

# Estudio comparado doble ciego entre lomefloxacina y norfloxacin en el tratamiento de la prostatitis bacteriana crónica.

ZEGARRA MONTES Luis; DELGADO ZEGARRA-BALLÓN Eduardo; MELGAREJO ZEVALLOS Weymar; MEDINA NINACÓNDOR Raúl y QUIROA VERA Fernando.

## SUMMARY

**Objective:** To determine the effects of lomefloxacin (L) once a day treatment on chronic bacterial prostatitis as compared with norfloxacin (N) conventional treatment. Both, were tested during four weeks. **Material and methods:** A double blind, random study was design. Two groups of 20 patients, lomefloxacin and norfloxacin groups, all of them diagnosed as chronic bacterial prostatitis documented by Meares and Stamey method were performed. Group L received lomefloxacin 400 mg plus placebo in a second dose; group N received norfloxacin 400 mg twice a day. All patients were follow up on the second week of treatment (V2), two (V3), nine (V4) and 24 weeks after finished the treatment. **Results:** Group L: on V2, V3, V4 and V5 the prostatic secretion cultures were negative on 1/20 (5%), 13/20 (65%), 14/19 (74%) and 11/17 (65%), respectively. Group N: on V2, V3, V4 and V5 the prostatic secretion cultures were negatives on 1/20 (5%), 12/20 (60%), 13/18 (72%) and 9/16 (56%) respectively. No statistical differences between groups were founded. **Conclusion:** Norfloxacin administered twice a day was comparable with lomefloxacin treatment administered in a one-dose basis. The above statement is based on the fact that the prostatic secretion culture were negative in 60 and 65%, respectively. These values are comparable to results reported by otjers studies. ( *Rev Med Hered 1999; 10:90-95* ).

**KEY WORDS:** Chronic bacterial prostatitis, antimicrobial therapy, lomefloxacin, norfloxacin, quinolones.

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si la lomefloxacina administrada en una dosis diaria es comparable en sus resultados al uso de la norfloxacin administrada en dosis convencional, ambas por cuatro semanas. **Material y métodos:** Se estudiaron dos series de 20 pacientes con el diagnóstico de prostatitis bacteriana crónica (documentada por el método de Meares y Stamey), a quienes se les administró por cuatro semanas, en estudio doble ciego y en forma aleatoria, lomefloxacin 400 mg por día, más placebo (Grupo L), ó norfloxacin 400 mg dos veces al día (Grupo N). A todos los pacientes se les realizó una visita (seguimiento bacteriológico) a la segunda semana durante el tratamiento (V2). Asimismo, a las dos (V3), nueve (V4) y veinticuatro semanas (V5) de concluido el tratamiento. **Resultados:** En V2, V3, V4 y V5 del Grupo L, los cultivos de la secreción prostática fueron negativos en 1/20 (5%), 13/20 (65%), 14/19 (74%) y 11/17 (65%); al igual, también resultaron negativos los del Grupo N en 1/20 (5%), 12/20 (60%), 13/18 (72%) y 9/16 (56%). Las diferencias no fueron estadísticamente significativas. **Conclusión:** El tratamiento con norfloxacin en dos dosis diarias, es absolutamente comparable con el de la lomefloxacin en una sola dosis diaria, habiéndose obtenido una negativización del cultivo de la secreción prostática de 60 y 65 por ciento respectivamente, valores comparables a los mejores resultados informados en la literatura médica. ( *Rev Med Hered 1999; 10:90-95* ).

**PALABRAS CLAVE:** Prostatitis bacteriana crónica, tratamiento antibiótico, lomefloxacin, norfloxacin.

## INTRODUCCION

La prostatitis bacteriana crónica, es causa frecuente de recurrencia de infección del tracto urinario en el varón (1). Las bacterias persisten dentro de la próstata y pueden ser cultivadas en la secreción prostática exprimida. A pesar de un tratamiento prolongado con drogas antimicrobianas, que en los resultados de la prueba *in vitro*, indican susceptibilidad de los patógenos, el tratamiento de la prostatitis bacteriana crónica ha sido decepcionante. Esto, probablemente se deba a que muchos agentes antimicrobianos no se acumulan o se difunden pobremente dentro del líquido prostático (2). Varios factores influyen en la penetración del fármaco en la próstata: concentración del fármaco en el plasma, liposolubilidad de la droga, coeficiente de disociación (pKa) y el índice de ligazón de la droga a las proteínas plasmáticas (3). Algunos estudios clínicos indican que solamente una tercera parte de los hombres con prostatitis bacteriana crónica, son curados después de terapias prolongadas con trimethoprim-sulfametoxazole (4).

