

Πνευμονία της Κοινότητας (CAP) και νεότερες μακρολίδες

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΞΥΝΟΣ
Παθολόγος

Η πνευμονία της κοινότητας (CAP) είναι μια συχνή διαταραχή με σημαντική θνητότητα, κυρίως σε άτομα μεγάλης ηλικίας και σε ασθενείς με συνοδά νοσήματα. Παρά τις σημαντικές προόδους στις θεραπευτικές επιλογές, η πνευμονία της κοινότητας παραμένει μία από τις κύριες αιτίες θανάτου από λοίμωξη στις ΗΠΑ. Η κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή αποτελεί την κύρια αιτία θεραπευτικής επιτυχίας.

Η CAP είναι μια οξεία νόσος από την οποία ο ασθενής προσβάλλεται εκτός νοσοκομείου. Οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα και σημεία από το κατώτερο αναπνευστικό και ο γιατρός θα πρέπει να υποψιάζεται τη νόσο σε ασθενή που προσέρχεται με πόνο ή δυσφορία στο στήθος, δύσπνοια, πυρετό ή υποθερμία, ρίγος, εφίδρωση και νεοεμφανιζόμενο παραγωγικό ή μη βήχα. Πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν άτυπη εικόνα με κόπωση, μυαλγίες, κοιλιακό άλγος, ανορεξία και κεφαλαλγία¹.

Επιδημιολογία

Στοιχεία από μια πρόσφατη μελέτη³ στις ΗΠΑ δείχνουν ότι 2,3% του πλη-

θυσμού νόσησε με CAP στο διάστημα των προηγούμενων 12 μηνών. Ασθενείς ηλικίας >65 ετών και <17 ετών παρουσίασαν τη μεγαλύτερη συχνότητα με ποσοστά 2,4% και 2,6% αντίστοιχα, σε σύγκριση με 2,1% που εμφάνισαν οι ασθενείς ηλικίας 17 μέχρι 64 ετών. Εκτός από την ηλικία, άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η ΧΑΠ, ο αλκοολισμός και το κάπνισμα. Δεν είναι σπάνιο για ασθενείς να παρουσιάζουν > 1 επεισόδια πνευμονίας. Από την ίδια μελέτη φαίνεται ότι 14% των ασθενών ηλικίας > 65 ετών με ιστορικό CAP κατά τον προηγούμενο χρόνο, είχαν πολλαπλά επεισόδια πνευμονίας. Στους ασθενείς ηλικίας < 17 και σε αυτούς μεταξύ 17 και 65 με ιστορικό CAP κατά τον προηγούμενο χρόνο, πολλαπλά επει-

σόδια πνευμονίας παρουσίασαν 11,6% και 9,55% αντίστοιχα.

Αίτια και θεραπεία

Τα αίτια της πνευμονίας² της κοινότητας, καθώς και της νοσοκομειακής πνευμονίας περιγράφονται στον πίνακα 1.

Άτυπα παθογόνα (Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae και Legionella) έχουν απομονωθεί σε περίπου 30% των περιστατικών². Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι ο επιπολασμός των άτυπων, πιθανώς να είναι υψηλότερος του επιπολασμού για το S. pneumoniae^{4,5}.

Η ταυτοποίηση του υπεύθυνου για την πνευμονία μικροβίου είναι δύσκολη για τον εξωνοσοκομειακό ιατρό, αφού απαιτεί λήψη και καλλιέργεια εκκρινμάτων ή/και αίματος. Λόγω αυτής της δυσκολίας, η αντιμετώπιση αρχικά είναι κυρίως εμπειρική.

Ο γιατρός θα πρέπει να αξιολογήσει αρκετά δεδομένα όταν επιλέγει εμπειρική αγωγή σε ασθενείς με CAP: φάσμα δράσης του φαρμάκου, μικροβιακή αντοχή, ποσοστά επιτυχίας, αποδοχή από τον ασθενή και ευκολία χορήγησης. Στους περισσότερους ασθενείς η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή θα έχει ως αποτέλεσμα τουλάχιστον τη μερική ύφεση των συμπτωμάτων σε 24 με 48 ώρες από την έναρξη της θεραπείας.

