

576.851.232.097.22:615.779.93

ANALÝZA CITLIVOSTI NA ANTIBIOTIKA IN VITRO U KMENŮ NEISSERIA GONORRHOEAE IZOLOVANÝCH V LETECH 1972 — 1973 V PRAŽSKÉ OBLASTI

Miroslav HEJZLAR, Jiří WEBERSCHINKE, Vladimír SEDMIDUBSKÝ, Lenka HÁJKOVÁ, Marta ŠAFRÁNKOVÁ

Vojenský ústav hygieny, epidemiologie a mikrobiologie, Praha,

František VÝMOLA, Institut hygieny a epidemiologie, Ústav epidemiologie a mikrobiologie, Praha,

Erik KITTNAR, Sevilá PETRÁŠOVÁ, Ústav lékařské mikrobiologie léc. fakulty hygienické KU, Praha

Materiál a metody**Vyšetřované kmeny *Neisseria gonorrhoeae* (dále N. g.):**

Analýza citlivosti zahrnuje 1000 kmenů čerstvě izolovaných v letech 1972—1973 (leden 1972—září 1973). Z toho bylo 625 kmenů N. g. z akutních onemocnění mužů (vojáků i civilních osob) a 375 od žen v různém stadiu onemocnění. Všechny zachycené kmeny N. g. vykazovaly charakteristický růst na diagnostických půdách, byly oxidáza a kataláza pozitivní, tvořily kyselinu z glukózy a byly rezistentní ve vyhledávacím diskovém testu vůči 1 mcg vankomycinu, 2 mcg linkomycinu a 25 j polymyxinu B.

Antibiotika: Penicilin G draselná sůl Biotika, Ampicilin sodná sůl — Penbritin Beecham RL, Tetracyklin hydrochlorid pro inj. Spofa, Erythromycin laktobionát — Erythrocylin Abbott. Kontrola použitých antibiotických preparátů provedena pomocí kmenů *Staphylococcus aureus* 771/V, *Staph. aureus* Mau 1/45 (Oxford), *Staph. aureus* ATCC 6538. Kvalitativní test citlivosti jsme prováděli na níže uvedené půdě pomocí standardních antibiotických testovacích disků n. p. Lachema.

Testovací půda: GC Medium Base Difco s 5 % králíčího séra a 5% Bacto Haemoglobinu Difco a 2 % Bacto Supplementu B Difco, pH = 7,3. Půda plněna do standardních Petriho misek 100×20 mm po 20 ml.

Kvalitativní test: Testovací půda naočkována 0,1 ml čerstvé suspenze zkoušeného gonokokového kmene (denzita = 10⁷/ml) pipetou ve formě čáry a rozočkováno kličkou pomocí rotačního očkovačského strojeku. Ihned po zaschnutí inokula přikládány antibiotické disky Lachema po 5 kusech na 1 plotnu.

Kategorizace citlivosti: inhibiční zóna 0—10 mm průměr = „necitlivé“, 11—25 mm = „citlivé“, větší než 25 mm = „vysoce citlivé“. Kultivováno při 37 °C na zvýšené tenze CO₂ 40 hodin a poté odečítáno.

Kvantitativní test: Příslušná antibiotika ředěna do „stock“ koncentrací redestilovanou vodou a do pracovních koncentrací 10 000 mcg

(j)/ml fyziologickým roztokem. Jednotlivá antibiotika ve vzestupných geometrických řadách přidávána přímo do testovací půdy před jejím vylitím do Petriho misek. Inokulum připraveno v denzitě 2—6 × 10⁵/ml živých jedinců a na povrch testovací půdy očkováno kličkou o průměru 4 mm ve formě čar (12 kmenů na každou plotnu s příslušnou koncentrací antibiotika). Inkubováno za zvýšené tenze CO₂ 40 hodin při teplotě 36,5 °C. Výsledky hodnoceny podle přítomnosti nebo nepřítomnosti makroskopicky viditelných kolonií v místě očkovacích čar. Ke kvantitativnímu testu na penicilin G, ampicilin, tetracyklin a erytromycin získáno náhodným výběrem 100 kmenů N. g. z dané sestavy.

