

# Исследование эффективности использования препарата Левостад (левофлоксацин) у больных хроническим неспецифическим простатитом

*И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко, В.В. Спиридоненко*

ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

Проведена оценка эффективности использования нового антибактериального препарата группы фторхинолонов Левостад (левофлоксацин) у 35 больных с хроническим неспецифическим простатитом. Установлена его высокая эффективность (88,2–100%). Препарат хорошо переносится и обладает минимальными побочными эффектами (5,7%).

**Ключевые слова:** Левостад, левофлоксацин, хронический простатит, лечение.

Хронический неспецифический простатит (ХНП) является довольно актуальной проблемой современной урологии и андрологии по причине широкой распространенности заболевания, длительного рецидивирующего течения и развития осложнений со стороны мочеполовых органов, включая нарушение половой и репродуктивной функций. Частота заболеваемости ХНП в последнее время заметно возросла и составляет, по данным различных авторов, около 35–40% мужчин после 35 лет [1].

Этиологическим фактором воспалительного процесса в предстательной железе чаще всего является специфическая или неспецифическая инфекция. Описан также неинфекционный (асептический) простатит. В этом случае альтернативное патогенное действие могут оказывать нарушения иммунологических, гормональных параметров, а также патология вегетативной нервной системы [1].

Этиологические инфекционные факторы условно можно разделить на несколько групп: специфическую (гонококки, трихомонада, хламидии, грибы, L-формы бактерий, микоплазмы, уреаплазмы, вирусы) и неспецифическую патогенную флору (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, кишечная палочка, *Proteus*, синегнойная палочка, *Klebsiella* и др.). В настоящее время прослеживается тенденция к увеличению количества микробных ассоциаций до 30–37,2%. Первоначально микробный фактор воспаления предстательной железы не обнаруживался у 4,8% пациентов [1].

Терапия ХНП, несмотря на достижения медицинской и фармакологической науки, даже в последние годы является задачей чрезвычайно сложной и неоднозначной.

Задачи терапии ХНП многовекторные. В первую очередь это патогенетическое воздействие, направленное на устранение факторов, способствующих и усугубляющих течение заболевания. Не менее важную роль играет проведение этиотропного лечения, а также предупреждение, а если необходимо, то и купирование осложнений и последствий простатита. Тактически необходима выработка схемы лечения в зависимости от этиологии, патогенеза и осложнений, а также необходимо обеспечить профилактику обострения ХНП путем превентивных курсов лечения и проведение общих лечебных мероприятий [1].

Этиотропное лечение ХНП обеспечивается применением антибактериальных препаратов, среди которых важное место занимают препараты группы фторхинолонов, к которым микроорганизмы еще не успели выработать факторы резистент-

ности, а также с учетом их фармакокинетических и фармакодинамических свойств. К подобного рода медикаментозным средствам относится один из препаратов фирмы «STADA» Левостад (левофлоксацин).

Левофлоксацин как лекарственный препарат разработан японскими исследователями фирмы Daichi Pharmaceutical Ltd. в 1993 г. [2, 3]. Препарат всесторонне апробирован в клиниках Европы, Америки, странах Азии [4–6].

**Химическая структура.** Левостад по химической структуре является фторхинолоном III поколения и представляет собой оптически активный левовращающий изомер офлоксацина – S(-)-энантиомер рацемической смеси офлоксацина. Левофлоксацин в 8–128 раз активнее, чем D-офлоксацин. В химической структуре левофлоксацина существенную роль играют две основные группы: 4-метил-пиперазинильная (обуславливающая усиление всасывания при приеме препарата внутрь, повышение его активности в отношении грамотрицательных бактерий, удлинение периода полувыведения) и оксаиноное кольцо (обуславливающее расширение спектра активности в отношении грамположительных бактерий, а также удлинение периода полувыведения). Левофлоксацин характеризуется в 2 раза большей активностью, чем офлоксацин.