Las nuevas quinolonas (norfloxacin, ofloxacin, enoxacin, ciprofloxacina y lomefloxacina), tienen un amplio espectro de actividad contra bacterias aeróbicas gram positivas y gram negativas (2,5,6,7,8,9). La baja ligazón de la proteína de pequeño tamaño molecular, la alta liposolubilidad y disociación constante (pKa), son factores que favorecen la penetración del fármaco dentro del tejido prostático, alcanzando concentraciones de 1.5 a 3 ug/g del tejido (10). Estudios previos han demostrado que las fluorquinolonas, norfloxacina y ciprofloxacina, han alcanzado de 60 a 92% de tasas de cura en el tratamiento de la prostatitis bacteriana crónica (2). Las concentraciones de lomefloxacina en el suero y en el tejido prostático, son de un promedio de  $4.6 \pm 2.2$  ug/ml y de  $6.5 \pm 2.7$  ug/g respectivamente (11,12). La ofloxacin, lomefloxacina y enoxacin, tienen una mayor tasa de excreción urinaria en 24 horas que la norfloxacina y la ciprofloxacina (13,14).

El objetivo del presente estudio, fue comparar si la administración de una quinolona como la lomefloxacina en una dosis diaria y administrada por cuatro semanas, es tan eficaz y segura como un tratamiento por el mismo período, con otra quinolona (norfloxacin) administrada en dos dosis diarias, así como el de evaluar el seguimiento bacteriológico a las 2, 9 y 24 semanas post-tratamiento.

## MATERIAL Y METODOS

El presente estudio fue realizado en los consultorios de urología del Hospital Nacional Cayetano Heredia y

de la Clínica San Felipe de Lima, Perú. El diseño fue el de un modelo de cohortes, doble ciego y randomizado aleatorio. El estudio ha asumido una fuerza de 80% y una confiabilidad de 95%, aceptando que el RR es de 1.75 a 1.90 para un tamaño muestral de 18 y 20 pacientes respectivamente, datos calculados según el software estadístico EPI-INFO versión 6.

Conociendo que la tasa de fracasos en los tratamientos con quinolonas está en el orden del 25% al 45%, motivo por el cual escogimos como n muestral 20 pacientes para cada grupo, entre 18 y 60 años. Un paciente se retiró del estudio inmediatamente de iniciado el tratamiento, no fue considerado en el análisis. Los pacientes tenían buen estado general y mental valorados según la historia clínica, la exploración física y los datos de laboratorio. En la primera visita (V1), se incluyó pacientes que tuvieron cultivo positivo de secreción prostática, según la técnica de Meares y Stamey, (15).

Se consideró también como criterio de inclusión la ausencia de volumen residual de orina menor de 250 ml.

Se excluyeron aquellos pacientes menores de 18 años con antecedentes de hipersensibilidad a quinolonas, betalactámicos o con otras diátesis alérgicas, así como con enfermedades serias asociadas que implicaran alto riesgo de muerte en un futuro cercano o con anomalías de función renal. Quedaron igualmente excluidos los pacientes con sospecha de bacteremia o infección concomitante seria, administración reciente de otros antimicrobianos, aislamiento de cepas resistentes a norfloxacina y lomefloxacina o de organismos sospechosos de ser sólo colonizadores de la vía urinaria.

También fueron excluidos los pacientes con catéteres permanentes y otras derivaciones urológicas, historia de disturbios sensoriales o neuropsiquiátricos, historia de enfermedad que a juicio del investigador pueda confundir los resultados del estudio o plantear riesgo adicional al administrar alguno de los fármacos y finalmente, pacientes con problemas bronquiales en tratamiento con xantinas.