Výsledky

V kvalitativním testu citlivosti jsme sledovali účinek 16 antibiotik a 1 sulfonamidu na celou sestavu 1000 kmenů N. g. Z penicilínových a cefalosporinových antibiotik se ukázal nejúčinnějším ampicilin a cefalotin. Penicilín měl skoro 16 % kmenů v kategorii „rezistentních“, podobně jako cefaloridin, který nadto vykazoval pro valnou většinu kmenů nižší účinnost (63 % v kategorii „citlivé“). Z širokospektrých antibiotik ukázal diskový test na velmi dobrou účinnost jak tetracyklinu, tak i chloramfenikolu. Z makrolidových antibiotik byl na přibližně 97 % kmenů vysoce účinný jak erytromycin, tak i spiramycin, zatímco oleandomycin měl necelá 2 % kmenů v kategorii „necitlivých“ a přes 19 % v kategorii „citlivých“. Z aminoglykosidových antibiotik účinkoval nejlépe gentamicin a spectinomycin, kanamycin měl téměř 50 % kmenů v kategorii „citlivé“. Nejhůře účinkoval streptomycin, u něhož bylo zjištěno zhruba 22 % kmenů v kategorii „necitlivé“. Z ostatních antibiotik účinkoval výtečně rifampicin, středně kyselina fusidová a novobiocin. Vcelku příliš nepřekvapuje výborný účinek sulfisoxazolu (95 % kmenů „vysoce citlivých“), který není v terapii kapavky již po dlouhá léta běžně užíván. Celkový přehled výsledků kvalitativního testu podává tabulka 1.

Kvantitativní test citlivosti byl prováděn na

Tabulka 1

Citlivost 1000 kmenů Neisseria gonorrhoeae na antibiotika v diskovém kvalitativním testu in vitro

Antibiotikum	Počet kmenů v jednotlivých kategoriích		
	necitlivé	citlivé	vysoce citlivé
Penicilin G	159	147	694
Ampicilin	1	38	961
Cefalotin	51	139	810
Cefaloridin	165	631	204
Tetracyklin	4	29	967
Chloramfenikol	1	17	982
Erythromycin	0	33	967
Spiramycin	0	28	972
Oleandomycin	19	194	787
Gentamicin	3	86	911
Spectinomycin	0	202	798
Kanamycin	122	493	385
Streptomycin	217	438	345
Rifampicin	0	3	997
Kys. fusidová	0	611	389
Novobiocin	1	646	353
Sulfisoxazol	35	14	951

náhodně vybraných 100 kmenech N.g. Vcelku potvrdil výbornou účinnost ampicilinu in vitro, když 88 % kmenů bylo citlivých ke koncentraci do 0,100 mcg/ml, zatímco u penicilínu G 72 %. O skutečně rezistentních kmenech N.g. nelze v pravém slova smyslu hovořit, protože in vivo lze dosáhnout u obou antibiotik koncentrací v séru i tkáních, které převyšují zjištěné hodnoty in vitro. Koncentrace 0,125 j/ml penicilínu G je často považována za hraniční a od této koncentrace výše jsou gonokoky definovány jako „rezistentní“, přesněji jako málo citlivé. Podle této představy bylo v naší sestavě 27 % kmenů N.g. relativně necitlivých na penicilín G, u ampicilinu 9 % (i když zde počítáme váhové množství antibiotika a nikoli mezinárodní jednotky, přímá korelace ve vztahu k hladinám antibiotik je možná se zanedbáním tohoto rozdílu). Tetracyklin účinkoval na 70 % kmenů N.g. v koncentraci do 0,25 mcg/ml, podobně erythromycin na 81 %. Podrobný přehled podává tabulka 2.

biotika. Koncentraci 0,125 j/ml penicilínu G jsme vzali jako hraniční s tím, že kvantitativní citlivost v rozmezí od méně než 0,030 j/ml do <0,90 j/ml by měla odpovídat v diskovém testu kategorii „vysoce citlivé“, 0,090–0,100 j/ml kategorii „citlivé“ a 0,125–1,0 j/ml kategorii „necitlivé“. Tento předpoklad se ve více než 80 % potvrdil, ale u zbytku kmenů byly shledány značné diskrepance, ukazující na určitou nespolehlivost testu citlivosti ve smyslu kategorizace (respektive potřebné úpravy dávkování v terapii). Výsledky dokumentuje tabulka 3.

