

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ КОМБИНАЦИЕЙ ЦЕФЕПИМА И КЛАРИТРОМИЦИНА

А.Я. Дзюблик, А.А. Мухин

Институт фтизиатрии и пульмонологии, Киев

Резюме. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что комбинированная ступенчатая антибиотикотерапия цефепимом и кларитромицином (внутривенное струйное введение цефепима (Максипим, Бристоль Майерз Сквибб, США) в дозе 2 г каждые 12 ч и внутривенное капельное введение кларитромицина (Клацид, Эббот, США) в дозе 0,5 г каждые 12 ч на протяжении 3–4 дней с переходом в дальнейшем (в случае соответствия пациента критериям перевода на пероральный прием антибиотика) на введение цефепима в прежнем режиме и пероральное применение кларитромицина в дозе 0,5 г каждые 12 ч на протяжении 5–9 дней) позволила достичь положительных результатов (излечение или улучшение) у 93,3% больных с тяжелым течением внебольничной пневмонии. Высокая эффективность комбинированного антибактериального лечения цефепимом и кларитромицином позволяет рассматривать ее в качестве терапии выбора больных с тяжелым течением внебольничной пневмонии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, ступенчатая терапия, цефепим, кларитромицин.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ КОМБІНАЦІЄЮ ЦЕФЕПІМУ ТА КЛАРИТРОМІЦИНУ

О.Я. Дзюблик, О.О. Мухін

Резюме. Результаты проведенного дослідження свідчать, що комбінована ступінчаста антибіотикотерапія цефепімом і кларитроміцином (внутрішньовенне струмене введення цефепіму (Максипім, Бристоль Майерз Сквібб, США) у дозі 2 г кожні 12 год і внутрішньовенне крапельне введення кларитроміцину (Клацид, Эббот, США) у дозі 0,5 г кожні 12 год протягом 3–4 днів з переходом надалі (у випадку відповідності пацієнта критеріям переведення на пероральний прийом антибіотика) на прийом цефепіму у тому ж режимі і пероральне застосування кларитроміцину до дозі 0,5 г кожні 12 год протягом 5–9 днів) дозволила досягти позитивних результатів (вилікування або покращання) у 93,3% хворих з тяжким перебігом негоспітальної пневмонії. Висока ефективність комбінованої антибактеріального лікування цефепімом і кларитроміцином дозволяє розглядати його в якості терапії вибору хворих з тяжким перебігом негоспітальної пневмонії.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, ступінчаста терапія, цефепім, кларитроміцин.

EFFICACY OF TREATMENT OF PATIENTS WITH SEVERE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA BY COMBINATION OF CEFEPIME AND CLARITHROMYCIN

A. Ya. Dzyublyk, A. A. Mukhin

Summary. The results of conducted study represent, that combined step-down antibacterial therapy with cefepime and clarithromycin (i.v. introduction of cefepime (Maxipim, BMS, USA) in dose 2,0 twice a day and i.v. introduction of clarithromycin (Klacid, Abbott Lab., USA) in dose 0,5 twice a day during 3–4 days with passage to (in case of compliance with criteria of transfer to *per os* introduction) using of cefepime in previous regimen and *per os* application of clarithromycin 0,5 twice a day during 5–9 days) it allow to reach positive results (cure or improvement) in 93,3% of cases with severe community-acquired pneumonia. High efficacy of combined antibacterial treatment allows considering that treatment with cefepime and clarithromycin maybe as a therapy of choice in case severe community-acquired pneumonia.

Key words: community-acquired pneumonia, step-down antibacterial therapy, cefepime, clarithromycin.

Адрес для переписки:

Дзюблик Александр Ярославович

03680, Киев ул. Н. Амосова, 10

Институт фтизиатрии и пульмонологии

им. Ф.Г. Яновского АМН Украины

ВВЕДЕНИЕ

Пневмония и в настоящее время продолжает оставаться одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний человека. Так, в Украине в 2003 г. по официальным статистическим данным заболеваемость пневмонией среди взрос-

лых составила 394,3 случая на 100 тыс. населения. При этом наиболее высокие уровни заболеваемости отмечены в Ивано-Франковской, Полтавской и Киевской областях (соответственно, 640,3; 605,9 и 565,0 случая на 100 тыс. населения), а самые низкие — в Автономной республике Крым, Черкасской области и в г. Севастополе (соответствен-

но, 223,3; 252,4 и 256,1 случая на 100 тыс. населения) [1].