**Фармакокинетика.** После приема внутрь происходит быстрое и практически полное всасывание Левостада. Максимальные концентрации в плазме обычно сохраняются в период от одного до двух часов после введения. Абсолютная биодоступность препарата составляет около 99%, что соответствует полному всасыванию препарата при приеме внутрь. Прием внутрь 500 мг Левостада с пищей немного (на 1 ч) удлиняет время достижения максимальной концентрации и незначительно (на 14%) снижает его значение. Таким образом, прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетические и фармакодинамические свойства Левостада. Связывание с белками крови составляет 24–38% и не зависит от его концентрации. В плазме и моче Левостад обладает стереохимической стабильностью и не подвергается метаболическому инвертированию в правовращающий изомер – D-офлоксацин. Левостад подвергается незначительному метаболизму в организме человека и в основном выводится с мочой в неизменном виде. После приема внутрь в течение 48 ч около 87% дозы выводится с мочой в неизменном виде и менее 4% в течение 72 ч с калом. Менее 5% дозы выводится с мочой в виде его единственных идентифицированных в организме дезметилевых и N-оксидных метаболитов. Период полувыведения Левостада из плазмы составляет от 6 до 8 ч после однократного приема внутрь. Длительный  $T_{1/2}$  позволяет назначать препарат один раз в день, что повышает комплаентность пациентов [7]. В табл. 1 приведены сравнительные фармакокинетические параметры левофлоксацина в сравнении с другими фторхинолонами. В табл. 2 продемонстрирован показатель проникновения левофлоксацина в ткань предстательной железы и в

Фармакокинетические параметры левофлоксацина в сравнении с другими фторхинолонами

Препарат (дозы, мг)	Биодоступность, %	Смак, мг/мл	T макс, ч	T 1/2, ч	Связывание с белками, %	Выведение с мочой, %	
						препарат	метаболит
<b>Левофлоксацин (500)</b>	<b>99</b>		<b>2,0</b>	<b>6-8</b>	<b>24-38</b>	<b>75-90</b>	<b>5</b>
Офлоксацин (200)	85-95	2,2-4,5	1,1-1,4	3-8	8-30	70-90	5-10
Ципрофлоксацин (500)	70-85	2,2-3,3	1,2	3,5->4,2	30-35	27->34	9-11
Спарфлоксацин (200)	60-90	0,77-1,17	4,4	16-22	45-56	5-10	до 40
Моксифлоксацин (200)	86	1,16->3,34	1,7	12-13	30-47	9,2-19	Нет данных

воспалительный экссудат, в сравнении с другими фторхинолонами, выраженный отношением: концентрация в биосубстрате/концентрация в сыворотке.

**Механизм действия.** Левостада, как и других фторхинолонов, связан с ингибированием активности двух бактериальных ферментов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, отвечающих за пространственные изменения в молекуле бактериальной ДНК, которые необходимы для нормальной репликации. Каждый из ферментов состоит из четырех субъединиц. ДНК-гираза состоит из двух *gyrA* и двух *gyrB* субъединиц (соответствующие гены *gyrA* и *gyrB*). Топоизомераза IV – из субъединиц *parC* и *parE* (соответствующие гены *parC* и *parE*). Поскольку топоизомеразы выполняют несколько разные функции, то для подавления жизнедеятельности микробной клетки достаточно ингибировать активность только одного фермента, активность второго может сохраняться. В связи с этим выделяют первичную и вторичную мишень действия препарата. Хинолонов, которые бы проявляли абсолютно одинаковое сродство к обоим топоизомеразам, не существует. Фторхинолоны отличаются по своей химической структуре и типу действия от лактамов (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы), аминогликозидов и макролидов. Таким образом, фторхинолоны могут быть активными против микроорганизмов, устойчивых к другим классам антимикробных препаратов.

**Спектр активности препарата** довольно широк. Левостада обладает широким спектром активности в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Левостада в большинстве случаев действует бактерицидно, в концентрациях, равных или немного превышающих МПК возбудителя. Левостада активен против большинства штаммов следующих видов микроорганизмов:

1. **Грамположительные микроорганизмы** (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*).

Таблица 2  
Показатель проникновения левофлоксацина в ткань предстательной железы и в воспалительный экссудат в сравнении с другими фторхинолонами

Препарат	Ткань предстательной железы	Воспалительный экссудат
<b>Левофлоксацин</b>	<b>1,28</b>	<b>0,96</b>
Ципрофлоксацин	1,86	1,17
Спарфлоксацин	1,44	1,17
Моксифлоксацин	Нет данных	0,84

2. **Грамотрицательные микроорганизмы** (*Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*).

