

# Современные возможности диагностики и антибиотикотерапии бактериальных простатитов

К. Л. Локшин

Клиника урологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

**В**оспаление предстательной железы представляет собой наиболее частое урологическое заболевание среди мужчин репродуктивного возраста. По данным разных популяционных исследований, от 2 до 10% мужчин в течение жизни хотя бы раз испытывают симптомы воспаления предстательной железы.

В настоящее время общепринятой считается **клиническая классификация** простатита, предложенная Национальным институтом здоровья США в 1995 г. [1].

**Категория I.** Острый бактериальный простатит

**Категория II.** Хронический бактериальный простатит

**Категория III.** Хронический абактериальный простатит

*a.* Синдром воспалительной хронической тазовой боли

*б.* Синдром невоспалительной хронической тазовой боли

**Категория IV.** Бессимптомный воспалительный простатит (гистологический, лабораторный)

Категоризация простатита проводится в зависимости от остроты клинических проявлений и результатов лабораторного обследования. Следует отметить, что, по мнению большинства экспертов, в отношении хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли данная классификация далека от совершенства вследствие недостаточной изученности ряда вопросов, в частности этиологии и патогенеза отдельных категорий заболевания.

**Диагноз** простатита/синдрома хронической тазовой боли устанавливается при наличии соответствующих **клинических симптомов и лабораторных признаков воспаления и/или инфекции** в предстательной железе. В зависимости от степени выраженности и продолжительности клинических проявлений заболевание классифицируется как острое или хроническое (продолжительность более 3 мес). Из симптомов простатита чаще всего встречаются **боль** в промежности (у 46% больных), в мошонке (у 39%), в мочевом пузыре (у 6%), в половом члене (у 6%), в пояснице (у 2%) [2] и **симптомы нижних мочевых путей** (учащенное, болезненное и/или затрудненное мочеиспускание) [3]. Хотелось бы отметить, что ранее чуть ли не основным и наиболее распространенным симптомом воспаления предстательной железы считали эректильную дисфункцию (ЭД). В результате практически каждый пациент с ЭД подвергался различным обследованиям, целью которых было выявление «скрытого» простатита. Сейчас можно сказать, что такой подход не выдержал испытания временем, поскольку, как уже убедительно доказано, связь между эректильными расстройствами и «скрытым» простатитом нет. Большинство современных исследователей приходят к выводу, что у больных простатитом ЭД может возникать, но она вторична и является следствием снижения качества жизни при выраженных рас-

стройствах мочеиспускания и болевых проявлениях. Установлена четкая прямая связь между степенью выраженности болевых и микционных симптомов простатита и частотой возникновения ЭД [4–5].

Для оценки **степени выраженности симптомов** Национальным институтом здоровья США разработан и рекомендуется для повседневного клинического применения «Индекс симптомов хронического простатита» – NIH-CPSI (рис. 1) [6]. В данной анкете симптомы оцениваются по 3 категориям: боль и дискомфорт (от 0 до 21 балла), расстройства мочеиспускания (0–10 баллов), влияние на качество жизни (0–12 баллов). Использование анкеты позволяет количественно оценивать основные симптомы заболевания и их влияние на качество жизни пациента как на этапе диагностики простатита, так и после проведенного лечения.

Обязательное **физикальное обследование** включает пальцевое ректальное исследование, осмотр и пальпацию наружных половых органов. При остром бактериальном воспалении предстательная железа увеличена в размерах, отечна, пальпация ее может сопровождаться выраженной болезненностью. Массаж **простаты** при остром простатите противопоказан. При хроническом простатите/синдроме хронической тазовой боли патогномоничных, или специфических, признаков заболевания при ректальном исследовании как таковых не существует. Исследование у этих пациентов проводится во многом с дифференциально-диагностической целью для исключения прочих заболеваний простаты и прямой кишки [7].

**Лабораторное обследование** играет ключевую роль в диагностике и клинической классификации простатита. При наличии клинических проявлений острого простатита достаточными считаются общий анализ и бактериологическое исследование (посев) средней порции мочи. При подозрении на хронический простатит обязательной является трехстаканная проба мочи с исследованием секрета простаты (проба по Meares–Stamey; рис. 2) [8]. Дополнительно у пациентов группы высокого риска по заболеваниям, передающимся половым путем (ЗППП), целесообразно взятие мазков из уретры для исключения наличия таких микроорганизмов, как *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* и *Trichomonas vaginalis*. К группе высокого риска по ЗППП относятся пациенты, часто меняющие половых партнеров, не использующие или не всегда использующие барьерные методы контрацепции, не желающие или не имеющие возможность обследоваться и лечиться.

