

Рациональная антимикробная терапия хронического бактериального простатита

С. В. ПОПОВ

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Rational Antimicrobial Therapy of Chronic Bacterial Prostatitis

S. V. POPOV

Research Centre of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Введение

Хронический простатит (ХП) принадлежит к числу часто встречающихся урологических заболеваний. До 35% мужчин в возрасте от 20 до 40 лет, обращающихся к врачу по поводу урологических проблем, страдают от симптомов ХП. На долю хронического бактериального простатита (ХБП) приходится 5—15% случаев заболевания. Пока вопросы диагностики и лечения ХП продолжают оставаться актуальными и дискуссионными, а значит, до конца не решёнными для большинства урологов, это заболевание продолжает вызывать значительные социальные и экономические проблемы у мужчин репродуктивного и сексуального активного возраста [1—4].

Этиология, патогенез, диагностика ХП

Наиболее распространёнными, по мнению большинства исследователей, этиологическими агентами ХБП являются такие грамотрицательные бактерии семейства Enterobacteriaceae, как *Escherichia coli*, которые обнаруживают в 65—80% случаев инфекций. Различные виды *Serratia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Acinetobacter* выявляют в 10—15%. Большинство исследователей полагает, что на долю *Enterococcus faecalis* приходится от 5 до 10% подтверждённых инфекций простаты [5].

В настоящее время продолжают дискуссии о роли грамположительных бактерий — коагулазонегативных стафилококков и стрептококков при ХБП. По данным Е. Б. Мазо и соавт., основанным на результатах микробиологического исследования в виде четырёхстаканного теста Meares—Stamey у 164 больных ХБП, именно коагулазонегативным стафилококкам принадлежит ведущее (58%) этиологическое значение. Между тем на долю грамотрицательных патогенов приходится 27% случаев ХБП, а 15% составляют

больные с *Enterococcus faecalis* [6]. Аналогичными данными располагают М. Ф. Трапезникова и соавт., суммировавшие результаты идентификации 662 штаммов микроорганизмов у 264 больных ХБП. При этом выявлена ведущая роль грамположительных кокков в этиологии ХБП: частота распространения коагулазонегативных стафилококков составила 87,5% [7]. С. Н. Калинина, В. П. Александров, О. Л. Тиктинский при обследовании 174 больных ХБП также выявили преобладание (82%) грамположительной флоры [8]. А. И. Неймарк и соавт. исследовали состав микрофлоры отделяемого уретры и секрета предстательной железы у больных ХБП, а также биологические свойства и факторы патогенности выделяемых стафилококков. В результате обследования 75 больных ХБП и изучения 153 штаммов микроорганизмов оказалось, что наиболее часто из секрета предстательной железы выделяются грамположительные микроорганизмы, преимущественно *Staphylococcus* spp. и *Enterococcus* spp. Выделенные микроорганизмы обладали секретирруемыми факторами патогенности и множественной антибиотикорезистентностью, что могло способствовать их персистенции в тканях предстательной железы и уретре [9]. По данным М. И. Когана и соавт., у 105 больных в возрасте 20—45 лет с диагнозом ХБП в 95% случаев из секрета предстательной железы выделяли смешанную бактериальную микрофлору, представленную как факультативно-анаэробными, так и анаэробными бактериями [10].

В этиологической структуре ХБП доминировали неклостридиальные анаэробы, которые обнаруживали у 100% больных, коагулазонегативные стафилококки выделяли из СПЖ у 88% пациентов, коринеформные бактерии регистрировали в 65% случаев. Доля представителей семейства Enterobacteriaceae, которые, по данным отечественных и зарубежных исследователей, признаны ведущим этиологическим фактором бактериального простатита, была незначительной (10%) [10].

© С. В. Попов, 2013

Адрес для корреспонденции: Москва 125367, Волоколамское шоссе, д. 80. Научный центр неврологии РАМН

Инфекция простаты может быть следствием бактериальной колонизации мочеиспускательного канала. Нормальная флора мочеиспускательного канала у мужчин состоит, главным образом, из дифтероидов и грамположительных кокков. Сексуальная активность может способствовать колонизации мочеиспускательного канала потенциальными уропатогенами. N. J. Blacklock (1974) и T. A. Stamey (1980) отметили, что секрет простаты у некоторых мужчин с ХБП содержал те же уропатогены, которые были в вагинальной флоре их сексуальных партнёров. Бактериальная колонизация может также вызвать персистенцию бактерий в простате. Отличительной чертой этого состояния является персистенция бактерий внутри простаты, несмотря на лечение антибиотиками, что связано с хроническим воспалением, и склонностью к обострению инфекции мочевыводящего тракта, обусловленной тем же самым патогеном.