Todos los pacientes considerados aptos, firmaron un consentimiento voluntario de aceptación para ingresar al estudio, previa explicación pormenorizada del investigador. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en forma randomizada a dos cohortes: L (lomefloxacina) y N (norfloxacin). Los pacientes asignados a cada cohorte recibieron el fármaco correspondiente en forma ciega para el paciente y el terapeuta. El grupo N recibió dosis de 400 mg cada 12 horas. El grupo L recibió una dosis de 400 mg cada 24

horas, intercalada con una dosis placebo a las 12 horas.

El tratamiento duró 4 semanas en todos los casos. La randomización fue realizada por un observador ajeno al estudio, previamente a la selección de los pacientes.

A cada paciente se le realizó cinco visitas (V), una para la toma de las muestras basales (V1), una a las 2 semanas de iniciado el tratamiento (V2), otra a las 2 semanas de concluido el tratamiento (V3), otra a las 9 semanas de concluido (V4) y una final a las 24 semanas de concluido el tratamiento (V5). En cada visita se ejecutó un cuestionario previamente elaborado para valorar la sintomatología y signología del paciente mediante la respuesta de sí o no. Manifestación de urgencia miccional, frecuencia miccional, disuria, nocturia, testalgia unilateral, testalgia bilateral. Dolor en base de pene, en periné, inguinal, mialgia y artralgia. Igualmente se realizó un examen de la próstata valorando el tamaño, la consistencia y el dolor de la misma, con respuestas bipolares en cada visita.

Siguiendo la metodología de Meares y Stamey (15), en cada visita se tomó un urocultivo con las debidas técnicas de asepsia, una al inicio de la micción (VB1), otra del chorro medio (VB2), una tercero (VB3) inmediatamente después de la expresión prostática y una muestra de secreción prostática por masaje con el fin de realizar su cultivo (SPE). Se realizó en los cultivos la identificación del germen y el recuento del crecimiento bacteriano. En los urocultivos se consideró como positivo un recuento mayor o igual a 100,000 UFC/ml y en el de la secreción prostática, la identificación de una o más UFC/ml como criterio fundamental.

Los estudios de seguridad incluyeron hemograma completo, recuento de plaquetas, urea, creatinina, transaminasas, bilirrubina total y fraccionadas, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica y examen completo de orina, tanto antes del tratamiento como en el seguimiento.

El análisis estadístico fue realizado mediante análisis estratificado para las variables discretas y ANOVA para la comparación de variables continuas en función de ambos grupos. Se utilizó el paquete estadístico EPI INFO V.6. Se aceptó como significancia estadística un  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

### Datos Generales de la población

Fueron admitidos al estudio 40 pacientes, de estos, tres dejaron de acudir en la visita 4 (uno del grupo L y dos del grupo N) y siete pacientes más dejaron de acudir a la última visita (tres del grupo L y cuatro del grupo N). Las