Следует подчеркнуть, что в отличие от общепринятой в нашей стране трехстаканной пробы, при которой проводится только микроскопия/общий анализ полученных образцов, при проведении исследования по Meares–Stamey обязательно еще и культуральное их исследование. Именно посев всех полученных порций мочи и секрета простаты позволяет дифференцировать микроорганизмы из предстательной же-

**Рис. 1. Индекс симптомов хронического простатита (NIH-CPSI, 1999).****Боль и дискомфорт**

1. Приходилось ли Вам в течение последней недели испытывать боль в следующих областях?

А. В области промежности	Да 1	Нет 0
Б. В области мошонки	Да 1	Нет 0
В. В области полового члена вне акта мочеиспускания	Да 1	Нет 0
Г. В нижних отделах живота	Да 1	Нет 0

2. Ощущали ли Вы в течение последней недели?

А. Боль или жжение при мочеиспускании	Да 1	Нет 0
Б. Боль или дискомфорт во время эякуляции	Да 1	Нет 0

3. Как часто Вы испытывали в течение последней недели боль или дискомфорт в любой из перечисленных выше ситуаций?

Никогда	0
Изредка	1
Иногда	2
Часто	3
Обычно	4
Всегда	5

4. Укажите степень боли/дискомфорта на шкале

Нет боли	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Непереносимая боль
----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------

**Мочеиспускание**

5. Как часто в течение последней недели Вы испытывали чувство неполного опорожнения мочевого пузыря?

Никогда	0
Менее чем в 1 из 5 мочеиспусканий	1
Менее чем в 1/2 мочеиспусканий	2
Приблизительно в 1/2 мочеиспусканий	3
Более чем в 1/2 мочеиспусканий	4
Почти всегда	5

6. Как часто в течение последней недели Вам приходилось мочиться чаще чем через 2 ч после последнего мочеиспускания?

Никогда	0
Менее чем в 1 из 5 мочеиспусканий	1
Менее чем в 1/2 мочеиспусканий	2
Приблизительно в 1/2 мочеиспусканий	3
Более чем в 1/2 мочеиспусканий	4
Почти всегда	5

**Влияние на качество жизни**

7. Приходилось ли Вам воздерживаться от дел, которые Вы обычно делаете, из-за имеющихся у Вас проявлений заболевания?

Нет	0
Изредка	1
Иногда	2
Часто	3

8. Как часто Вам приходилось думать о симптомах в течение последней недели?

Нет	0
Изредка	1
Иногда	2
Часто	3

**Качество жизни**

9. Как бы Вы отнеслись к тому, если бы Вам пришлось жить с имеющимися урологическими проблемами до конца жизни?

Отлично	0
Хорошо	1
Удовлетворительно	2
Смешанное чувство	3
Неудовлетворительно	4
Плохо	5
Очень плохо	6

Боль (1 абвг, 2, 3, 4) \_\_\_\_\_ Дизурия (5, 6) \_\_\_\_\_ Качество жизни (7, 8, 9) \_\_\_\_\_

лезы от микроорганизмов, колонизирующих уретру. Так, при загрязнении секрета простаты (или эякулята) грамположительной уретральной флорой число колониеобразующих единиц (КОЕ) в нем может превышать таковое в первой порции мочи (VB1) на порядок, но при этом число КОЕ в третьей порции мочи (VB3) никогда не превышает на порядок число КОЕ в первой порции мочи (VB1). Если источником микро-

организмов является простата, число КОЕ в третьей порции должно превышать число КОЕ в первой порции на порядок и более [9].

Как уже отмечалось ранее, именно исследование по Meares–Stamey позволяет отнести хронический простатит к той или иной категории. В табл. 1 приведены принципы классификации простатитов по категориям.

Рис. 2. Схема взятия пробы по Meares–Stamey.