Пневмония занимает первое место среди причин смертности от инфекционных болезней и шестое место среди всех причин смертности в США [2, 3]. В Украине в 2003 г. этот показатель среди взрослых составил 12,8 случая на 100 тыс. населения. Наиболее высокая смертность от пневмонии отмечена в Донецкой области, г. Киеве и г. Севастополе (соответственно, 23,4; 22,4 и 19,1 случая на 100 тыс. населения) [1].

Крайне важным является своевременное выявление больных с тяжелым течением пневмонии и выделение их в отдельную группу. Такой подход обусловлен высокой летальностью (30–54%) таких пациентов, особенностями этиологии заболевания и необходимостью в проведении неотложной интенсивной терапии [4]. Почти у 2/3 больных с тяжелым течением внебольничной пневмонии (ВП) заболевание развивается на фоне тяжелой сопутствующей патологии [5].

Согласно современным представлениям, ВП с тяжелым течением — это особая форма заболевания различной этиологии, которая проявляется тяжелым интоксикационным синдромом, гемодинамическими изменениями, выраженной дыхательной недостаточностью и/или признаками тяжелого сепсиса или септического шока, характеризуется неблагоприятным прогнозом и требует проведения интенсивной терапии [6]. Тяжелое течение заболевания диагностируют приблизительно у 10% больных ВП [7].

Для определения тяжести течения ВП предложены различные критерии. Заслуживают внимания критерии, приведенные С.В. Яковлевым, которые учитывают также факторы неудовлетворительного прогноза, наличие которых достоверно увеличивает риск летального исхода — тяжелая сопутствующая патология, мультилобарное поражение, наличие внелегочного очага инфекции [4, 6].

Выделяют основные (клинические) и дополнительные (лабораторные) критерии тяжелого течения ВП.

Основные (клинические) критерии тяжелого течения ВП:

1. Острая дыхательная недостаточность:
 - частота дыхания 30 в 1 мин и более;
 - насыщение крови кислородом менее 90%.
2. Гипотензия:
 - систолическое артериальное давление (АД) ниже 90 мм рт. ст.;
 - диастолическое АД ниже 60 мм рт. ст.
3. Двухстороннее или многодолевое поражение легких.
4. Острая почечная недостаточность.
5. Нарушение сознания.
6. Тяжелая сопутствующая патология (застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, декомпенсированный сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность)

7. Внелегочный очаг инфекции (менингит, перикардит и др.).

Дополнительные (лабораторные) критерии тяжелого течения ВП.

- лейкопения,
- гипоксемия,
- гемоглобин меньше 100 мг/л,
- гематокрит меньше 30%.

Предложенные критерии позволяют быстро оценить тяжесть состояния пациента еще на амбулаторном этапе или в приемном отделении. Наличие хотя бы одного из приведенных критериев свидетельствует о тяжелом течении ВП.

Наиболее удобными и доступными в практической деятельности являются критерии, разработанные Американским торакальным обществом (АТО) в 2001 г., которые нашли свое отражение в приказе МЗ Украины № 499 от 28.10.2003 [8, 9]. **Рекомендуют выделять «малые» и «большие» критерии тяжелого течения ВП.**

«Малые» критерии тяжелого течения ВП:

- частота дыхания 30 в 1 мин и более;
- нарушение сознания;
- SaO₂ меньше 90% (по данным пульсоксиметрии), РаО₂ ниже 60 мм рт. ст.;
- систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.;
- двухстороннее или многодолевое поражение легких, полости распада, плевральный выпот.

«Большие» критерии тяжелого течения ВП:

- необходимость в проведении искусственной вентиляции легких;
- быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких — увеличение размеров инфильтрации больше чем на 50% на протяжении ближайших 2 дней;
- септический шок или необходимость введения вазопрессорных препаратов на протяжении более 4 ч;
- острая почечная недостаточность (количество мочи меньше 80 мл за 4 ч или уровень креатинина в сыворотке крови выше 0,18 ммоль/л или концентрация азота мочевины выше 7 ммоль/л (азот мочевины = мочевины (ммоль/л) / 2,14) при отсутствии хронической почечной недостаточности).

О тяжелом течении ВП свидетельствует наличие у больного не менее двух «малых» или одного «большого» критерия, каждый из которых достоверно повышает риск развития летального исхода. В таких случаях рекомендуется неотложная госпитализация больных в отделение интенсивной терапии и реанимации.

Наиболее часто тяжелое течение ВП вызывают *S. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *S. aureus*, *H. influenzae*, представители семейства *Enterobacteriaceae*, значительно реже — *P. aeruginosa*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* и *P. carinii*. При этом, по данным J. Bartlett [10], летальность при ВП, вызванной *S. pneumoniae*, составляет 12%, грамотрицательными бактериями — 35–60%, легионеллами — 15–25%, *C. pneumoniae* — 7% и микоплазмами — менее 1%.

