 2007, 9(2): 107–18.
- Alvarez-Elcoro S., Enzler M.J.: The macrolides: erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. Mayo Clinic Proceedings. 1999, 74: 613–34.
- Dzierżanowska D.: Antybiotykoterapia praktyczna. Alfa-medica press, wyd. IV, 2008, 30–32: 134–142.
- Dzierżanowska D.: Leczenie zakażeń szpitalnych. Alfa-medica Press. 2007, 262.
- Sikora J.P., Kwiatkowska R.: Przydatność kliniczna oznaczania stężenia białka C-reaktywnego i prokalcytoniny w diagnostyce i monitorowaniu zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej. Alergia Astma Immunol. 2005, 10(2): 63–68.
- Erić M., Sabo A.: Teratogenicity of antibacterial agents. Coll Antropol. 2008 Sep, 32 (3): 919–25.
- Kmieciak-Kołada K., Tomala J.: Farmakoterapia w okresie ciąży. PZWL, Warszawa, 1998.
- Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J.: Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 5<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1998.
- Amsden G.W.: Erythromycin, clarithromycin, and azithromycin: are the differences real? Clin Ther. 1996 Jan–Feb, 18(1): 56–72.
- Nahata M.: Drug interactions with azithromycin and the macrolides: an overview. J Antimicrob Chemother. 1996 Jun, 37 Suppl C: 133–42.
- Cooper W.O., Hernandez-Diaz S., Arbogast P.G., Dudley J.A., Dyer S.M., Gideon P.S., Hall K.S., Kaltenbach L.A., Ray W.A.: Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. Paediatr Perinat Epidemiol. 2009 Jan. 23(1): 18–28.
- Bar-Oz B., Diav-Citrin O., Shechtman S., Tellem R., Arnon J., Francetic I., Berkovitch M., Ornoy A.: Pregnancy outcome after gestational exposure to the new macrolides: a prospective multi-center observational study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008 Nov, 141(1): 31–4.
- Sarkar M., Woodland C., Koren G., Einarson A.R.: BMC Pregnancy and Childbirth 2006; 6: 18 Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. BMC Pregnancy Childbirth. 2006 May 30, 6: 18.
- Kacmar J., Cheh E., Montagno A., Peipert J.F.: A randomized trial of azithromycin versus amoxicillin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy. Infect Dis Obstet Gynecol. 2001, 9(4): 197–202.
- Pitsouni E., Iavazzo C., Athanasiou S., Falagas M.E.: Single-dose azithromycin versus erythromycin or amoxicillin for Chlamydia trachomatis infection during pregnancy: a meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Antimicrob Agents. 2007 Sep, 30 (3): 213–21.
- Rahangdale L., Guerry S., Bauer H.M., Packer L., Rhew M., Baxter R., Chow J., Bolan G.: An observational cohort study of Chlamydia trachomatis treatment in pregnancy. Sex Transm Dis. 2006 Feb, 33 (2): 106–10.
- Cerar D., Karner P., Avšič-Županc T., Strle F.: Azithromycin for acute Q fever in pregnancy. Wien Klin Wochenschr. 2009 Jul, 121(13–14): 469–472.
- Kim Y.S., Lee H.J., Chang M., Son S.K., Rhee Y.E., Shim S.K.: Scrub typhus during pregnancy and its treatment: a case series and review of the literature. Am J Trop Med Hyg. 2006 Nov; 75 (5): 955–9.
- Quentin C.F., Besnard R.M., Bonnard O., Akbaraly R., Brachet-Liermain A., Leng J.J., Bebear C.: [Preliminary *in vitro* study of the transplacental passage of spiramycin]. Pathol Biol (Paris). 1983 May, 31 (5): 425–8.
- Witt A., Sommer E.M., Cichna M., Postlbauer K., Widhalm A., Gregor H., Reisenberger K.: Placental passage of clarithromycin surpasses other macrolide antibiotics. Am J Obstet Gynecol. 2003 Mar. 188(3): 816–9.
- Haberek M., Mierzyński R., Leszczyńska-Gorzela B., Oleszczuk J.: Kandydoza pochwy i sromu (VVC). Zakażenia. 2007, 2: 78–81.