3. **Внутриклеточные («атипичные») возбудители** (*Chlamydia*, *Mycoplasma*).

4. **Грамположительные микроорганизмы** (*Staphylococcus epidermidis*, Стрептококки группы C/F и G, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus milleri*, Стрептококки группы *viridans*).

5. **Грамотрицательные микроорганизмы** (*Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter kwoffii*, *Bordetella pertussis*, *Citrobacter diversus*) *koseri*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter sakazakii*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Pantoea (Enterobacter) agglomerans*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas fluorescens*, *Serratia marcescens*).

6. **Грамположительные анаэробы** (*Clostridium perfringens*) [8]

В табл. 3–5 приведены показатели сравнительной эффективности левофлоксацина в отношении различных возбудителей.

Таблица 3

Активность левофлоксацина (МПК<sub>50</sub>/МПК<sub>90</sub>, мг/л) в сравнении с другими фторхинолонами в отношении грамположительных аэробных бактерий [8]

Микроорганизм	Л	Ц	С	М	Г	ГМ	СТ
<i>S. aureus</i>	<b>4/16</b>	2/32	0,12/16	4/16	0,5/4	2/8	0,25/0,5
<i>S. epidermidis</i>	<b>4/8</b>	2/16	0,25/8	1/2	0,5/2	0,5/2	0,12/0,25
<i>S. saprophyticus</i>	<b>0,5/0,5</b>	0,5/0,5	0,25/0,25	0,12/0,25	0,25/0,25	0,015/0,03	НД
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<b>0,5/0,5</b>	0,5/1	0,25/0,5	0,12/0,25	0,5/0,5	0,015/0,03	НД
<i>S. agalactiae</i>	<b>0,5/1</b>	1/2	0,25/0,25	0,12/0,25	0,12/0,4	0,06/0,06	НД
<i>S. pneumoniae</i>	<b>1/1</b>	1/2	0,25/0,5	0,12/0,25	0,25/0,5	0,03/0,03	0,03/0,06
<i>Enterococcus faecalis</i>	<b>1/4</b>	1/16	0,25/2	0,25/4	0,5/2	0,06/2	НД

Примечание: Л – левофлоксацин, Ц – ципрофлоксацин, С – спарфлоксацин, М – моксифлоксацин, Г – гатифлоксацин, ГМ – гемифлоксацин, СТ – ситафлоксацин, НД – нет данных.

**Активность левофлоксацина (МПК<sub>50</sub>/МПК<sub>90</sub>, мг/л) в сравнении с другими фторхинолонами в отношении грамотрицательных аэробных бактерий [8]**

Микроорганизм	Л	Ц	С	М	Г	ГМ	СТ
Escherichia coli	<b>0,03/0,12</b>	0,015/0,25	0,03/0,12	0,06/0,5	0,02/0,1	0,015/0,015	0,008/0,5
Shigella spp.	<b>0,03/0,03</b>	0,015/0,003	0,03/0,03	0,03/0,06	0,03/0,03	0,004/0,008	0,008/0,015
Salmonella spp.	<b>0,06/0,06</b>	0,015/0,03	0,03/0,06	0,06/0,12	0,06/0,12	0,03/0,06	НД
Klebsiella pneumoniae	<b>0,06/0,12</b>	0,03/0,06	0,06/0,25	0,12/0,5	0,06/0,12	0,03/0,12	0,015/0,12
Neisseria gonorrhoeae	<b>0,008/0,015</b>	0,004/0,004	0,004/0,008	0,008/0,015	0,004/0,015	0,002/0,002	0,008/0,008

Примечание: Л – левофлоксацин, Ц – ципрофлоксацин, С – спарфлоксацин, М – моксифлоксацин, Г – гатифлоксацин, ГМ – гемифлоксацин, СТ – ситафлоксацин, НД – нет данных.