К предрасполагающим факторам ХБП относятся: уретропростатический рефлюкс; фимоз; анально-генитальные сношения без предохранения; инфекции мочевых путей; острый эпидидимит; постоянные уретральные катетеры и проведение трансуретральных операций у мужчин с инфицированной мочой без предшествующей антимикробной терапии [11]. У пациентов с ХП может быть выявлено нарушение секреторной функции простаты, характеризующееся изменением состава секрета, то есть снижением уровней фруктозы; лимонной кислоты; кислой фосфатазы; катионов цинка, магния и кальция; цинксодержащего антибактериального фактора простаты, при увеличении таких показателей, как рН, соотношения изоферментов лактатдегидрогеназы-5 к лактатдегидрогеназе-1, белков воспаления — церулоплазмину и компонента комплемента С3. Эти изменения в секреторной функции простаты также обуславливают неблагоприятное воздействие на антибактериальную, в норме, природу секрета простаты. Уменьшение антибактериального фактора простаты может снижать врождённую противобактериальную активность секрета, тогда как щелочной показатель рН может препятствовать диффузии в ткань и в секрет простаты основных антимикробных препаратов.

Симптомами ХП являются боли в тазовой области, расстройства мочеиспускания и эякуляции (табл. 1).

Ведущее место в лабораторной диагностике ХБП принадлежит микробиологическому исследованию — четырёхстаканному локализационному тесту, предложенному в 1968 г. Meares и Stamey. Он состоит в получении, после тщательного туалета наружных половых органов (во избежание контаминации поверхностными бактериями), первой (10 мл) и второй (средней) порций мочи для бактериологического исследования, массажа простаты с получением секрета для микроскопии и посева, а также третьей порции мочи (после взятия секрета) для посева. Количественные посевы первой и второй порции мочи выявляют бактерии в уретре и мочевом пузыре, в то время как при посевах секрета простаты и порции мочи после взятия секрета (третьей порции мочи) выявляют флору простаты [12]. ХБП характеризуется воспалительной реакцией: в секрете при микроскопии определяется более 10 лейкоцитов в поле зрения при большом увеличении. После инкубации посевов подсчитывают количество колоние-образующих единиц (КОЕ).

Бактериологическое подтверждение ХБП проводят на основании по крайней мере одного из следующих критериев, предложенных K. G. Naber [5]:

- третья порция мочи или образец секрета простаты содержат бактерии одного штамма в титре 10^3 КОЕ/мл и более при условии стерильной второй порции мочи;

- третья порция мочи или образец секрета простаты содержат количество бактерий, десятикратно превышающее количество бактерий (КОЕ/мл) второй порции мочи;

- третья порция мочи или образец секрета простаты содержат более 10^3 КОЕ/мл истинных уропатогенных бактерий, отличных от других бактерий во второй порции мочи.

Образец характерной для ХБП диаграммы патогенов представлен в табл. 2.

Чёткое следование правилам микробиологической диагностики и вышеуказанным критериям интерпретации результатов локализационного теста Meares—Stamey на большом количестве на-

Таблица 1. Симптомы хронического простатита

Боли в тазовой области	Расстройства мочеиспускания	Расстройства эякуляции
В промежности	Учащённое мочеиспускание	Боли во время или после эякуляции
В половом члене	Неполное опорожнение мочевого пузыря	Гемоспермия
В яичках	Слабая или прерывистая струя мочи	
В паховой области	Боль или её усиление во время мочеиспускания	
Над лоном		
В прямой кишке		
В крестце		

Таблица 2. Пример диаграммы патогенов, характерной для хронического бактериального простатита

Образцы	КОЕ/ мл
Первая порция мочи	$<10^3$
Вторая порция мочи	$<10^3$
Секрет простаты	$\geq 0^4$
Третья порция мочи	$\geq 10^3$