Οι ισχύουσες οδηγίες (ΙΦΕΤ 2006) για την αντιμετώπιση της εξωνοσοκομειακής πνευμονίας σε ασθενείς χωρίς και με συνοδά νοσήματα, καθώς και

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΑΙΤΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ²

Υπεύθυνος μικροοργανισμός	CAP (%)	Νοσοκομειακή Πνευμονία (%)
S. pneumonia	1-36	7-76
Haemophilus influenzae	0-14	1-11
Staph. aureus	0-1	0-4
Legionella	0-3	0-16
Gram (-) εντεροβακτήρια	0-1	0-7
Mycoplasma pneu.	1-26	0-29
Chlamydia psittaci	0-3	0-3
Chlamydia pneu.	0-16	0-18
Coxiella burnetii	0-3	0-3
Influenza viruses	0-19	0-16
Άλλοι ιοί	0-14	0-10



ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΟΔΗΓΙΕΣ (ΙΦΕΤ 2006) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΕΞΩΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΩΡΙΣ ΣΥΝΟΔΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Εξωνοσοκομειακή κατ' οίκον νοσηλεία σε ενήλικες χωρίς συνοδό νοσηρότητα

Υγιείς

Χωρίς προηγηθείσα χορήγηση αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο



Αμοξικιλίνη (1g/6ωρο po) ± Νεότερη Μακρολίδη^α

Με προηγηθέντα αντιβιοτικά το τελευταίο τρίμηνο



Αμοξικιλίνη + Νεότερη Μακρολίδη^{βγδ} ή Κετολίδη (800mg/24ωρο po)^δ

- α. Η μακρολίδη προστίθεται επί ισχυρής υποψίας πνευμονίας από *Mycoplasma pneumoniae* ή *Chlamydia pneumoniae*.
 β. Κληριθρομυκίνη 500 mg/12ωρο po ή Κληριθρομυκίνη 1000 mg/24ωρο po (2 δισκία 500 mg παρατενόμενης αποδέσμευσης) ή Αζιθρομυκίνη 500 mg/24ωρο po.
 γ. Τα δύο αυτά θεραπευτικά σχήματα δίδονται εναλλακτικά εφόσον δεν έχουν χορηγηθεί τα αντιβιοτικά αυτά το τελευταίο 3μηνο. Σε περίπτωση που και τα τρία αναγραφόμενα αντιβιοτικά έχουν ήδη χορηγηθεί το τελευταίο 3μηνο, τότε μπορεί να δοθεί μια αναπνευστική κινολόνη (Λεβοφλοξασίνη 750 mg/24ωρο po ή Μοξιφλοξασίνη 400 mg/24ωρο po), με την προϋπόθεση ότι δεν έχει ήδη προηγηθεί χορήγηση οποιασδήποτε κινολόνης το τελευταίο 3μηνο (ακόμη και για ουρολοίμωξη).
 δ. Η διάρκεια της θεραπείας είναι γενικά 10 ημέρες.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΟΔΗΓΙΕΣ (ΙΦΕΤ 2006) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΕΞΩΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΟΔΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Εξωνοσοκομειακή κατ' οίκον νοσηλεία σε ενήλικες με συνοδό νοσηρότητα

Με συνοδό νοσηρότητα



ΧΑΠ, σακχαρώδης διαβήτης, κακοήθεις νεοπλασίες, αλκοολισμός, νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια

Χωρίς προηγηθείσα θεραπεία με αντιβιοτικά το τελευταίο τρίμηνο



Αμοξικιλίνη (1g/6ωρο po) + Νεότερη Μακρολίδη^α ή Κετολίδη (800mg/24ωρο po)

Με προηγηθέντα αντιβιοτικά το τελευταίο τρίμηνο



Κετολίδη^β (800mg/24ωρο po) ή Αναπνευστική Κινολόνη^{βγ}

Με υποψία εισροφής



Ένδειξη για νοσοκομειακή νοσηλεία

- α. Κληριθρομυκίνη 500 mg/12ωρο po ή Κληριθρομυκίνη 1000 mg/24ωρο po (2 δισκία 500 mg παρατενόμενης αποδέσμευσης) ή 500 mg/12ωρο po ή Αζιθρομυκίνη 500 mg/24ωρο po.
 β. Να δίνονται εναλλακτικά αναλόγως με το αντιβιοτικό που έχει ήδη χορηγηθεί το προηγούμενο 3μηνο.
 γ. Λεβοφλοξασίνη 750mg/24ωρο po ή Μοξιφλοξασίνη 400mg/24ωρο po.