**Cuadro N°1. Características clínicas y bioquímicas de los grupos estudiados.**

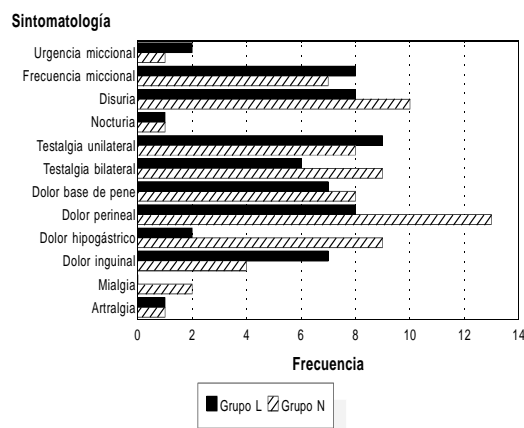
VARIABLE	Grupo L	Grupo N	p
Presión arterial media (mm Hg)	80.5 ± 6.8	79.1 ± 6.1	NS
Frecuencia cardiaca	75.0 ± 5.6	74 ± 7.2	NS
Peso (Kg)	71.5 ± 9.8	73 ± 5.9	NS
Talla (cm)	164.7 ± 5.0	167 ± 4.4	< 0.001
Indice Masa Corporal	26.3 ± 3.4	26 ± 1.6	NS
Rcto. leucocitos	5789 ± 476	5771 ± 475	NS
Hemates (millones)	4.33 ± 0.13	4.35 ± 0.13	NS
Plaquetas	279147 ± 42202	274947 ± 48993	NS
Urea (mg/dl)	28.4 ± 3.7	28.1 ± 3.8	NS
Creatinina (mg/dl)	0.8 ± 0.08	0.81 ± 0.11	NS
TGO (UI)	12 ± 2.34	11.8 ± 2.71	NS
TGP (UI)	9.65 ± 2.9	9.73 ± 2.7	NS
DHL (UI)	204 ± 35.7	199 ± 34.4	NS
Fosfatasa alcalina (UI)	12.2 ± 1.76	11.9 ± 1.68	NS
Bilirrubinas totales	0.76 ± 0.11	0.79 ± 0.1	NS
Bilirrubina Directa	0.27 ± 0.8	0.28 ± 0.08	NS
Bilirrubina indirecta	0.51 ± 0.075	0.50 ± 0.065	NS
Hematocrito	37.5 ± 0.5	37.5 ± 0.5	NS
pH urinario	5.63 ± 0.75	5.64 ± 0.48	NS

características clínicas y bioquímicas de los grupos estudiados se pueden ver en el cuadro N°1.

### Antecedentes de fármacos y tratamientos anteriores

Un paciente no había recibido ninguna droga previamente al tratamiento, 9 habían recibido un fármaco, 21 habían recibido dos fármacos y 9 pacientes tres o más fármacos. Estos pacientes estuvieron distribuidos en ambos grupos sin diferencia estadísticamente significativa. La quinolona recibida había sido norfloxacin en 10/11 pacientes del grupo N y en ningún caso lomefloxacin en el grupo L. La duración de los tratamientos previos había sido menor de 14 días en 10 pacientes, entre 14 y 30 días en 21 y mayor de 30 días en 8 pacientes. Estos pacientes estuvieron distribuidos en ambos grupos sin diferencia

**Figura N°1. Sintomatología en pacientes con prostatitis crónica.**



**Cuadro N°2. Curso clínico de la sintomatología de los pacientes según el grupo asignado.**

Visita	GRUPO L			GRUPO N		
	Severa	Leve	Ausente	Severa	Leve	Ausente
1	17	3	0	18	1	1
2	11	9	0	7	11	2
3	0	13	7	1	8	11
4	0	6	13	2	4	12
5	0	5	12	3	4	9

**Cuadro N°3. Curso clínico de los urocultivos según el esquema de tratamiento asignado.**

Visita	LOMEFLOXACINA						NORFLOXACINA					
	VB1		VB2		VB3		VB1		VB2		VB3	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
1	5	15	5	15	5	15	9	11	9	11	3	17
2	0	20	0	20	0	20	1	19	1	19	3	17
3	0	20	0	20	0	20	0	20	0	20	0	20
4	0	19	0	19	0	19	0	18	0	18	0	18
5	0	17	0	17	0	17	0	16	0	16	0	16

p = NS

**Cuadro N°4. Curso bacteriológico de la secreción prostática en función del tratamiento y el germen identificado.**

Germen	LOMEFLOXACINA					NORFLOXACINA				
	V1	V2	V3	V4	V5	V1	V2	V3	V4	V5
Negativo	0	1	13	15	10	0	1	12	13	9
Citrobacter	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
Enterobacter	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1
Enterococcus	3	3	3	2	3	3	4	2	1	3
S. aureus	4	5	0	0	0	4	5	2	1	2
Streptococcus	2	2	0	0	1	1	0	1	1	1
E. coli	3	3	0	0	0	4	4	0	0	0
Klebsiell	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
P. mirabilis	3	2	1	1	1	3	3	0	0	0
E. coli + otro germen	2	5	1	0	0	3	2	1	1	0

p = NS

estadísticamente significativa.

*Sintomatología y signología de los pacientes*

Las manifestaciones clínicas más frecuentes pueden apreciarse en la figura N°1.