Таблица 3. Антимикробные препараты для лечения хронического бактериального простатита и способы их применения (Российские национальные рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов», 2013)

Группа препаратов	Препараты	Способы применения
Фторхинолоны	Левифлоксацин	По 500 мг 1 раз в сутки 3—4 недели
	Офлоксацин	По 400 мг 2 раза в сутки 3—4 недели
	Ципрофлоксацин	По 500 мг 2 раза в сутки 3—4 недели
Тетрациклины	Доксициклина моногидрат	По 100 мг 2 раза в сутки 2 недели
Макролиды	Азитромицин	По 250—500 мг 1 раз в сутки 2 недели
	Джозамицин	По 500 мг 3 раза в сутки 2 недели

блюдений позволит более точно определить частоту встречаемости истинных патогенов ХБП.

Антимикробная терапия ХБП

После идентификации этиологического агента и определения антибиотикорезистентности возникает необходимость назначения больному с ХБП антимикробной терапии. К факторам, оказывающим влияние на выбор антимикробного препарата для лечения ХБП, относятся: чувствительность идентифицированного микроорганизма к антибиотику, его способность в достаточной концентрации проникать через гематопростатический барьер и накапливаться в ткани и секрете простаты, сперме, а также способность препарата преодолевать экстрацеллюлярную полисахаридную оболочку, формируемую микроколониями бактерий, и хорошая переносимость при длительном пероральном приёме [12, 13]. Идеальный антибактериальный препарат для лечения ХБП должен быть жирорастворимым, слабощелочным, с коэффициентом диссоциации, способствующим максимальной концентрации препарата в простате. Антимикробные препараты из группы фторхинолонов на сегодняшний день отвечают вышеперечисленным требованиям и являются препаратами выбора для лечения ХБП. Согласно Российским национальным рекомендациям по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов, опубликованным в 2013 г., препаратами выбора для лечения ХБП являются левофлоксацин, офлоксацин и ципрофлоксацин [14]. При ХБП левофлоксацин назначают по 500 мг 1 раз в сутки, а офлоксацин и ципрофлоксацин следует принимать по 400 мг 2 раза и по 500 мг 2 раза в сутки соответственно в течение 3—4 недель. Доксициклина моногидрат, а также азитромицин и джозамицин рекомендуются в качестве альтернативных лекарственных средств. Антимик-

робные препараты для лечения ХБП, а также способы их применения приведены в табл. 3.

С момента появления на мировом рынке фторхинолоны довольно быстро стали особо актуальными антимикробными препаратами для терапии ХБП. Механизм антибактериального действия фторхинолонов заключается в ингибировании ферментов, ответственных за изменения пространственной конфигурации бактериальной ДНК: ДНК-гиразы и топоизомеразы IV. ДНК-гираза осуществляет суперспирализацию бактериальной ДНК, а топоизомераза IV — разделение дочерних хромосом в процессе репликации. Ключевым моментом в действии фторхинолонов является образование трёхкомпонентного комплекса (бактериальная ДНК-фермент — фторхинолон). Указанный комплекс предотвращает репликацию бактериальной ДНК. Благодаря тому что топоизомеразы обладают расщепляющей активностью, происходит разрушение молекулы ДНК [15]. После перорального приёма фторхинолонов в ткани и секрете предстательной железы создаются концентрации препаратов, значительно превышающие величины МПК в отношении большинства бактериальных возбудителей ХП. За счёт этого обеспечивается эрадикация уропатогенов. При этом клиническая эффективность терапии фторхинолонами в большинстве случаев коррелирует с эрадикацией возбудителя. Антимикробные препараты из группы фторхинолонов III поколения проявляют активность как в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий, так и атипичных внутриклеточных микроорганизмов, а также способны воздействовать на бактерии в биологических плёнках.