Σχόλια

- Η διάρκεια της θεραπείας είναι 10 ημέρες (με εξαίρεση την κετολίδη που χορηγείται επί 5 ημέρες).
- Τα συχνότερα αίτια πνευμονίας της κοινότητας είναι:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Chlamydia pneumoniae*
 - *Moraxella catarrhalis*
 - *Legionella spp* (απαιτεί επιδημιολογικό ιστορικό)
 - Αναερόβια (εισρόφηση, αλκοολισμός, επιληψία, μυασθένεια, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, διαμονή σε ιδρύματα π.χ.οίκους ευγηρίας)
 - *Staphylococcus aureus* (ισχυρή υποψία μετά από νόσηση από ιό ινφλουέντζας ή επιδημία γρίπης: απαιτεί είσοδο στο νοσοκομείο)
- Οι νεότερες κινολόνες (Μοξιφλοξασίνη-Λεβοφλοξασίνη) διαθέτουν ισχυρή *in vitro* δραστηριότητα στα Εντεροβακτηριακά, τους Αιμόφιλους αηλά και τους Πνευμονιοκόκκους, περιλαμβανομένων και των στελεχών των ανθεκτικών στη πενικιλίνη. Δεν αποτελούν εν τούτοις αντιμικροβιακά φάρμακα πρώτης επιλογής στη θεραπεία της εξωνοσοκομειακής πνευμονίας η οποία νοσηλεύεται κατ' οίκον ή στο νοσοκομείο, διότι στην Ελλάδα δεν έχουν ακόμα απομονωθεί στελέχη *Streptococcus pneumoniae* με υψηλή αντοχή στην πενικιλίνη (MIC > 4 μg/ml) και γι' αυτό επιβάλλεται να διαφυλαχθούν ώστε να παραμείνουν δραστικές έναντι των πνευμονιοκόκκων στο μέλλον. Η χορήγησή τους συνιστάται μόνον όταν υπάρχει ιστορικό σοβαρής αντιδράσεως υπερευαισθησίας (αφυλιακτική αντίδραση εκδηλούμενη με οίδημα λάρυγγος, βρογχόσπασμο ή shock) στις β-λακτάμες ή επί απομονώσεως στις καλλιέργειες στελέχους πνευμονιοκόκκου με υψηλή αντοχή στην πενικιλίνη (MIC >4μg/ml) ή εφόσον κετολίδες και μακρολίδες έχουν χορηγηθεί το τελευταίο 3μηνο.

η διάρκεια της αγωγής, περιγράφονται στους πίνακες 2 και 3 αντίστοιχα. Σημαντική έμφαση δίνεται στις οδηγίες αντιμετώπισης της CAP, στο ρόλο των άτυπων και στη χρήση των νεότερων μακρολίδων στην αρχική εμπειρική θεραπεία.

Γνωρίζοντας το εύρος της αιτιολογίας της CAP, σημαντικό ρόλο στην επιλογή της αρχικής εμπειρικής θεραπείας αποτελεί το εύρος της δράσης του φαρμάκου. Οι νεότερες μακρολίδες (κληριθρομυκίνη και αζιθρομυκίνη) αποτελούν 2 συχνά συνταγογραφούμενα από του στόματος αντιμικροβιακά φάρμακα σε ασθενείς με πνευμονία. Παρόλο που και οι δύο ουσίες εμφανίζουν υψηλή δραστηριότητα κατά των τυπικών και άτυπων παθογόνων, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η μικρότερη απαιτούμενη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) της κληριθρομυκίνης κατά των συχνότερων παθογόνων της πνευμονίας είναι 1 με 2 διαλύσεις χαμηλότερη από αυτή της αζιθρομυκίνης. Πρόσθετα, λόγω της χαμηλής συγκέντρωσης της αζιθρομυκίνης στον ορό, το σκεύασμα θα πρέπει να χορηγείται με επιφύλαξη στους ασθενείς με πιθανή βακτηριακή πνευμονία^{6,7}.

Ο ρόλος των Μακρολίδων

Οι μακρολίδες ασκούν την αντιμικροβιακή τους δράση συνδεδεμένες στο ριβόσωμα και αναστέλλοντας την πρωτεϊνική σύνθεση. Στοχεύουν σε διάφορες θέσεις μέσα στο 23S ριβοσωμιακό RNA βακτηριακό ριβόσωμα και παρεμβαίνουν στη σύνδεση των αμινοξέων στην αναπτυσσόμενη πεπτιδική αλυσίδα κατά τη σύνθεση των νέων πρωτεϊνών.

Οι μακρολίδες εμφανίζουν δράση κατά σημαντικών για την CAP παθογόνων, συμπεριλαμβανομένων των *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* και *Legionella sp*. Η ερυθρομυκίνη και η διριθρομυκίνη έχουν περιορισμένη δράση κατά του *H. influenzae* με τη δράση της κληριθρομυκίνης να επάγεται από τη συνεργική δράση που εμφανίζει ο 14-OH μεταβολίτης της. Η δράση των μακρολίδων κατά του *S. aureus* είναι μέτρια, ενώ καθίστανται ανενεργές κατά των εντερικών και Gram αρνητικών βακίλλων.