Таблица 5

**Активность левофлоксацина (МПК<sub>50</sub>/МПК<sub>90</sub>, мг/л) в сравнении с другими фторхинолонами в отношении внутриклеточных патогенов [8]**

Микроорганизм	Л	Ц	С	М	Г	ГМ
Mycoplasma pneumoniae	<b>0,5/0,5</b>	1/2	0,12/0,12	0,12/0,12	0,06/0,12	0,06/0,12
Ureaplasma urealyticum	<b>0,5/1</b>	4/8	0,25/0,5	0,25/0,25	0,5/1	0,12/0,25
Chlamydia pneumoniae	<b>0,5/1</b>	1/2	0,5/1	0,5/1	0,12/0,25	0,25/0,25

**Противопоказания для применения Левостада:** гиперчувствительность, эпилепсия, детский и подростковый возраст (до 18 лет), с осторожностью – пожилой возраст (высокая вероятность наличия сопутствующего снижения функции почек).

**Рекомендуемые дозы и режимы дозирования.** Стандартной является доза препарата Левостада 500 мг, принимаемая внутрь каждые 24 ч в соответствии с показаниями. Данные рекомендации применимы к пациентам с нормальной функцией почек (т.е. значением клиренса креатинина > 80 мл/мин). Прием внутрь следует производить за 2 ч до или через 2 ч после приема антацидов, содержащих магний, алюминий, поливитаминов, содержащих цинк, а также препаратов, содержащих сукральфат и катионы железа.

**Безопасность приема Левостада.** Левофлоксацин проявил себя как наиболее безопасный фторхинолон с низким уровнем гепатотоксичности (1 случай на 650 000 больных). Левофлоксацин, наряду с офлоксацином и моксифлоксацином, более безопасен в отношении патологического влияния на ЦНС. Кардиоваскулярное негативное воздействие левофлоксацина наблюдалось значительно реже, чем при использовании других фторхинолонов (1/15 млн назначений, у спарфлоксацина – в 1–3% случаев). Диарея, тошнота и рвота – наиболее частые побочные эффекты, связанные с левофлоксацином, однако они встречаются гораздо реже,

чем у других фторхинолонов. Частота побочных эффектов левофлоксацина и других фторхинолонов представлена в табл. 6 [4–6].

Установлено, что увеличение дозы левофлоксацина до 1000 мг/сут не приводит к росту числа побочных эффектов, а их вероятность не зависит от возраста пациента [9–11].

В целом уровень побочных реакций, связанных с левофлоксацином, наиболее низкий среди фторхинолонов, а переносимость левофлоксацина может быть расценена как очень хорошая [12]. Формирование резистентности к левофлоксацину возможно, однако в настоящее время устойчивость к препарату развивается наиболее медленно и не является перекрестной с другими антибиотиками.

**Преимущества и свойства** левофлоксацина, которые послужили основанием для выделения действующего начала офлоксацина в самостоятельный препарат: высокая клиническая эффективность, широкие показания к применению, устойчивость молекулы к трансформации в организме, достаточно хорошая переносимость, отсутствие взаимодействия с препаратами других фармакологических групп, наличие двух лекарственных форм – пероральной и инъекционной. Препарат выявляет более высокую активность в отношении грамположительных аэробных бактерий, «атипичных» патогенов – хламидий и микоплазм [2–6].

Таблица 6

**Сравнительная эффективность побочных эффектов левофлоксацина и других фторхинолонов (в %)**

Побочные эффекты	Фторхинолоны	Левофлоксацин
Общее число	9,3	<b>5,3</b>
Пищеварительный тракт	0,8-6,8	<b>0,6-1,5</b>
ЦНС	0,9-4,7	<b>1 на 6 000 000</b>
Аллергические реакции	0,4-2,1	<b>0,1</b>
Фототоксичность	0,5-2,0	<b>1 на 12 000 000</b>
Кардиоваскулярные	0,5-2,0	<b>0,2</b>
Почки/печень	0,5-4,5	<b>1 на 650 000</b>
Опорно-двигательный аппарат	0,5-2,0	<b>0,1-0,3</b>

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике сексопатологии и андрологии Института урологии НАМН Украины изучали клиническую эффективность препарата Левостад производства фирмы «STADA». Обследованы в динамике 35 пациентов с ХНП. Возраст больных 20 до 43 года. Средний возраст пациентов составил 29,3±1,7 года. Продолжительность заболевания от 3 мес до 7 лет.