Основу лечебных мероприятий у больных с тяжелым течением ВП составляет антибактериальная терапия, которая должна быть тщательно спланированной. Это связано с тем, что неадекватное лечение на первом его этапе существенно ухудшает прогноз [4]. Выбор режима начальной антибактериальной терапии практически всегда основан на эмпирическом подходе поскольку задержка с введением первой дозы антибиотика даже на 8 ч приводит к достоверному увеличению летальности [11].

Согласно приказа МЗ Украины № 499 [9], для лечения больных с тяжелым течением ВП без наличия факторов риска *P. aeruginosa* должна применяться комбинированная внутривенная терапия защищенным аминопенициллином или цефалоспорином III поколения (цефтриаксон или цефотаксим) в сочетании с макролидом. Такое сочетание антибиотиков является активным в отношении большинства аэробных грамположительных и грамотрицательных возбудителей, а также атипичных микроорганизмов. В тоже время, по данным Н. Cassiera и М. Niederman [12], в качестве препаратов выбора для лечения этого контингента пациентов может быть использована комбинация цефалоспоринов IV поколения и макролида.

В настоящее время в клинической практике из группы цефалоспоринов IV поколения наиболее широко применяют цефепим. Этот антибиотик по многим параметрам близок к цефалоспоринов III поколения. Однако благодаря некоторым особенностям химической структуры (биполярность) обладает повышенной способностью проникать через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий и относительной устойчивостью к гидролизу хромосомными β -лактамазами класса С. Поэтому, наряду со свойствами, характерными для цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) цефепим обладает следующими особенностями [13]:

- высокой активностью в отношении *P. aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов;
- активностью в отношении микроорганизмов-гиперпродуцентов хромосомных β -лактамаз класса С, таких как *Enterobacter spp.*, *C. freundii*, *Serratia spp.*, *M. marganii*, *P. stuartii*, *P. rettgeri*;
- более высокую устойчивость к гидролизу β -лактамазами расширенного спектра действия (ESBL), которые вырабатывают *Klebsiella spp.*, *E. coli*, *Proteus spp.* и другие грамотрицательные бактерии.

Из макролидных антибиотиков, имеющих форму для парентерального введения, в Украине зарегистрированы 3 препарата — эритромицин, спирамицин и кларитромицин. Среди них наиболее современным антибиотиком является кларитромицин. Препарат отличается улучшенной фармакокинетикой и сбалансированной активностью против патогенов, локализирующихся как

вне- так и внутриклеточно [14]. Важной особенностью кларитромицина является образование в организме пациента активного метаболита — 14-гидрокси-кларитромицина, который обладает антибактериальной активностью. В отношении многих возбудителей антибиотик и метаболит проявляют аддитивный эффект, а на *Legionella spp.* и некоторые другие микроорганизмы действуют синергично. Этот феномен и объясняет превосходство кларитромицина над другими макролидными антибиотиками по активности в отношении *Legionella spp.*, являющейся частой причиной тяжелого течения ВП.

Цель работы — изучение эффективности и безопасности сочетания цефепима и кларитромицина в лечении больных с тяжелым течением ВП.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытое несравнительное исследование включили 15 больных с тяжелым течением ВП (мужчин — 13 (86,7%), женщин — 2 (13,5%)), возраст — от 18 до 57 лет, средний возраст — $37,2 \pm 5,6$ года. Верификацию диагноза проводили с учетом критериев приказа МЗ Украины № 499 (табл. 1) [9].

Таблица 1
Распространенность клинико-рентгенологических проявлений ВП и сопутствующих заболеваний у обследованных больных, абс. число (%)

Признак	Количество пациентов
<i>Клинические симптомы:</i>	
температура тела выше 38,3 °C	14 (93,3)
кашель	15 (100)
мокрота	12 (80,0)
боль в груди	7 (46,7)
одышка	15 (100)
спутанное сознание	3 (20,0)
гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.)	4 (26,7)
мелкопузырчатые хрипы и/или крепитация	15 (100)
<i>Рентгенологические проявления:</i>	
мультилобарная инфильтрация (больше 2 долей)	9 (60,0)
двухсторонняя инфильтрация	6 (40,0)
плевральный выпот	5 (33,3)
<i>Сопутствующие заболевания:</i>	
сердечно-сосудистой системы	1 (6,7)
дыхательной системы	2 (13,3)
нервной системы	1 (6,7)
сахарный диабет I типа	1 (6,7)

В исследование не включали пациентов с наличием гиперчувствительности к β -лактамам и макролидным антибиотикам или предшествующей терапии этими препаратами (введение более 1 дозы), с вторичным иммунодефицитом (ВИЧ, нейтропения (количество нейтрофилов меньше $1 \cdot 10^9$ /л), прием преднизолона в дозе более 10 мг/сутки в течение 3 недель), с выраженной почечной недостаточностью (уровень креатинина сыворотки крови выше 0,2 ммоль/л), а также женщин в период беременности или кормления грудью.