Σημαντικό παράμετρο για την αποτελεσματική χρήση των μακρολίδων στην CAP αποτελεί η αυξανόμενη *in vitro* αντοχή στον *S. pneumoniae*. Υπάρχουν

⇒ δύο κοινοί μηχανισμοί αντοχής:

α) Ριβοσωμιακή μεθυλίωση, κατά την οποία υπάρχει μεθυλίωση του ριβοσωμιακού υποδοχέα από τις μακρολίδες μέσω του γονιδίου ermAM⁸.

β) Ενεργός αποβολή της μακρολίδης εκτός κυττάρου, μέσω του mefE γονιδίου⁸.

Το μεγαλύτερο ποσοστό ανάπτυξης αντοχής οφείλεται στο δεύτερο μηχανισμό (69-75%).

Ο αριθμός, όμως, των δημοσιευμένων κλινικών αποτυχιών λόγω αντοχής είναι σχετικά μικρός σε σχέση με τον ετήσιο μεγάλο αριθμό συνταγογραφούμενων για CAP μακρολίδων. Αυτό που προκύπτει από τις in vivo παρατηρήσεις είναι ότι οι μακρολίδες δείχνουν καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα από τα in vitro αναμενόμενα.

Αρκετές πιθανές εξηγήσεις έχουν προταθεί για να εξηγήσουν το θεραπευτικό in vivo-in vitro παράδοξο των μακρολίδων:

1. Πολλοί ασθενείς λαμβάνουν εμπειρική θεραπεία και δεν υπάρχει αληθής βακτηριακή λοίμωξη, άρα και αντοχή.
2. Πολλές λοιμώξεις είναι ήπιες και δεν απαιτούν μεγάλη δραστηριότητα από την αντιμικροβιακή θεραπεία.
3. Οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες των νεότερων μακρολίδων μπορούν να σχετιστούν με καλύτερη έκβαση λοιμώξεων που οφείλονται σε στελέχη χαμηλής αντοχής.

Πρόσθετα των αντιμικροβιακών τους αποτελεσμάτων, οι μακρολίδες εμφανίζουν και ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες. Οι μακρολίδες υποβοηθούν την ανοσολογική απάντηση του ξενιστή στις λοιμώξεις του αναπνευστικού, αναστέλλοντας την φλεγμονώδη απάντηση μέσω διαφόρων μηχανισμών. Αρκετές μακρολίδες, συμπεριλαμβανομένων κληριθρομυκίνης και αζιθρομυκίνης, έχουν δείξει την ικανότητα αναστολής χημειοταξίας των ουδετεροφίλων, καθώς και την αναστολή παραγωγής οξυγόνου. Οι μακρολίδες έχουν δείξει την ικανότητα αναστολής σύνθεσης και έκκρισης προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ιντερλευκίνης-1, ιντερλευκίνης-6, ιντερλευκίνης-8, παράγοντα TNF-α, καθώς και ιντερφερόνης από τα μονοκύτταρα. Αναστολή αυτών των κυτοκινών αποτρέπει την υπερβολική τοπική και συστηματική φλεγμονή. Παρόλο που η μείωση στη φλεγμονώ-

δη αντίδραση δεν έχει ευθεία δράση στη θεραπεία, προάγει την ταχύτερη βελτίωση των συμπτωμάτων. Οι μακρολίδες μειώνουν τη δυνατότητα των μικροβίων να προκαλέσουν λοίμωξη μέσω και άλλων μηχανισμών. Ειδικότερα, μειώνουν την ικανότητα προσκόλλησης των παθογόνων στις εσωτερικές επιφάνειες, ενώ παρεμβαίνουν στην έκφραση των παραγόντων μόλυνσης.

Η κληριθρομυκίνη ιδιαίτερα φαίνεται να μειώνει τόσο τον όγκο, όσο και την ελαστικότητα των παραγόμενων πτυέλων, ενώ ελαττώνει την παραγωγή βλήννας στην παραγωγική ρινίτιδα.