Diskuse

Kvalitativní diskový test citlivosti poskytl obraz o současném stavu citlivosti gonokokových kmenů na 16 antibiotik a sulfisoxazol. Penicilín G stále patří k lékům volby u kapavky, ale narůstající počet kmenů se sníženou citlivostí si vynucuje v různých zemích světa změnu léčebné taktiky. Přesnější obraz o tom poskytuje kvantitativní stanovení citlivosti, kde nacházíme řadu kmenů s MIC od 0,125 do 1,00 j/ml, výjimečně vyšší. Dokladem toho je řada vybraných citací ze zahraniční i domácí literatury (1–22). Upozorňujeme zde na určitou nespolehlivost diskového testu, který v naší sestavě ukázal 18 % nespolehlivých výsledků. Zvláště závažné jsou případy, kdy diskový test ukazuje vysokou citlivost, zatímco skutečná MIC testovaných kmenů je relativně velká (v našem případě 8 %). V takových případech by diskový test mohl vést terapeuta k běžnému (relativně nízkému) dávkování penicilínu, což může mít za následek selhání léčby. Opačný případ, kdy ve skutečnosti citlivé kmeny se jeví podle diskového testu jako rezistentní, může vést k zbytečnému použití jiného antibiotika. Příčina nesouhlasných výsledků mezi oběma testy je složitá a zasluhuje hlubší rozbor. Na tomto místě jsme chtěli pouze upozornit na relativní nespolehlivost diskového testu.

Ve srovnání s penicilínem G poskytuje diskový test u ampicilinu lepší vodítko pro terapii (nutno ovšem brát v úvahu vyšší obsah ampicilinu v disku). Také srovnání kvantitativního účinku penicilínu G a ampicilinu hovoří

Kvantitativní citlivost 100 náhodně vybraných kmenů Neisseria gonorrhoeae na penicilín G, ampicilin, tetracyklin a erythromycin v dilučním testu in vitro

Tabulka 2

Antibiotikum	Počet kmenů citlivých k dané koncentraci in vitro									
	0,03	0,100	0,125	0,18	0,25	0,37	0,5	0,75	1	2 >
Penicilin G	69	5	1	5	2	8	8	3	1	0 0
Ampicilin	79	9	3	2	2	3	1	1	0	0 0
Tetracyklin	—	—	49	13	8	9	7	5	3	3 3
Erythromycin	19	32	24	10	6	6	5	5	3	0 0

Poznámka: citlivost na penicilín G udána v mezinár. jednotkách/ml, na ostatní antibiotika v mcg/ml.

Protože penicilín G je u nás nejužívanějším antibiotikem v terapii kapavky, zaměřili jsme se na porovnání kvalitativního (diskového) a kvantitativního (dilučního) testu u tohoto anti-

v řadě případů ve prospěch ampicilinu, který bývá i několikanásobně účinnější (15,18). Tím není řečeno, že by se měla zásadně dávat přednost ampicilinu. Na druhé straně snadná pero-

Tabulka 3

Srovnání výsledků citlivosti gonokoků na penicilín G v kvalitativním diskovém a kvantitat. dilučním testu

Shodné (odpovídající) výsledky v obou testech			
Kvalitativní test		Kvantitativní test	
	počet kmenů		počet kmenů
kategorie „necitlivé“	24	rozmezí MIC 0,125—1,00 j/ml	24
kategorie „citlivé“	11	rozmezí MIC 0,09—0,100 j/ml	11
kategorie „vysoce citl.“	47	rozmezí MIC <0,03—<0,09 j/ml	47