В лечении больных применяли эмпирическую комбинированную ступенчатую антибактериальная терапия. Начинали лечение с внутривенного (в/в) струйного введения цефепима (Максипим, Бристоль Майерз Сквибб, США) в дозе 2 г 2 раза в сутки и в/в капельного введения кларитромицина (Клацид, Эббот, США) в дозе 0,5 г 2 раза в сутки. Через 3–4 дня (в случае соответствия пациента критериям перевода на пероральный прием антибиотика [9, 13]) терапию продолжали цефепимом (в прежнем режиме) и кларитромицином в дозе 0,5 г 2 раза в сутки *per os*. Продолжительность антибиотикотерапии, в среднем, составляла $10,4 \pm 1,4$ дня.

Общее состояние пациентов и выраженность клинических признаков ВП оценивали до лечения, через 24 и 72 ч, а также на 10 и 15-й день после его начала. До начала и на 10–15 день лечения (при наличии показаний и в более поздние сроки) всем больным выполняли клинический анализ крови и мочи, биохимические исследования крови (определяли уровень билирубина, активность трансаминаз сыворотки крови, креатинина, содержание мочевины), а также рентгенологическое обследование (рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях). Бактериологическое исследование проводили при наличии мокроты, которая отвечала необходимым критериям: количество лейкоцитов составляло более 25, эпителиальных клеток менее 10 — в поле зрения ($\times 100$). Количественную оценку вегетирующей в мокроте микробной популяции проводили с помощью количественного метода по Dixon и Miller (1965) в модификации Л.Г. Селиной (1980) путем посева на соответствующие плотные питательные среды. Диагностическую ценность результатов микробиологического исследования мокроты оценивали как высокую, если количество выявленного в нем потенциального возбудителя заболевания составляла не менее 10^6 КОЕ в 1 мл.

Клиническую эффективность антибиотиков оценивали по комплексу показателей клинкорентгенологического обследования. Клинически эффективными препараты считали, если полностью исчезали или значительно уменьшалась выраженность симптомов заболевания или рентгенологических проявлений после завершения исследования. Безопасность терапии оцени-

вали по частоте возникновения побочных явлений и по изменениям показателей лабораторных исследований. Статистическую обработку данных проводили с помощью методов вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Микробиологическое исследование мокроты провели у 12 (80,0%) больных. У 10 пациентов выделили 15 штаммов микроорганизмов: у 5 — по 2 штамма (*S. pneumoniae* и *E. coli*; *S. pneumoniae* и *S. aureus*; *S. pneumoniae* и *E. cloacae*; *S. pneumoniae* и *K. pneumoniae*; *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*) и у 5 — по 1 (*S. pneumoniae* — 3; *K. pneumoniae* — 1; *S. aureus* — 1). Все выделенные микроорганизмы были чувствительны к цефепиму.

Иммуноферментный тест для определения в моче специфического антигена *L. pneumophila* (1-го серотипа) и серологические методы для выявления титра антител *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* из-за отсутствия возможности проведены не были. Поэтому полностью исключить роль этих возбудителей в возникновении заболевания у наших пациентов не представлялось возможным.

Динамика основных клинических проявлений внебольничной пневмонии представлена в таблице 2. Следует отметить, что уже через 24 ч после начала лечения у 1 больного выявили прогрессирование процесса — повысилась температура тела до 40°C , усилилась одышка и кашель, а также увеличились размеры инфильтрации в легких. В связи с этим больного из исследования исключили и антибактериальную терапию продолжили меропенемом в дозе 1 г 3 раза в сутки в/в струйно в комбинации с ципрофлоксацином в дозе 0,4 г 2 раза в сутки в/в капельно. Результаты микробиологического исследования, полученные через 96 ч после начала антибиотикотерапии, свидетельствовали о том, что причиной заболевания у этого пациента явилось сочетание *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* (согласно современным принципам антибиотикотерапии, больной с заболеванием, вызванным *P. aeruginosa*, должен лечиться 2 антибактериальными препаратами, активными против этого возбудителя).