Подчеркнем, что к **бактериальным** в настоящее время относят только простатиты категорий I и II. При этом основанием для признания простатита бактериальным служит выявление при бактериологическом исследовании одного из **доказанных** этиологических возбудителей (табл. 2) [10]. При этих условиях на долю бактериальных простатитов (категории I и II) приходится не более 10% от всех случаев простатита [11]. Подавляющее большинство диагностируемых простатитов относится к категории IIIа и IIIб – к так называемым абактериальным простатитам. В то же время Международный экспертный совет по заболеваниям предстательной железы под эгидой ВОЗ в 2005 г. признал, что этиологию абактериального простатита/синдрома хронической тазовой боли пока нельзя считать установленной [12]. Среди ряда возможных этиологий (интрапростатический рефлюкс, аутоиммунное асептическое воспаление, нарушение кровообращения и др.) одной из основных по-прежнему считают микробную.

Весьма вероятно, что некоторые из микроорганизмов, которые относят к группе сомнительных, являются «полноправными» возбудителями простатита. Подтверждают этот тезис результаты ряда исследований, продемонстрировавших, что в биоптатах простаты больных бактериальным хроническим про-

статитом III категории, по данным полимеразной цепной реакции, выявляется бактериальная флора, в то время как у здоровых мужчин ДНК бактерий в биоптатах отсутствует [13–15].

Наибольший интерес вызывает вопрос роли атипичных возбудителей в возникновении простатитов. К этим возбудителям относят возбудителей негонококковых уретритов – хламидии (*Chlamydia trachomatis*) и микоплазмы (главным образом *Mycoplasma genitalium* и *Ureaplasma urealyticum*). W. Weidner и соавт. провели систематический обзор исследований, посвященных изучению данного вопроса [16]. Авторы пришли к выводу: выявление *U. urealyticum* и/или *C. trachomatis* при трехстаканном тесте не служит доказательством того, что они являются возбудителями хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли, поскольку при современном состоянии микробиологии провести границу между локализацией микроорганизмов в уредре и инфицированием ими простаты практически невозможно. Таким образом, в настоящее время не существует теста, который бы мог дифференцировать атипичный микроорганизм из простаты от такового из уретры. В то же время есть все основания предполагать, что по крайней мере некоторые атипичные микроорганизмы способны вызывать воспаление не только в уредре, но и в предстательной железе.

Учитывая отсутствие ясности в вопросе этиологии большинства простатитов, становится очевидным, что обоснованный подбор антибиотикотерапии и других видов лечения является непростой задачей.

В повседневной клинической практике наиболее целесообразным представляется следование существующим **международным клиническим рекомендациям**, поскольку они разрабатываются ведущими экспертами в данной области и регулярно обновляются с учетом результатов новых клинических исследований.

Принципы современной диагностики и терапии простатитов изложены в рекомендациях VI Международных консультаций по развитию новых направлений в лечении рака простаты и заболеваний простаты (2006 г.) [12], в рекомендациях Европейской ассоциации урологов по ведению больных с инфекциями мочевых путей и мужского генитального тракта (2010 г.) [7] и в монографии «Урогенитальные инфекции» Меж-

Таблица 1. Критерии классификации простатита по категориям

Классификация простатита NIH по категориям	Острая инфекция	Возбудитель при посеве секрета простаты или 3-й порции мочи	Увеличение количества лейкоцитов при микроскопии секрета простаты или 3-й порции мочи
<b>I категория</b> Острый бактериальный	Да	Есть (исследуется средняя порция мочи)	Есть (исследуется средняя порция мочи)
<b>II категория</b> Хронический бактериальный	Нет	Есть	Есть или нет
<b>IIIа категория</b> Небактериальный Синдром воспалительной хронической тазовой боли	Нет	Нет	Есть
<b>IIIб категория</b> Небактериальный Синдром невоспалительной хронической тазовой боли	Нет	Нет	Нет
<b>IV категория</b> Бессимптомный воспалительный	Нет	Есть или нет	Есть или нет

**Таблица 2. Возбудители бактериальных простатитов**

Доказанные	Сомнительные
<i>E. coli</i>	Коагулазо-негативные <i>Staphylococci</i> (CNS)
<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Streptococcus spp.</i>
<i>P. mirabilis</i>	<i>Corynebacterium spp.</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. trachomatis</i>
Грамположительные	<i>Genital Mycoplasma spp.</i>
<i>E. faecalis</i>	Анаэробные бактерии
<i>S. aureus</i>	Дрожжевые грибы/HSV 1 и 2 <i>T. vaginalis</i>

дународного консультативного совета по урологическим заболеваниям (ISUD, 2010 г.) [17].