Diskrepanční (neodpovídající) výsledky obou testů

Kvalitativní test	Kvantitativní test
„necitlivý“	0,046 j/ml
„necitlivý“	0,062 j/ml
„necitlivý“	0,062 j/ml
„necitlivý“	0,093 j/ml
„necitlivý“	0,100 j/ml
„citlivý“	0,187 j/ml
„citlivý“	0,500 j/ml
„citlivý“	0,500 j/ml
„citlivý“	0,500 j/ml
„citlivý“	0,030 j/ml
„citlivý“	0,250 j/ml
„vysoce citlivý“	0,375 j/ml
„vysoce citlivý“	0,125 j/ml
„vysoce citlivý“	0,250 j/ml
„vysoce citlivý“	0,375 j/ml
„vysoce citlivý“	0,500 j/ml
„vysoce citlivý“	0,125 j/ml
„vysoce citlivý“	0,125 j/ml

rální aplikace hovoří ve prospěch tohoto antibiotika, o čemž konečně svědčí i literární údaje (11, 12, 15, 16, 18, 23, 24, 33, 34, 41, 42). Cefalosporinová antibiotika jsou u nás zatím málo dostupná a co do účinnosti nemají žádnou zvláštní přednost před penicilíny. Lze o nich uvažovat v případech přecitlivosti na penicilín, u smíšených infekcí apod.

Srovnání kvalitativního a kvantitativního účinku tetracyklinu na N.g. nabádá také k určité opatrnosti. Diskový test ukazuje vcelku jednoznačně vysokou citlivost (danou též značnou koncentrací antibiotika v disku), zatímco kvantitativní test ukazuje v 18 % na sníženou citlivost (0,5—2,0 mcg/ml), v ojedinělých případech i rezistenci (v posledním případě není vždy shoda mezi diskovým testem a MIC!!!). Jinak lze říci, že valná většina kmenů N.g. má velmi dobrou citlivost na tetracyklin a toto antibiotikum je dobrý alternans penicilínů v terapii (25—30, 35). Ještě lepší je situace u derivátu tetracyklinové řady — doxycyklinu, kde odkazujeme na literární údaje (35—40).

Z makrolidových antibiotik mají podle diskového testu vysoký účinek jak erytromycin, tak i spiramycin. U prvního antibiotika to potvr-

zuje i provedený kvantitativní test se 100 vybranými kmeny N.g. Spiramycin je vhodný k jednorázové terapii velkou dávkou 3—4 g (31, 32).

Mezi aminoglykosidovými antibiotiky vyniká vysoký účinek gentamicinu a spectinomycinu. Streptomycin má vysoké procento rezistentních a méně citlivých kmenů. Ačkoli je z literatury znám dobrý účinek aminoglykosidů v terapii kapavky (zvláště to platí pro kanamycin a spectinomycin), jejich použití by mělo být výjimečné. Jen méně toxický spectinomycin je velmi vhodný pro jednorázovou účinnou léčbu kapavky (43—50). Diskový test také ukazuje, že zatím u nás nejsou rezistentní kmeny.

Přehled citlivosti N.g. kmenů vůči ostatním preparátům slouží pouze k dokumentaci současné situace a k možnostem event. výběru dalších preparátů v budoucnosti.

Nakonec je třeba se zmínit o určitých rozdílech v citlivosti izolátů od mužů a žen. Kmeny N.g. izolované od žen vykazovaly častěji sníženou citlivost na penicilín G, někdy i ampicilin. Zvláště výrazné to bylo při pozitivní izolaci z rekta. Kmeny se sníženou citlivostí na penicilín G byly velmi často prakticky rezistentní na streptomycin. Naproti tomu byl pozorován určitý náznak menší citlivosti N.g. kmenů izolovaných od mužů vůči tetracyklinu a chloramfenikolu (téměř všechny kmeny zařazené podle diskového testu do kategorie „citlivé“ byly izolovány od mužů). Jiné rozdíly nebyly pozorovány.