Клиническая симптоматика у больных ХНП отличалась разнообразием: алгический синдром – у 25 (71,4%), дискомфорт в промежности – у 22 (62,9%), дизурические явления у 17 больных (48,8%), вегетососудистые расстройства – у 12 (34,3%), половые расстройства – у 9 (25,7%), в том числе – преждевременная эякуляция – у 7 (20,0%).

При объективном обследовании больных, в частности при ректальном исследовании предстательной железы, болезненность определена у 35 пациентов (100%); в 13 наблюдениях (37,1%) пальпировались расширенные и болезненные семенные пузырьки. Также проводили мониторинг общего состояния больных, анализы секрета предстательной железы, общий анализ мочи, бактериологическое и ультразвуковое исследование.

Левостад назначали в дозе 500 мг 1 раз в день на протяжении 15 дней.

Кроме Левостада в комплексное лечение больным ХНП с целью коррекции иммунного статуса и улучшения проникновения антибиотика в зону воспаления назначали иммуномодуляторы, гепатопротекторы, альфа-адреноблокаторы, фитотерапевтические препараты, симптоматическое и физиотерапевтическое лечение (магнитно-импульсная, виброакустическая, пневмовибромассаж, гипертермия предстательной железы) [13–17].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Применение комплексной терапии, включающей этиопатогенетическое лечение Левостадом, обеспечило быстрый клинический эффект. Болевые ощущения ликвидированы после лечения у 24 (96,0%) из 25 обследованных, дизурические явления купированы у 15 (88,2%) из 17 больных. Вегетососудистые расстройства купированы у 11 из 12 пациентов (91,7%). Вследствие ликвидации воспалительных явлений у 8 (88,9%) из 9 больных улучшилась половая функция (преждевременная эякуляция купирована у всех 7 пациентов – 100%).

Мониторинг лабораторных исследований проводили через месяц после терапии. В общих анализах крови и мочи до-

стоверных изменений не выявлено. Почечные и печеночные пробы также не дали достоверных изменений. При ультразвуковом исследовании продольный размер предстательной железы уменьшился в среднем с 4,4±0,2 до 4,3±0,2 см, а поперечный – с 4,3±0,1 до 4,2±0,2, что не является достоверным несмотря на некоторую тенденцию к уменьшению размеров предстательной железы после лечения.

Лейкоцитарная реакция секрета предстательной железы до лечения составила 94,5±9,4 лейкоцитов в поле зрения; а после – 8,3±2,0 лейкоцитов в поле зрения (p<0,05).

Бактериологическое исследование секрета предстательной железы позволило выявить наличие бактериальной флоры у 23 (65,7%) больных: *Staphylococcus aureus* был обнаружен у 11 (31,4%); *Staphylococcus saprophyticus* – у 13 (37,1%) пациентов; *Staphylococcus epidermidis* – у 13 (37,1%); *Streptococcus faecalis* – у 6 (17,1%); *Streptococcus pyogenes* – у 3 (8,6%). *Enterococcus faecalis* – у 6 (17,1%). *Escherichia coli* – у 16 (45,7%), *Enterobacter cloacae* – у 2 (5,7%) пациентов.

После проведенной комплексной терапии с использованием Левостада рост патогенной микрофлоры в секрете предстательной железы выявлен *Staphylococcus aureus* только у 2 пациентов (5,7%).

В течение всего курса лечения препарат Левостад отличался относительно хорошей переносимостью. Только у 2 из 35 пациентов (5,7%) отмечались незначительные побочные явления в виде тошноты (1 больной), головной боли (2 больных). Следует отметить, что эти явления были незначительными. Ни одному из пациентов не потребовалось проведение специального лечения в связи с вышеуказанными побочными реакциями, и ни один из них не отказался от проводимой терапии. Не зафиксировано ни одного случая фототоксичности, что характерно для препаратов группы фторхинолонов.

ВЫВОДЫ

1. Левостад является эффективным при лечении больных хроническим неспецифическим простатитом. Его эффективность по данным различных показателей составляет 88,2–100%.
2. Длительность пребывания препарата в организме делает возможным его прием 1 раз в сутки.
3. Левофлоксацин хорошо переносится больными и обладает минимальными побочными эффектами (5,7%), что свидетельствует о комплаентности препарата Левостад.
4. Полученные результаты позволяют рекомендовать препарат Левостад для комплексного лечения хронических неспецифических простатитов у мужчин.