La sintomatología y signología fue estratificada en asintomáticos cuando el paciente no adoleció de ninguna molestia. Levemente sintomático cuando sólo presentó una o dos manifestaciones sintomáticas y de intensidad leve, y severamente sintomático, cuando el paciente presentó tres o más molestias independiente de su intensidad o alguna de gran intensidad. El curso de la sintomatología en función del tratamiento puede verse en el cuadro N°2. No hubo diferencias entre ambos grupos ni en la sintomatología basal ni en el curso de la misma en función del fármaco usado.

*Urocultivos y curso clínico.*

En el cuadro N°3 se puede apreciar el curso clínico de los urocultivos. En la muestra basal (V1) el grupo L, tuvo 15/20 (75%) urocultivos negativos y el grupo N, tuvo 11/20 (55%) en VB2 (chorro medio miccional). La diferencia no es significativa, en los pacientes con crecimiento bacteriano en el urocultivo, el germen identificado fue el mismo que el hallado en el cultivo de la secreción prostática.

*Cultivos de secreción prostática (SPE) y curso clínico.*

En el cuadro N°4, apreciamos que de los 40 pacientes con cultivo positivo de la secreción prostática, 5 pacientes presentaron mas de un germen. La asociación fue fundamentalmente *E. coli* más enterococo ó estafilococo. En el mismo cuadro, apreciamos el curso bacteriológico, en función del tipo de germen aislado en la SPE y el esquema terapéutico.

En el cuadro N°5, podemos apreciar los datos generales del curso de la bacteriología de la SPE en función del tratamiento donde se aprecia que en V3, 13/20 (65%) de los pacientes tratados con L negativizaron el cultivo de SPE. En el grupo N, 12/20 (60%) negativizaron el cultivo de la SPE en igual período de tiempo.

A las 9 semanas de evolución (V4), 14/19 (73.7%) del grupo de L, negativizaron el cultivo de la SPE; al igual que 13/18 (72.2%) del grupo N. A las 24 semanas de evolución (V5), 11/17 (64.7%) del grupo con L, negativizaron el cultivo de la SPE; al igual que el 9/16 (56.2%) del grupo N. Las diferencias no alcanzaron significancia estadística.

## DISCUSION

Cuando uno sospecha que existe una infección prostática, no debe de pretenderse diagnosticarla, pidiendo un urocultivo. Nuestros datos permiten observar que en la muestra basal (V1), el 75% de los pacientes para el grupo de L y el 55% de los pacientes para el grupo N con cultivo positivo de la SPE, tuvieron urocultivo negativo en la muestra del chorro medio miccional (VB2). Esto significa que la frecuencia de bacteriuria en el urocultivo convencional no se correlaciona con la presencia de bacterias en la SPE y demuestra que el método del laboratorio fundamental para el diagnóstico de prostatitis bacteriana crónica es el de Meares y Stamey. Asimismo, observamos que en los urocultivos positivos el germen identificado fue el mismo que en el cultivo de la SPE.

Schaeffer y Darras. (2) estudiando 15 pacientes con prostatitis bacteriana crónica refractaria a trimethoprim-sulfamethoxazole y/o carbenicilina, demostró un éxito terapéutico de 64% cuando usó norfloxacin a dosis de 400mg dos veces al día por 28 días, sin efectos secundarios significativos.

La ofloxacin ha sido utilizada para tratar 91 pacientes con prostatitis bacteriana crónica en dosis de 100 a 200 mg dos veces al día. La duración del tratamiento varió de 5 a 60 días y el seguimiento fue de 1 a 12 meses. En estos estudios la tasa de cura fue de 75 a 82%, con ofloxacin (7,8,16,17). Estos resultados diferían de otros como los de Bergman B. y col. (18), quienes tratando 15 pacientes con prostatitis bacteriana crónica con cefadroxil por un período de 12 semanas, consiguieron curación bacteriológica en 66% de sus pacientes al término del tratamiento. El mismo autor, usando un tiempo igual de tratamiento (12 semanas) con cotrimoxazole, sólo consiguió un éxito terapéutico de 35%.