Αρκετές μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι η συστηματική χρήση μακρολίδων σαν μέρος της αρχικής συνδυασμένης αγωγής με β-λακτάμη στη

Η επιλογή του κατάλληλου σκευάσματος για τη θεραπεία του ασθενή με υποψία CAP θα πρέπει να βασίζεται στο αντιμικροβιακό φάσμα της φαρμακευτικής ουσίας, στην ύπαρξη in vivo αντοχής, στην κλινική αποτελεσματικότητα, στο κόστος, στην ασφάλεια και ανοχή, καθώς και στην ευκολία λήψης του

θεραπεία της CAP, φαίνεται να συνδέεται τόσο με μείωση της θνητότητας, όσο και με μείωση του χρόνου παραμονής στο νοσοκομείο για τους ασθενείς που χρειάζονται νοσηλεία. Η ασφάλεια των μακρολίδων τεκμηριώνεται από τις μικρές σε αριθμό και ένταση παρενέργειες, που συνίστανται κυρίως σε ήπια γαστρεντερικά ενοχλήματα που συνήθως υποχωρούν εύκολα. Οι μακρολίδες μεταβολίζονται μέσω του ηπατικού κυτοχρώματος P450 και αλληλεπιδρούν με φάρμακα που μεταβολίζονται ανάλογα (βαρφαρίνη, στατίνες, φαινοϋτοΐνη, θεοφυλλίνη, βαλπροάτη, ομεπραζόλη, σιζαπρίδη κ.α).

Συμπεράσματα

Η επιλογή του κατάλληλου σκευάσματος για τη θεραπεία του ασθενή με υποψία CAP θα πρέπει να βασίζεται στο αντιμικροβιακό φάσμα της φαρμακευτι-

κής ουσίας, στην ύπαρξη in vivo αντοχής, στην κλινική αποτελεσματικότητα, στο κόστος, στην ασφάλεια και ανοχή, καθώς και στην ευκολία λήψης του. Το κατάλληλο σκεύασμα θα πρέπει να έχει ως αποτέλεσμα τη γρήγορη ύφεση των σημείων και συμπτωμάτων της λοίμωξης, τη μείωση της θνητότητας, καθώς και της ανάγκης για νοσηλεία. Γνωρίζοντας πως η αρχική αγωγή είναι εμπειρική, ο αντιμικροβιακός παράγοντας που θα επιλεγεί θα πρέπει να καλύπτει το φάσμα των συνήθως εμφανιζόμενων παθογόνων. Η αυξανόμενη αναγνώριση του ρόλου των παθογόνων στην πνευμονία έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη χρήση νεότερων μακρολίδων. Από τις νεότερες μακρολίδες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της CAP, η χαμηλή συγκέντρωση πλάσματος για την αζιθρομυκίνη προκαλεί σκεπτικισμό για την αποτελεσματικότητά της σε πιθανή βακτηριακή πνευμονία. Η κληριθρομυκίνη δείχνει υψηλή αποτελεσματικότητα, πετυχαίνοντας υψηλά επίπεδα συγκέντρωσης στο πλάσμα, ενώ ταυτόχρονα εμφανίζει συγκεντρώσεις στο πνευμονικό παρέγχυμα που είναι μεγαλύτερες της MIC τόσο για τα άτυπα, όσο και για τα τυπικά παθογόνα, συμπεριλαμβανομένων των περισσότερων ανθεκτικών στις μακρολίδες στελεχών του *S. pneumoniae*⁹.

Βιβλιογραφία

1. Bartlett JG, Breinman RF, Mandell LA, File TM. Community acquired pneumonia in adults: Guidelines for management. Clin Infect Dis 1998; 26:811-838.
2. Finch RG, Woodhead MA. Practical consideration and guidelines for the management of community-acquired pneumonia. Drugs 1998; 55:31-45.
3. Niederman MS, Mc Combs JS, Unger AN, et al. The cost of treating community acquired pneumonia. Clin Ther 1998; 20:820-837.
4. Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, et al. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: The frequency of atypical agents and clinical course. Am J Med 1996; 101:508-515.
5. Steinhoff D, Lode H, Ruckdeschel G, et al. Chlamydia pneumonia as a cause of community acquired pneumonia in hospitalized patients in Berlin. Clin Infect Dis 1996; 22:958-964.
6. King DE, Pippin HJ. Community-acquired pneumonia in adults: Initial antibiotic therapy. Am Fam Phys 1997; 56:544-550.
7. Viisalli MA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Susceptibility of penicillin-susceptible and -resistant pneumococci to dirithromycin compared with susceptibilities to erythromycin, azithromycin, clarithromycin, roxithromycin, and clindamycin. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41:1867-1870.
8. Shortridge D, Doern G, Beyer J, et al. Prevalence of macrolide resistance mechanisms in Streptococcus pneumoniae from US. Poster presented at The 36th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. November 12 to 15 1998; Denver, Colorado.
9. McCarthy JM. Clarithromycin in the Management of Community-Acquired Pneumonia. Clinical Therap 2000; 22(3):281-294.
10. International Guidelines for the Treatment of Community Acquired Pneumonia in Adults. The Role of Macrolides, TM File Jr, Tan JS, Drugs 2003; 63(2):181-205.