Souhrn

Kvalitativním diskovým difúzním testem in vitro na standardní půdě byla stanovena citlivost 1000 kmenů *Neisseria gonorrhoeae* vůči 16 antibiotikům a sulfisoxazolu. Kmeny byly izolovány v letech 1972—73 v pražské oblasti z 625 případů akutního onemocnění mužů a 375 případů kapavky žen. Velká většina kmenů vykazovala velmi dobrou citlivost na penicilínová a makrolidová antibiotika, tetracyklin a spectinomycin. Kvantitativní diluční test na téže půdě ukázal vyšší účinnost ampicilinu ve srovnání s penicilínem G a rovněž výborný účinek tetracyklinu a erytromycinu. Pečlivé porovnání obou metod na základě vybraných 100 kmenů N.g. ukázalo nespolehlivost diskového testu v 18 % případů u penicilínu G. V práci jsou rozebrány jednotlivé výsledky (s dokumentací ve 3 tabulkách) a upozorněno na příslušné literární prameny (50 citací).

Literatura

1. Thayer, J. D., Martin, J. E., Shearin, N. L., Lucas, J. B.: Gonococcal susceptibility to penicillin in five metropolitan areas of the U. S. A. Fifth Intersc. Conf. on Antimicrob. Agents and Chemotherapy 1965, p. 59 (ref. 129).
2. Reyn, A., Bentzon, M. W., Thayer, J. D., Wilkinson, A. E.: Results of comparative experiments using different methods for determining the sensitivity of *Neisseria gonorrhoeae* to penicillin K. Bull. Wld. Hlth. Org., 32, 1965, č. 4, s. 477—502.