В соответствии с данными рекомендациями антибиотикотерапия показана не только большим острым бактериальным простатитом (категории I) и хроническим бактериальным простатитом (категория II), но и хроническим воспалительным абактериальным простатитом (категория IIIa). На первый взгляд не вполне обоснованное назначение антибиотиков при абактериальном простатите категории IIIa объясняется именно тем допущением, что современная микробиологическая диагностика, как отмечалось выше, не всегда позволяет установить возбудителя заболевания, даже когда в секрете простаты и/или 3-й порции мочи имеется повышенное содержание лейкоцитов.

### Рекомендуются следующие схемы антибиотикотерапии

#### 1. Острый бактериальный простатит (категория I).

Продолжительность 4 нед; сначала внутривенное или внутримышечное лечение, затем – пероральная терапия. Препараты выбора: цефалоспорины III–IV поколения или фторхинолоны в качестве монотерапии или в сочетании с аминогликозидом.

#### 2. Хронический бактериальный простатит (категория II).

Продолжительность 4–6 нед. Препараты выбора – пероральные фторхинолоны.

#### 3. Хронический воспалительный абактериальный простатит (категория IIIa).

Сначала назначают на 2 нед, при эффективности антибиотикотерапия продолжается до 4–6 нед. Препараты выбора – пероральные фторхинолоны.

В дополнение к антибиотикотерапии при указанных формах простатита с целью уменьшения степени выраженности расстройств мочеиспускания может быть целесообразным использование  $\alpha_1$ -адреноблокаторов. При остром простатите в случае возникновения выраженной или острой задержки мочеиспускания показана эпицистостомия (предпочтительно пункционная).

Наиболее широко рекомендуемой и используемой группой антибиотиков при простатитах являются фторхинолоны [7, 12, 17]. Связано это с рядом свойств некоторых представителей данной группы препаратов, на которых хотелось бы остановиться подробнее.

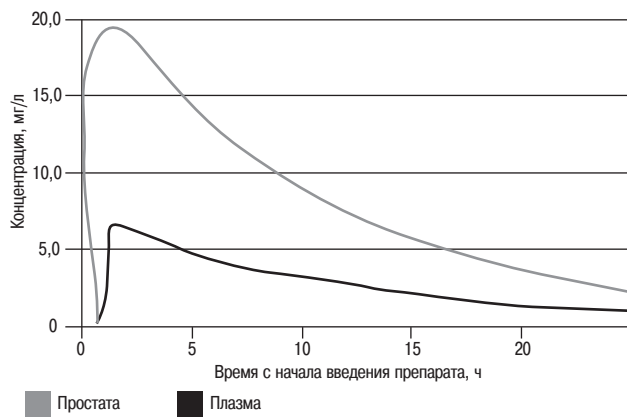
Во-первых, к фторхинолонам высока природная чувствительность возбудителей урогенитальных инфекций. В табл. 3 представлены данные по природной чувствительности бактерий к основным фторхинолонам, используемым при лечении простатитов: ципро- и левофлоксацину [18]. Отметим, что к левофлоксацину (таваник, Флексиду) несколько более чувствительны грамположительные микроорганизмы и некоторые атипичные возбудители, в частности микроплазмы/уреаплазмы, рассматривающиеся в качестве возможных возбудителей простатита.

**Таблица 3. Природная чувствительность возбудителей урогенитальных инфекций к ципрофлоксацину и левофлоксацину**

Микроорганизм	Ципрофлоксацин	Левофлоксацин
<i>Streptococcus spp.</i>	■	■
<i>E. faecalis</i>	■	■
<i>E. faecium</i>	■	■
<i>S. aureus</i> (метициллин-чувствительный)	■	■
<i>S. epidermidis</i>	■	■
<i>E. coli</i>	■	■
<i>P. mirabilis</i>	■	■
<i>P. vulgaris</i>	■	■
<i>Shigella spp.</i>	■	■
<i>Salmonella spp.</i>	■	■
<i>Klebsiella/Enterobacter/Serratia</i>	■	■
<i>Citrobacter spp.</i>	■	■
<i>Providencia spp.</i>	■	■
<i>Chlamydia spp.</i>	■	■
<i>Mycoplasma spp.</i>	■	■