Estudios farmacológicos y clínicos sugieren resaltar la importancia de las quinolonas como fármacos efectivos y seguros en el tratamiento de la prostatitis bacteriana crónica, dadas sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Muchos trabajos resultan de difícil evaluación por carecer de número muestral adecuado, por carecer de grupo control, por incluir pacientes con patologías diferentes o por ser estudios abiertos no randomizados que son de difícil interpretación.

Nuestro trabajo ha asumido una fuerza de 80% y una confiabilidad de 95% para establecer un  $n$  muestral superior a 18 pacientes en caso que las respuestas fueran aleatorias, ha utilizado fármacos cuyas características son las

reconocidas como idóneas para el tratamiento de la prostatitis bacteriana crónica, ha conllevado una metodología de doble ciego con selección randomizada aleatoria de los pacientes y ha seguido un tiempo mínimo de exposición al fármaco como pautas básicas del estudio. Un punto adicional de merecida significancia es el uso de una quinolona capaz de ser administrada en una dosis por día, que en la vida diaria resulta ser más cómodo y fácil para el paciente, más aún en estos casos en que el tratamiento es de varias semanas, comparado con las quinolonas de dos tomas diarias.

Los grupos estudiados son perfectamente comparables en sus características clínicas generales, así como en los hallazgos microbiológicos previos a quinolonas y esquemas terapéuticos utilizados. Los síntomas más relevantes por lo que los pacientes consultaron fueron: dolor hipogástrico, disuria, dolor inguinal, dolor perineal o testicular y aumento de la frecuencia miccional. Estos síntomas desaparecieron con el tratamiento y se mantuvieron así hasta las 24 semanas después de concluido éste. La próstata no varió mayormente de tamaño y sólo se apreció desaparición del dolor en los pacientes con cultivo negativo de la SPE.

Los resultados han mostrado un comportamiento estadísticamente similar con ambos fármacos tanto en su evolución clínica como en la respuesta bacteriológica. Inmediatamente de concluido el tratamiento (V3), sólo 1 paciente (Grupo N), presentó sintomatología severa y en el mismo grupo, 2 pacientes recrudescieron su sintomatología. Sin embargo, las diferencias observadas entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas. En el aspecto bacteriológico, al concluir el tratamiento se obtuvo negativización de la SPE en 25 pacientes distribuidos equitativamente en ambos grupos, hecho que se mantuvo en su tendencia hasta la última visita. No tuvimos efectos adversos de consideración sólo cierto dolor en epigastrio en 2 pacientes en tratamiento con N y un paciente en tratamiento con L, en quienes no fue necesario suspender la medicación.

Nuestro estudio sugiere que ante fármacos idóneos, la posibilidad real de negativización de la SPE varía entre 60 y 65% cuando los tiempos de tratamiento son de por lo menos de 4 semanas, y que estos se mantienen en dichas proporciones sin variaciones estadísticamente significativas hasta las 9 y 24 semanas después de concluido el tratamiento. Los resultados son absolutamente comparables a los mejores esquemas encontrados en la literatura médica (2,5,8,9,18).

Un aspecto importante ha sido el hecho de que usando la lomefloxacin en una sola dosis diaria, hemos obtenido resultados iguales a los obtenidos con

norfloxacina en dosis convencionales. El estudio aporta que, el tiempo de exposición a un fármaco adecuado, es el que establece la posibilidad de éxito terapéutico para el tratamiento de la prostatitis bacteriana crónica. Por ello, creemos que la lomefloxacina administrada en una dosis diaria por un lapso de 4 semanas es una excelente alternativa en el tratamiento de la Prostatitis Bacteriana Crónica.

Asimismo, sería importante documentar en estudios posteriores, si se obtiene mayores tasas de éxito a mediano o largo plazo, cuando se utilizan períodos de tratamiento mayores a lo que este estudio ha mostrado, dado que nuestros resultados indican que con un curso de 4 semanas, se puede mantener la esterilización del tejido prostático hasta por 24 semanas más, cuando se usan quinolonas sin obtener efectos adversos importantes que ameriten la suspensión del fármaco.

En conclusión, en el tratamiento de la prostatitis bacteriana crónica, la lomefloxacina administrada en una dosis diaria, es tan útil, como la norfloxacina administrada en dosis convencionales, cuando el tiempo del tratamiento es de por lo menos de cuatro semanas, los resultados son comparables a los mejores informes publicados.