У остальных 14 больных через 24 ч от начала лечения ухудшения состояния не отметили, а через 72 ч выявили отчетливую тенденцию к уменьшению клинических симптомов ВП. К 15-му дню от начала лечения лишь у 8 (57,1%) больных исчезли все клинические проявления ВП, у остальных — значительно уменьшились.

Анализ результатов лабораторных исследований крови показал, что на 15-й день от начала лечения имелось достоверное снижение СОЭ (с $32,0 \pm 4,3$ до $7,8 \pm 5,6$ мм/ч; $p < 0,05$) и уменьшение количества лейкоцитов (с $13,1 \pm 3,4 \cdot 10^9$ /л до $6,2 \pm 1,9 \cdot 10^9$ /л; $p < 0,05$).

При рентгенологическом исследовании, проведенном на 10–15 день от начала терапии, у 71,4% больных отметили полное исчезновение

Таблиця 2

Динамика клинических симптомов у больных с тяжелым течением ВП в процессе лечения, абс. число (%)

Симптом	До лечения	Дни (часы) от начала лечения			
		1-й (24 ч)	3-й (72 ч)	10-й	15-й
	Количество пациентов				
Температура тела > 37° С	15 (100)	15 (100)	12 (85,7)	2 (14,3)	0
Одышка	15 (100)	15 (100)	13 (92,9)	5 (35,7)	0
Кашель	15 (100)	15 (100)	14 (100)	8 (57,1)	6 (42,9)
Мокрота	12 (80)	12 (80)	11 (78,6)	6 (42,9)	2 (14,3)
Спутанное сознание	3 (20)	3 (20)	0	0	0
Гипотензия	4 (26,7)	1 (6,7)	0	0	0
Мелкопузырчатые хрипы и/или крепитация	15 (100)	15 (100)	14 (100)	11 (78,6)	2 (14,3)

инфильтративных изменений в легких, у 28,6% — значительное уменьшение их выраженности.

Анализ динамики клинических и лабораторных данных свидетельствует, что проведенная комбинированная антибактериальная терапия цефепимом и кларитромицином позволила достичь положительных результатов (излечение или улучшение) у 14 (93,3%) больных.

Отмечена хорошая переносимость больными цефепима. В тоже время при в/в введении кларитромицина у 46,7% пациентов возникали явления флебита. Однако этот побочный эффект был не выраженным и не потребовал досрочной отмены препарата.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что комбинированная внутривенная антибиотикотерапия цефепимом и кларитромицином может рассматриваться в качестве терапии выбора больных с тяжелым течением ВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Фещенко Ю.І.* (ред.) (2004) Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим пульмонологічного профілю в Україні за 2002 та 2003 рр. Київ, 35 с.
2. *Naylor C.* (1998) Better care and better outcomes: the continuing challenge. *JAMA*, 279: 1392–1398.
3. *Lave J., Lin C., Fine M.* (1999) Economic costs associated with the management of patients with community-acquired pneumonia. *Semin. Resp. Crit. Care Med.*, 20(3): 189–197.
4. *Яковлев С.В.* (2002) Тяжелая внебольничная пневмония. В кн.: А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Н.Е. Чернеховская (ред.) Пневмония. Экономика и информатика, Москва, с. 266–279.
5. *Roson B., Carratala J., Dorca J. et al.* (2001) Etiology, reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *Clin. Infect. Dis.*, 14: 703–709.
6. *Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др.* (2003) Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Смоленск, 54 с.
7. *Donowitz G., Mandell G.* (2000) Acute pneumonia. In: G. Mandell, J. Bennett, R. Dolin (Eds.) Principles and practice of infectious disease. 5th ed., Churchill Livingstone, Philadelphia, p. 717–743.
8. *Niederman M., Mandell L., Anzueto A. et al.* (2001) American Thoracic Society: Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assesment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 163: 1730–1754.
9. Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 (2003) «Про затвердження Інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень». Київ, 100 с.
10. *Bartlett J.* (2001) Management of respiratory tract infections, 3 rd ed., Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 275 p.
11. *Bartlett J., Dowell S., Mandell L. et al.* (2000) Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.*, 31: 347–382.
12. *Cassiere H., Niederman M.* (2004) Внебольничная пневмония. В кн.: П.Е. Парсон, J.Е. Хефнер Секреты пульмонологии. Медпресс, Москва, с.178–187.
13. *Сидоренко С.В., Козлов С.Н.* (2002) Группа цефалоспоринов. В кн.: Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов (ред.) Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Боргес, Москва, с. 56–63.
14. *Scaglione F., Demartini G., Frascini F.* (1995) Distribution of clarithromycin to intracellular sites of infection: In: H. Neu, L. Young, S. Zinner (Eds) New macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. New York, p. 380–385.