Большинство штаммов чувствительно
  Чувствительны 50–80% штаммов
  Большинство (более 50%) штаммов устойчиво

**Рис. 3. Концентрация левофлоксацина в плазме и в ткани простаты**



ность. Фторхинолоны в этом отношении по праву считаются наиболее изученной группой средств. Приведем в качестве примера исследование эффективности левофлоксацина в дозировке 500 мг 1 раз в день в течение 28 сут у больных хроническим бактериальным простатитом (табл. 4) [20].

На 5–12-е сутки после 28-дневного курса положительный эффект имел место более чем у 90% больных, а через 6 мес наблюдения сохранялся почти у 2/3 пациентов.

В отношении острого простатита (I категории) немаловажно, что используемые в терапии данного заболевания фторхинолоны обычно имеют как парентеральную, так и пероральную формы. Это позволяет после стихания общих проявлений острого воспаления переходить с одной формы введения (внутривенной или внутримышечной) препарата на другую (прием внутрь) без смены препарата, что считается одним из условий оптимальной антибиотикотерапии.

Немаловажен и профиль безопасности препаратов, особенно если учитывать, что курсы антибиотикотерапии при простатитах весьма продолжительные. Фторхинолоны в целом считаются хорошо переносимыми антибиотиками, крайне редко приводящими к серьезным нежелательным явлениям, тем более к таким, в результате которых требуется отмена препарата. По частоте вызываемых или нежелательных явлений внутри класса фторхинолонов имеются некоторые отличия (табл. 5) [21].

По совокупности возможных нежелательных явлений среди фторхинолонов наилучшим профилем безопасности обладает левофлоксацин. При его использовании отмечается наименьшее среди фторхинолонов и клинически незначимое влияние на интервал  $Q-T$  и крайне редки случаи тендовагинита и фототоксические реакции (менее 0,05% случаев) [22].

Таким образом, благодаря высокой эффективности и безопасности фторхинолоны являются препаратами выбора при терапии простатитов бактериальной природы.

**Заключение**

Диагностика и лечение простатитов остается весьма непростой задачей, требующей изучения и проведения не одного научного исследования. Краеугольным камнем в диагностике и категоризации хронических простатитов является трехстаканная проба по Maeres–Stamey, предполагающая не только микроскопию, но и посев всех полу-

**Таблица 4. Клиническая эффективность левофлоксацина при терапии бактериального простатита**

Период после окончания терапии	Клиническая эффективность	
	% больных	95% ДИ
5–12 сут	92	84,8–96,5
1 мес	77,4	68,2–84,9
3 мес	66,0	56,2–75,0
6 мес	61,9	51,9–71,2

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Еще одним, практически уникальным, свойством ципро- и левофлоксацина является их способность проникать и накапливаться (!) в ткани предстательной железы. Фактически ни одна из существующих групп антибактериальных препаратов не может сравниться по данному параметру с этими фторхинолонами, в особенности при хроническом воспалении. Так, через 3 сут приема левофлоксацина в дозировке 500 мг/сут его концентрация в ткани предстательной железы (полученной в ходе трансуретральной резекции) почти в 3 раза превышает концентрацию в плазме (рис. 3) [19].

Одним из главных параметров при использовании любого препарата является его клиническая эффектив-

**Таблица 5. Безопасность фторхинолонов: нежелательные явления****Со стороны желудочно-кишечного тракта** (диарея, тошнота, боли в животе и др.)