Левифлоксацин в лечении ХБП

Левифлоксацин применяется в клинической практике с 1993 г., после крупномасштабных кли-

Таблица 4. Антимикробная активность *in vitro* левофлоксацина (МПК₉₀, мкг/мл) [17]

Микроорганизмы	Левофлоксацин
<i>Acinetobacter</i> spp.	16,0
<i>Citrobacter freundii</i>	0,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	0,5
<i>Escherichia coli</i>	0,12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,25
<i>Proteus mirabilis</i>	0,25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	16,0

Таблица 5. Фармакокинетические параметры левофлоксацина при приёме разовой дозы 500 мг [18]

Максимальная концентрация в плазме, мкг/мл	5,2
Время достижения максимальной концентрации в плазме, часы	1,3
Площадь под фармакокинетической кривой, мкг/мл • ч	42,6
Период полувыведения, часы	7,4
Почечный клиренс, мл/мин	125,5
Биодоступность, %	99

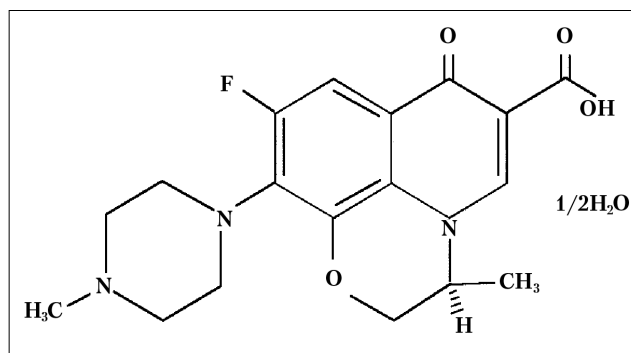
нических испытаний. По химическому строению левофлоксацин является фторхинолоном III поколения и представляет собой оптически активный левовращающий изомер офлоксацина-S-метил-энантиомер рацемической смеси офлоксацина (рисунок).

4-метил-пиперазинильная группа в химической структуре левофлоксацина обуславливает усиление всасывания при пероральном приёме препарата, повышение активности в отношении грамотрицательных бактерий и удлинение периода полувыведения. Оксазиновое кольцо в молекуле данного препарата обеспечивает расширение спектра активности в отношении грамположительных бактерий, а также удлинение периода полувыведения.

Левофлоксацин является фторхинолоном, обладающим более высокой активностью по сравнению с фторхинолонами предыдущих поколений в отношении грамположительных бактерий и атипичных внутриклеточных микроорганизмов, а также сохраняющим высокую активность в отношении грамотрицательных бактерий [16]. Антимикробную активность *in vitro* левофлоксацина — препарата из фторхинолонов III поколения, имеющего регистрацию для лечения ХБП, демонстрирует табл. 4.

Левофлоксацин обладает рядом достоинств, в их числе — широкий спектр действия, благоприятные фармакокинетические свойства, хорошая переносимость. Необходимо отметить, что препарат создает эффективные концентрации в моче, ткани и секрете предстательной железы. Фармакокинетические параметры левофлоксацина демонстрирует табл. 5.

Необходимо отметить, что эффективность и безопасность левофлоксацина при лечении ХБП была подтверждена многочисленными клиническими исследованиями. По данным К. Suzuki с со-

**Химическая структура левофлоксацина**

авт., клиническая эффективность левофлоксацина (по 300—400 мг в сутки в течение 7—14 дней) при лечении 29 больных ХП и 3 больных с хроническим эпидидимитом составила при ХБП — 100%, а при хроническом абактериальном простатите — 66,7%. Микробиологическая эффективность терапии у больных с ХБП составила 83,3%, при хроническом абактериальном простатите — 74,1% [19].

При проведении многоцентрового двойного слепого исследования в США сравнивали эффективность четырёхнедельного применения левофлоксацина (по 500 мг 1 раз в сутки) с цiproфлоксацином (по 500 мг 2 раза в сутки) при лечении 377 больных ХБП, обусловленным преимущественно грамположительной флорой. Клиническая эффективность терапии левофлоксацином составила 75%, а цiproфлоксацином — 72,8%. Микробиологическая эффективность левофлоксацина и цiproфлоксацина была получена в 75 и 76,9% соответственно [20]. При проведении дальнейших исследований, была продемонстрирована улучшенная фармакокинетика левофлоксацина в отношении создания более высоких концентраций в секрете предста-

тельной железы по сравнению с ципрофлоксацином, что способствовало его успешному применению при ХБП.

По данным S. Guercio с соавт., применение левофлоксацина по 500 мг в сутки в течение 20 дней у больных ХП с повышенным уровнем простатспецифического антигена приводит к его снижению и уменьшает число отрицательных результатов гистологического исследования, то есть позволяет отказаться от ненужных биопсий предстательной железы [21].