3. Chacko, C. W., Yogeswari, L.: A survey of the range of sensitivity in vitro of *N. gonorrhoeae* to penicillin. *Indian J. Med. Res.*, 54, 1966, č. 9, s. 823–838.
4. Willcox, R. R.: Perspectives in venerology 1966. *Bull. Hyg.*, 42, 1967, 11, s. 1169–1200.
5. Smith, D. D., Levey, J. M.: Susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to penicillin. *Med. J. Aust.*, 1, 1967, 17, s. 859–860.
6. Ødegaard, K., Gjessing, H. C.: Is gonococcal sensitivity to antibiotics increasing in Norway? *Brit. J. Vener. Dis.*, 43, 1967, č. 4, s. 284–286.
7. Nicol, C. S., Ridley, M., Symonds, M. A. E.: The problem of penicillin resistant gonococci. *Brit. J. Vener. Dis.*, 44, 1968, 6, s. 315–318.
8. Amies, C. R.: Sensitivity of *Neisseria gonorrhoeae* to penicillin and other antibiotics. Studies carried out in Toronto during the period 1961 to 1968. *Brit. J. Vener. Dis.*, 45, 1969, č. 3, s. 216–222.
9. Reyn, A.: Antibiotic sensitivity of gonococcal strains isolated in the South-East Asia and Western Pacific regions in 1961–68. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 40, 1969, 2, s. 257–262.
10. Phillips, I., Fernandez, R., Pirani, A. A., Wagaine, D.: Antibiotic sensitivity of gonococci in Kampala. *E. Afr. Med. J.*, 46, 1969, 1, s. 38–45.
11. Willcox, R. R.: Perspectives in venerology 1968. *Abst. Hyg.*, 44, 1969, 10, s. 945–975.
12. Willcox, R. R.: Perspectives in Venerology 1969. *Abstr. Hyg.*, 54, 1970, 9, s. 993–1026.
13. Wols-Van Der Wielen, A.: The sensitivity of the gonococcus to penicillin. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 114, 1970, 41, s. 1690–1694.
14. Hatos, G.: Treatment of gonorrhoea by penicillin and renal blocking agents (probenecid). *Med. J. Austr.*, May, 30, 1970, s. 1096–1099.
15. Hejzlar, M., Výmola, F.: Srovnání účinku karbenicilinu, ampicilinu, penicilinu G a cefalotinu na čerstvě izolované kmeny *N. gonorrhoeae*. *Voj. zdrav. Listy*, 49, 1970, 1, s. 32–34.
16. Lochovský, J., Hejzlar, M., Výmola, F., Dbalý, V., Kittnar, E., Weberschinke, J., Sedmidubský, V.: Correlation of clinico-laboratory parameters in the therapy of gonorrhoea by penicillin antibiotics. *Advances in Antimicrobial and Antineoplastic Chemotherapy*, Vol. I/2, s. 1413–1416, Praha, Avicenum 1972.
17. Verhagen, A. R., Van Der Ham, M., Heimans, A. L., Kranendonk, O., Maina, A. N.: Diminished antibiotic sensitivity of *Neisseria gonorrhoeae* in urban and rural areas in Kenya. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 45, 1971, č. 6, s. 707–717.
18. Eriksson, G., Wallmark, G.: Oral ampicillin in uncomplicated gonorrhoea. V. Comparison of bacteriological and clinical results. *Acta Derm. Vener.* (Stockholm), 52, 1972, 5, s. 419–423.
19. Potapnev, F. V., Njunikova, O. I., Bednova, V. N., Danilova, T. N., Jacucha, M. V.: Srovnání účinku efektivnosti meticylinu i ampicilinu v terapii gonorejních uretritů u mužů. *Antibiotiki* 1973, 2, s. 181 až 184.
20. Pedersen, A. H., Wiesner, P. J., Holmes, K. K., Johnson, C. J., Turck, M.: Spectinomycin and penicillin G in the treatment of gonorrhoea. A comparative evaluation. *J. Am. Med. Ass.*, 220, 1972, 2, s. 205 až 208.
21. Lazar, M.: The present sensitivity of *Neisseria gonorrhoeae* to antibiotics (study of 163 strains). *Dermato-Venerol.* (Rumunsko.) 15, 1970, s. 425–430.
22. Afanacev, B. A. et al.: Srovnání účinku čerstvě izolovaných kmenů *N. gonorrhoeae* na penicilin i erytromycin v roce 1971. *Antibiotiki*, 11, 1972, s. 1015–1017.
23. Sullivan, J. F.: Ampicillin in the treatment of gonorrhoea in girls in institutions. *Med. J. Aust.* Oct., 24, 1970, s. 785–787.
24. Smith, E. B.: Ampicillin in the treatment of „penicillin-resistant“ gonorrhea. *Military Med.*, 131, 1966, 4, s. 345–347.
25. Reyn, A.: *Acta Derm.-Vener.* (Stockholm), 43, 1963, s. 380–393.
26. Borring, J.: Sensitivity of gonococci to antibiotics related to results of treatment. *Brit. J. Vener. Dis.*, 41, 1965, 3, s. 193–198.
27. Hejzlar, M., Výmola, F.: *Neisseria gonorrhoeae*. Sensitivity to penicillin, erythromycin, tetracycline and streptomycin. *J. Hyg. Epid. Microb. Immunol.* (Prague), 9, 1965, 3, s. 300–309.
28. Reyn, A., Bentzon, M. W.: Relationships between the sensitivity in vitro of *Neisseria gonorrhoeae* to spiramycin, penicillin, streptomycin, tetracycline and erythromycin. *Brit. J. Vener. Dis.*, 45, 1969, 3, s. 223 až 227.
29. Lomholt, G., Berg, O.: Gonorrhoea situation in South Greenland in the summer of 1964. *Brit. J. Vener. Dis.*, 42, 1966, 1, s. 1–7.
30. Danda, J., Dbalý, V., Hejzlar, M., Jandová, E., Klíma, J., Novotný, F.: Léčba kapavky tetracyklinem. *Čs. dermatol.*, 46, 1971, 1, s. 1–6.
31. Schmidt, H., Niordson, A. M., Reyn, A., Bentzon, M. W.: Spiramycin treatment of acute gonorrhoea. *Brit. J. Vener. Dis.*, 41, 1965, 2, s. 120–126.
32. Henke, E., Schaller, K. F., Schirren, H.: Klinische Erfahrungen mit Spiramycin bei der „Minutenbehandlung“ der Gonorrhoeae. *Dt. Med. Wschr.*, 94, 1969, 22, s. 1182–1185.
33. Chmel, L., Janoška, A., Danilla, T., Ferienčíková, B.: Zhodnotenie jednorazového liečebného zákroku pri akútnej prednej kapavke. *Čs. Derm.*, 48, 1973, 3, s. 145–149.
34. Dražďáková, M., Hejzlar, M., Kittnar, E., Petrášová, S., Kvíčera, J.: Příspěvek k řešení problematiky snížené citlivosti kmenů *Neisseria gonorrhoeae* na antibiotika. *Čs. Derm.*, 48, 1973, 3, s. 153–158.
35. Hejzlar, M., Dbalý, V., Lochovský, F., Výmola, F., Danda, J. et al.: Correlation of clinico-laboratory parameters in the therapy of gonorrhoea by tetracycline. *Advances in Antimicrobial and Antineoplastic Chemotherapy*, Vol. I/2, s. 1417–1421, Praha, Avicenum 1972.
36. Gallai, Z., Sylvestre, L.: Doxycycline in the treatment of couples with acute gonorrhoea. Abstracts of papers from 6th Internat. Congress of Chemotherapy in Tokyo, 10.–15. Aug. 1969, s. 238.
37. Martin, J. E., Lester, A., Kellogg, D. S., Thayer, J. D.: In vitro susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to nine antimicrobial agents. *Appl. Microbiol.*, 18, 1969, 1, s. 21–23.
38. Gray, R. C. F., Phillips, I., Nicol, C. S.: Treatment of gonorrhoea with three different antibiotic regimes. *Brit. J. Vener. Dis.*, 46, 1970, 5, s. 401–403.
39. Gallai, Z., Sylvestre, L.: „Instant“ treatment of acute gonococcal urethritis with doxycycline. *Int. J. Derm.*, 11, 1972, 3, s. 144–7.
40. Danda, J., Dbalý, V., Hamáková, K., Klíma, J., Novotný, F.: Léčba kapavky doxycyklinem. *Čs. Derm.*, 48, 1973, 3, s. 150–152.
41. Potapnev, F. V., Njunikova, O. I., Bednova, V. N., Danilova, T. N., Jacucha, M. V.: Srovnání účinku efektivnosti meticylinu i ampicilinu v terapii gonorejních uretritů u mužů. *Antibiotiki* 1973, 2, s. 181 až 184.
42. Kloosman, W. L. S.: A comparative study of three drugs in the treatment of gonorrhoea. *S. Afr. Med. J.* 46, 1972, 18, s. 584–585.
43. Holder, W. R., Roberts, D. P., Duncan, W. C., Knox, J. M.: Preliminary report on spectinomycin HCl in the treatment of gonorrhoea in homosexual men. *Brit. J. Vener. Dis.*, 48, 1962, 4, s. 274–276.
44. Martin, J. E., Samuels, S. B., Peacock, W. L., Thayer, J. D.: *Neisseria gonorrhoeae* and *Neisseria meningi-*