Пефлоксацин &gt; ципрофлоксацин = левофлоксацин &gt; норфлоксацин &gt; офлоксацин

**Со стороны центральной нервной системы** (головная боль, головокружение и др.)

Норфлоксацин &gt; ципрофлоксацин &gt; офлоксацин &gt; пефлоксацин &gt; левофлоксацин

**Фототоксичность** (изменения со стороны кожи: эритема и др.)

Ломефлоксацин &gt; пефлоксацин &gt; ципрофлоксацин &gt; норфлоксацин = офлоксацин = левофлоксацин

ченных образцов. Без проведения этой пробы правильная диагностика и, соответственно, терапия хронического простатита не представляются возможными. Наиболее «сложной» группой являются так называемые абактериальные простатиты категории III, поскольку этиология большинства из них остается неясной. Очевидно, по мере накопления знаний часть «сомнительных» возбудителей перейдет в категорию «доказанных» и, соответственно, часть абактериальных простатитов примет статус бактериальных. Именно в связи с этим в международных клинических рекомендациях антибиотикотерапия при воспалительных простатитах категории IIIа считается показанной. Оптимальной группой антибактериальных препаратов при простатитах у большинства пациентов являются фторхинолоны, что обусловлено их высокой клинической эффективностью, удобством существующих форм и хорошей переносимостью. Левофлоксацин обладает широким спектром активности в отношении как доказанных, так и потенциальных возбудителей простатита и имеет наилучший профиль безопасности в группе.

**Литература**

1. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999; 282 (3): 236–7.
2. Zermann DH, Ishigooka M, Doggweiler R, Schmidt RA. Neurourological insights into the etiology of genitourinary pain in men. *J Urol* 1999; 161 (3): 903–8.
3. Alexander RB, Trissel D. Chronic prostatitis: results of an Internet survey. *Urology* 1996; 48 (4): 568–74.
4. Magri V, Perletti G, Montanari E et al. Chronic prostatitis and erectile dysfunction: results from a cross-sectional study. *Arch Ital Urol Androl* 2008; 80 (4): 172–5.
5. Müller A, Mulball JP. Sexual dysfunction in the patient with prostatitis. *Curr Opin Urol* 2005; 15 (6): 404–9. Review.
6. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ Jr et al. The National Institute of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of new outcome measure. *Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. J Urol* 1999; 162 (2): 369–75.
7. Grabe M (Cchairman), Bjerklund-Johansen TE, Botto H et al. Wagenleber. *Guidelines on Urological Infections. European Asso-*

*ciation of Urology* 2010. <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Urological%20Infections%202010.pdf>

8. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 1968; 5 (5): 492–518. No abstract available.
9. Stamey TA. Comment to Fowler & Mariano. *J Urol* 1984; 132: 471–3.
10. Naber KG, Weidner W. Prostatitis, epididymitis and orchitis. In: Armstrong D, Coben J, eds. *Infectious diseases. London: Mosby, 1999; Chapter 58.*
11. Weidner W, Schiefer HG, Krauss H et al. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1461 patients. *Infection* 1991; 19 (Suppl. 3): S119–25.
12. Schaeffer (chair), Anderson, Krieger; Lobel, Naber, Nakagawa, Nickel, Nyberg, Weidner - WHO Consultation, Paris 2005. Published in 2006.
13. Krieger JN, Jacobs RR, Ross SO. Does the chronic prostatitis/pelvic pain syndrome differ from nonbacterial prostatitis and prostatodynia? *J Urol* 2000; 164 (5): 1554–8.
14. Hochreiter WW, Duncan JL, Schaeffer AJ. Evaluation of the bacterial flora of the prostate using a 16S rRNA gene based polymerase chain reaction. *J Urol* 2000; 163 (1): 127–30.
15. Takahashi S, Riley DE, Krieger JN. Application of real-time polymerase chain reaction technology to detect prostatic bacteria in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *World J Urol* 2003; 21 (2): 100–4. Epub 2003 May 13.
16. Weidner W, Diemer T, Huwe P et al. The role of *Chlamydia trachomatis* in prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19 (6): 466–70. Review.
17. Naber KG, Schaeffer AJ, Heyns. *Urogenital Infections. ISUD, 2010.*
18. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Микроорганизмы и вызываемые ими инфекционные заболевания. *Consilium Medicum. Современная антимикробная терапия. 2005; 1 (7).*
19. Drusano GL et al. *AAC* 2000; 44 (8): 2046–51.
19. Naber KG. Management of bacterial prostatitis: what's new? *BJU International* 2008; 101, suppl. 3: 7–10.
20. Lipsky B, Baker C. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 352–64.
21. Ball P. *Current Therapeutic Research* 2003; 64: 646–61.

**Индекс лекарственных препаратов:**  
**Левофлоксацин: ФЛЕКСИД (Сандоз)**

\* —————