Эффективность и безопасность левофлоксацина в терапии 117 больных ХБП была в очередной раз подтверждена многоцентровым исследованием, проведённым в 8 странах Европы. Грамотрицательные бактерии были выделены у 57, грамположительные — у 60 больных. Клиническая эффективность лечения левофлоксацином в дозе 500 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней оказалась 77,4% через 1 месяц и 61,9% через 6 месяцев после лечения. Эрадикацию возбудителя зарегистрировали в 83,7% через 1 месяц и в 91,2% случаях спустя 6 месяцев после лечения [22].

Результаты проведённых в России и странах ближнего зарубежья клинических исследований также подтверждают эффективность и безопасность левофлоксацина при лечении ХБП. В клиническом исследовании левофлоксацин в комплексе с иммуномодуляторами, ферментами и физиотерапией назначали 58 больным хроническим простатитом в дозе 500 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней. При этом эффективность такой терапии составила 91,6%, при низком (5,2%) уровне побочных реакций [23]. У 20 больных ХБП в возрасте от 22 до 49 лет (средний возраст — 35,7 лет), принимавших участие в исследовании эффективности и безопасности левофлоксацина по 500 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней, проведённом урологической клиникой РГМУ, длительность заболевания ХП составляла от 2 до 20 лет (в среднем — 4,9 лет). При итоговой клинической оценке эффективности антимикробной терапии левофлоксацином оказалось, что выздоровления удалось достигнуть у 5 (25%), улучшения состояния — у 15 (75%) больных ХБП. По данным итоговой бактериологической оценки эффективности терапии, эрадикация

возбудителя отмечена у 12 (60%), колонизация у 6 (30%), персистенция у 2 (10%) больных. Аллергических реакций и других нежелательных явлений у пациентов за всё время исследования не отмечено [24]. Опыт и опубликованные результаты исследований клиники урологии МГМСУ позволяют считать назначение левофлоксацина высокоэффективным методом профилактики бактериального простатита при трансректальной биопсии простаты [25]. В недавнем исследовании, проведённом в клинике урологии 1 МГМУ им. И. М. Сеченова, эффективность левофлоксацина исследовали у 96 больных ХБП. Оценку эффективности препарата проводили через 2 и 4 недели после начала терапии. Клиническая эффективность данного препарата составила 85,4%, а микробиологическая — 89,6% [26].

В целом, левофлоксацин хорошо переносится больными. В обзоре, анализирующем 28 клинических фармакологических исследований, 19 исследований в рамках III фазы клинического изучения и постмаркетингового применения в последние 6 лет (более 100 млн предписаний), отмечается, что в исследованиях, проведённых перед началом передачи препарата в клинику, наиболее частыми побочными реакциями при применении левофлоксацина и препаратов сравнения являются тошнота (4,9 и 4,8% соответственно), диарея (4,5 и 7,9%) и головная боль (4,1 и 4,5%) [27].

Заключение

На сегодняшний день левофлоксацин, фторхинолон III поколения, относящийся к антимикробным препаратам широкого спектра действия, является эффективным лекарственным средством терапии ХБП. Несомненные достоинства препарата, такие как пролонгированное действие, способность проникать через гематопростатический барьер и создавать эффективные концентрации в ткани и секрете предстательной железы, а также воздействовать на грамположительные и грамотрицательные бактерии, удобный режим дозирования и хорошая переносимость, обуславливают возможность дальнейшего успешного применения левофлоксацина при лечении ХБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Практическая урология. / Под ред. П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляева М.: ИД «Медфорум», 2012; 352.
2. Аполихин О.И., Абдуллин И.И., Сивков А.В., Ощепков В.Н., Егоров А.А. Хронический простатит. Пленум правления Российского Общества Урологов, Саратов: М.: 2004; 5—12.
3. Лоран О.Б., Велиев Е.И., Живов А.В. Хронический простатит — одна болезнь? Урология 2009; 1: 70—75.
4. Дорофеев С.Д., Камалов А.А. Современные взгляды на проблему хронического простатита. РМЖ 2003; 11: 4: 736—742.
5. Naber K.G. Antimicrobial treatment of bacterial prostatitis. Eur Urol Suppl 2003; 2: 23—25.