- tidis sensitivity to spectinomycin, lincomycin, and penicillin G. *Antimicrobbial Agents Chemother.*, 1964, s. 436—439, Amer. Soc. f. Microbiol. 1965.
45. Sparling, P. F., Yobs, A. R., Billings, T. E., Hackney, J. F.: Spectinomycin sulfate and aqueous procaine penicillin G in treatment of female gonorrhea. *Dtto* 1965, s. 689—692, *ibidem* 1966.
46. Willcox, R. R.: Two never antibiotics in the treatment of gonorrhea. *Clin. Med.*, 73, 1966, 6, s. 80—82.
47. Platts, W. M.: Trobicin hydrochloride in the treatment of gonorrhea. *Med. J. Aust.* Sept. 12, 1970, s. 500—501.
48. Cornelius, C. E., Domescik, G.: Spectinomycin hydrochloride in the treatment of uncomplicated gonorrhoea. *Brit. J. Vener. Dis.*, 46, 1970, 3, s. 212—213.
49. Dbalý, V., Hejzlar, M., Lochovský, J., Paroubek, M., Hájková, L., Šafránková, M.: Correlation of clinico-laboratory parameters in the therapy of gonorrhea by spectinomycin. *Advances in Antimicrobial and Antineoplastic Chemotherapy*, Vol. 1/2, s. 1422—1426, Praha, Avicenum 1972.
50. Potužník, V., Palouš, V., Hausnerová, S., Hausner, O.: Spectinomycin — nové nadějně antigonorrhoeicum. *Čs. Derm.*, 48, 1973, 2, s. 118—122.