Вивчення ефективності препарату Левостад (левофлоксацин) у хворих на хронічний неспецифічний простатит

I.I. Горпинченко, Ю.М. Гурженко, В.В. Спиридоненко

Проведено оцінювання ефективності використання нового антибактеріального препарату групи фторхінолонів Левостад (левофлоксацин) у 35 хворих із хронічним простатитом. Установлено його висока ефективність (88,2–100%). Препарат добре переноситься і виявляє мінімальні побічні ефекти (5,7%).

**Ключові слова:** Левостад, левофлоксацин, хронічний простатит, лікування.

Use of preparation Levostad (levofloxacin) at patients with the chronic prostatitis

I. Gorpynchenko, U. Gurzhenko, V. Spyridonenko

The estimation of efficiency of using of a new antibacterial preparation of group ftochironolon Levostad (levofloxacin) at 35 patients with a chronic prostatitis is lead. Its high efficiency (88,2–100%) is established. The preparation is well transferred and possesses the minimal by-effects (5,7%).

**Key words:** Levostad (levofloxacin), a chronic prostatitis, treatment.

Сведения об авторах

Горпинченко Игорь Иванович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а  
 Гурженко Юрий Николаевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а  
 E-mail: 7espoir@rambler.ru

Спиридоненко Владимир Владимирович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а. E-mail: bro-vladimir@yandex.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Юнда И.Ф. Болезни мужских половых органов. – К.: Здоровье. – 1989.
2. Hayakawa I., Atarshi S., Yokohama S. et al. Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin. Antimicrob. Agents Chemother., 1986; 29: 163–164.
3. Une T., Fujimoto T., Sato K. et al. In vitro activity of DR-3355, an optically active ofloxacin. Antimicrob. Agents Chemother., 1988; 32: 1336–1340.
4. Яковлев В.П., Литовченко К.В. Левофлоксацин - новый антимикробный препарат группы фторхинолонов. Инфекция и антимикробная терапия, 2001; 3 (5): 132–140.
5. Tavanic (levofloxacin) iv/oral. Scientific Product Monograph. Hoechst-Marion Russel, 1999.
6. Буданов С.В., Васильев А.Н., Смирнова Л.Б. Первый «дыхательный» фторхинолон в терапии бактериальных инфекций. Принцип фармакодинамики и оптимизация режимов применения. Антибиотики и химиотерапия. 2001; 46 (7): 38–46.
7. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, et al. The cost of treating community acquired pneumonia. Clin Ther. 1998;20:820–837.
8. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии, под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлова. Москва. 2002. – www.antibiotic.ru/ab/
9. Fish DN. Fluoroquinolones adverse effects and drug interactions. Pharmacotherapy 2002; 21 (10pt2); 2535–72.
10. Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolones toxicity prophyl; a review focusing on newer agents. Clin Infect Dis 1999;28:352–64.
11. Jones RN, Pfaller MA. Bacterial resistance: a worldwide problem. Diagn Microbiol Infect Dis 1998;31:379–88.
12. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). Под ред. проф. Воробьева П.А.// Ньюдиамед, М., 2000.
13. Сексологія і андрологія / За ред. акад. О.Ф. Возіанова та проф. І.І. Горпинченка. – К.: Здоров'я, 1996.
14. Горпинченко І.І., Дранник Г.М., Імшинецька Л.П., Бойко М.І., Гурженко Ю.М., Судариков І.В. Використання імунотропних методів в лікуванні хворих хронічним простатитом // Методичні рекомендації, Київ.-1994.
15. Ильин И.И. Негонококковые уретриты у мужчин, 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Медицина, 1993. – 256 с.  
Мавров И.И., Бухарович В.Г., Глухенький Б.Т. и др. Контактные инфекции, передающиеся половым путем/ Под ред. И.И. Маврова.- К.: Здоров'я, 1989. – 230 с.  
Скрипкин Ю.К., Шарапова Г.Я., Селисский Г.Д. Болезни, передающиеся при половых контактах. – М.: Медицина.- – 1985. – 284 с.

Статья поступила в редакцию 18.12.2015