6. Мазо Е.Б., Попов С.В. Хронический бактериальный простатит. Руководство для врачей «Иммунотерапия» /Под ред. Р. М. Хаитова, Р. И. Атауллаханова. М.: ГЭОТАР, 2011; 290—298.
7. Трапезникова М.Ф., Савицкая К.И., Нестерова М.В. Мониторинг возбудителей хронического бактериального простатита. Пленум правления Российского Общества Урологов, Саратов: М.: 2004; 366—367.
8. Калинина С.Н., Александров В.П., Тиктинский О.Л. Этиологические и эпидемиологические особенности простатитов, везикулитов, эпидидимитов, обусловленных урогенитальной скрытой инфекцией и осложнённых нарушением половой функции. Всероссийская конференция «Мужское здоровье», М.: 2003; 66—67.
9. Неймарк А.И., Алиев Р.Т., Неймарк Б.А., Юрова В.А. Характеристики грамположительных микроорганизмов, выделенных при хро-

- ническом бактериальном простатите. Журн микробиол эпидемиол иммунобиол 2010; 5: 73—77.
10. Коган М.И., Ибишев Х.С., Набока Ю.Л. Этиологическая структура и антибиотикочувствительность микроорганизмов, выделенных при хроническом бактериальном простатите. Consilium medicum 2010; 7: 5—7.
 11. Luzzi G. The prostatitis syndromes. Int STD and AIDS 1996; 7: 471—478.
 12. Локишин К. Л. Простатиты / Под ред. Ю. Г. Аляева. М.: «Планида», 2011; 24.
 13. Перепанова Т.С. Современное ведение пациентов с хроническим простатитом. Фарматека. 2008; 9: 21—26.
 14. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российские национальные рекомендации / Под ред. Н. А. Лопаткина, О. И. Аполихина, Д. Ю. Пушкаря, А. А. Камалова, Т. С. Перепановой. М.: 2013; 64.
 15. Сидоренко С. В. Микробиологическая характеристика инфекций мочевыводящих путей у амбулаторных больных», М.: 1999; 9—14.
 16. Яковлев С. В., Яковлев В. П. Левофлоксацин — новый антимикробный препарат группы фторхинолонов. М.: Дипак, 2006; 240.
 17. Деревянко И. И., Нефедова Л. А. Применение новых фторхинолонов в урологии. Урология 2004; 4: 27—32.
 18. Naber K. G., Morrissey I., Ambler J. E. Urinary Tract Infections and Fluoroquinolones. Science Press Ltd, 2000.
 19. Suzuki K., Horiba M. Clinical study of levofloxacin (DR-3355) on urogenital infections — with special reference to usefulness for chronic prostatitis. Acta Urol.Jap 1992; 38: 6: 737—743.
 20. Bundrick W., Heron S.P., Ray P. et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study. Urology 2003; 62: 3: 537—541.
 21. Guercio S., Terrone C., Tarabuzzi R. et al. PSA decrease after levofloxacin therapy in patients with histological prostatitis. Arch Ital Urol Androl 2004; 76: 4: 154—158.
 22. Naber K. G., Roscher K., Botto H., Schaefer V. Oral levofloxacin 500 mg once daily in the treatment of chronic bacterial prostatitis. Int J Antimicrob Agents 2008; 32: 145—153.
 23. Гурженко Ю. Н. Использование препарата Таваник (левофлоксацин) у больных хроническим простатитом. Здоровье мужчины 2004; 3: 81—86.
 24. Попов С. В., Мазо Е. Б. Этиотропная терапия хронического бактериального простатита. Урология 2008; 3: 36—41.
 25. Пушкарь Д. Ю., Зайцев А. В., Раснер П. И. Антимикробная профилактика и лечение бактериального простатита: сохраняющаяся роль фторхинолонов. Consilium med 2009; 7: 46—49.
 26. Аляев Ю. Г., Шноть Е. В., Султанова Е. А. Применение левофлоксацина (Лефокцина) при хроническом простатите. РМЖ 2011; 16: 1018—1023.
 27. Harding I., Simpson I. et al. In: Abstracts of 7th Intern. Symposium on New Quinolones, Edinburg, 2001. J Antimicrob Chemother 2001; 47: Suppl 1: Abstr P. 133.