Se sugiere, realizar estudios posteriores, para documentar si se obtiene mayores tasas de éxito a mediano o largo plazo, hacer estudios multicéntricos, en la costa, sierra y selva de nuestro país y crear una fundación de pacientes con prostatitis crónica.

**Correspondencia:**

Dr. Luis Zegarra Montes  
 Servicio de Urología, Dpto. en Cirugía, Hospital Nacional Cayetano Heredia.  
 Universidad Peruana Cayetano Heredia.  
 Av. Honorio Delgado S/n San Martín de Porres

**BIBLIOGRAFIA**

1. Meares E.M., Jr.: Prostatitis: Review of pharmacokinetics and therapy. *Rev. Infect. Dis.* 1982; 4:475-479.
2. Schaeffer A J., and Darras F.S.: The efficacy of norfloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis refractory to trimethoprim-sulfamethoxazole and/or carbenicillin. *J. Urol.* 1990; 144:690-693.
3. Neto NR., Palma PCR., Srulzon G.B., et col.: Concentra-

- tions of norfloxacin in prostatic tissue following oral administration in patient with benign prostatic hyperplasia. *Int. Urol. Nephrol.* 1988; 20:47-48.
4. Fair WR., Crane DB., and Heston WDW.: A reappraisal of treatment in chronic bacterial prostatitis. *J Urol.* 1979; 121:437-440.
5. Andriole VT.: Clinical overview of the newer 4-quinolone antibacterial agents. In: Andriole VT (de): *The quinolones.* Academic Press, London, 1988; 155-200.
6. Neu H.C.: Clinical use of the quinolone. *Lancet.* 1987; II: 1319-1322.
7. Naber KG.: Use of quinolones in urinary tract infectious and prostatitis. *Reviews of Infectious Diseases.* 1989; 11, Supplement: 1321-1337.
8. Wolfson JS., Hooper D.C.: Treatment of genitourinary tract infections with fluoroquinolones: activity in vitro, pharmacokinetics, and clinical efficacy in urinary tract infections and prostatitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1989; 33:1655-1661.
9. Malinverni R., Glauser MP.: Comparative studies of fluoroquinolones in the treatment of urinary tract infections. *Reviews of Infectious Diseases* 1988; 10, Supplement: 153-163.
10. Bergeron M.G., Thabet M., and Foucalt P.: Norfloxacin into human renal and prostatic tissues. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1985; 28:349-352.
11. Leroy A., Humbert. G., and Grise P.: Penetration of Lomefloxacin into human renal and prostatic tissue. *Am. J. Med.* 1992; 92: 12-14.
12. Leroy A., Fillastre JP.: Lomefloxacin pharmacokinetics in subjects with normal and impaired renal function. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990; 34:17-20.
13. Morita M., Hasuda A., and Susuki K.: Accumulations of new quinolones in the blood of elderly patients. *J. Int. Med. Res.* 1993; 21:334-341.
14. Wise R., Andrews JM., Ashby JP., Matthews RS.: In vitro activity of Lomefloxacin, a new quinolone antimicrobial agent, in comparison with those of other agents. *Antimicrob. Agents Chemother* 1988; 32:617-622.
15. Meares E. M., Jr.: Prostatitis. *Urol. Clin. North Amer.* 1975; 2:3-27.
16. Susuki K., Tamai H., Naide Y., Ando K.: Laboratory and clinical study of ofloxacin in the treatment of bacterial prostatitis. *Hinyokika Kyo* 1984, 30:1505-1518.
17. Asbach HW., Melekos M.: Zur Behandlung der Urethroadexitis des Mannes mit Gyrasehemmern. In: Adam D., Lnothe H., Lode H., Stille W (de): *Ofloxacin. Fortschritte Antimikrobieller und Antineoplastischer Chemotherapie* 1986, 5:857-859.
18. Bergman H., Wedren H., and Holm S.E.: Long term antibiotic treatment of chronic bacterial prostatitis. *British Journal of Urology.* 1989, 63: 503-507.