

616.973-085.779.932

SOUČASNÝ STAV TERAPIE KAPAVKY**I. Léčba penicilínem — literární přehled**

V. DBALÝ

Oddělení pro nemoci kožní s ambulantní částí ÚVN, Praha
(náčelník: plk. MUDr. Vladimír Dbalý, CSc.)

Kapavka je nejčastější pohlavní choroba u nás i ve světě. Po 2. světové válce nastal pokles případů onemocnění do roku 1955 až 1957 ve světě, u nás až do roku 1960. Od té doby počet nových případů strmě stoupal tak, že v letech 1969—1971 dosáhl více než pětinásobku r. 1960.

Jedním z nejdůležitějších faktorů v boji proti šíření tohoto onemocnění je dostatečně účinná terapie. Po éře zdoluhavé lokální léčby, vakcinoterapie a sulfonamidech (1936—1945) nastoupila koncem 2. světové války antibiotika [24]. Hned první z této skupiny — penicilin (dále PNC) — zůstává dlouhá léta lékem volby. Prvně jej použil u kapavky v r. 1943 J. A. Kolmer, u nás byl zaveden v r. 1946 [23].

Hodnotit současný význam PNC v léčbě kapavky znamená řešit tyto otázky:

1. změny citlivosti *Neisseriae Gonorrhoeae* (dále N. G.) k PNC ve světě i u nás
2. vývoj dávkování a lékových forem PNC
3. vedlejší, zvláště pak alergické účinky PNC.

Ad 1

Citlivost gonokoka byla zprvu k PNC vysoká, v roce 1944 nepotřeboval podle Reynové žádný kmen N. G. k inhibici in vitro více než 0,06 j/ml PNC. Od roku 1954 méně citlivých kmenů přibývá [13], po roce 1960 přicházejí zprávy o poklesu citlivosti N. G. k PNC z celého světa. Röckel v Mnichově zjistil, že v roce 1956 byla horní hranice růstu N. G. 0,1 j/ml a v r. 1960—1961 již 1,1 j/ml PNC. Jestliže v r. 1956 bylo koncentrací 0,1 j/ml PNC inhibováno 100 % gonokokových kmenů, pak v r. 1958 92 % a v letech 1961—1964 jen 84 %. Martin a spolupracovníci (dále a sp.) [29] komentují situaci v USA. Minimální inhibiční koncentrace (dále MIC) se v USA měnila následovně:

1955—1958 se MIC pohybovala kolem 0,2 j/ml PNC nebo méně

1962 maximální MIC stoupla na 0,7 j/ml a 50 % kmenů mělo MIC kolem 0,3 j/ml PNC.

1968—1969 mělo již 14 % kmenů MIC vyšší než 0,5 j/ml PNC. Storck a sp. [43] zjistili, že ve Švýcarsku v průběhu let 1969—1964 vzrůs-

talo procento gonokokových kmenů s MIC 0,16 j/ml postupně z 10 % přes 28 až na 39 %. Amies (1) pozoroval v Torontu zvýšení procenta kmenů N. G. s MIC 0,1 j/ml z 3 % v r. 1959 na 50 % v r. 1968 a v témže roce dokonce 30 % k 0,3 j/ml PNC. Rantasalo a sp. (38) prokázali v r. 1964 48,1 % kmenů N. G. méně citlivých k PNC. Lassus (26) sledoval v r. 1969 41 nemocných s kmeny se sníženou citlivostí v rozmezí 0,2–1,0 j/ml. Thin (45) ve Skotsku v r. 1972 našel sníženou citlivost k PNC u 25,7 % gonokokových kmenů, Lynn a sp. (28) v Londýně v letech 1966–1968 zjistili 35–37 % kmenů N. G. se sníženou citlivostí. Dlouho se neobjevovaly zprávy o snížené citlivosti N. G. v SSSR. Semjonov a sp. ještě v r. 1964 kmeny N. G. se sníženou citlivostí k PNC nepozorovali. Teprve Mordovcev a sp. (32) a zvláště Ovčinnikov a sp. (34) prokazují, že počínaje rokem 1965 je pozorováno snížení citlivosti, v posledních letech sledování pak velmi strmé. Méně citlivé kmeny (hraniční citlivost udávají koncentrací 0,1 j/ml PNC) tvořily v r. 1966 13 %, 1968 28 %, 1969 41 %, 1970 78 % a 1971 93 %!

Citlivost N. G. k PNC se mění také podle jejího geografického původu. Značně rozdílné citlivosti i v různých městech jedné země publikoval Ovčinnikov a sp. (34) v SSSR a Gump a Berry (15) v USA, kde našli lepší citlivost N. G. ve venkovských oblastech než ve městech. Zvláště nepříznivé zprávy v tomto směru přicházejí z jihovýchodní Asie a z Afriky. Arya a sp. (2) zjistili v r. 1969 v Ugandě sníženou citlivost N. G. v 86 % případů, Plorde a sp. (35) podávají podobné zprávy z Etiopie a Toga. Příčinu tohoto špatného stavu vidí v užívání depotních penicilínových preparátů v nízkých dávkách. Moses a sp. (33) našli v Bombaji 56 % kmenů N. G. se sníženou citlivostí. Maurer a Schneider (30) ve Vietnamu měli po 2,4 mega j PNC 25 % selhání léčby. Willcox (46) uvádí 30 % selhání léčby na dálném Východě po stejné dávce PNC a obává se importu méně citlivých kmenů do Evropy. O tom, že jeho obavy nejsou liché, svědčí práce Wols-Van der Wielen (48), který prokázal v r. 1971 sníženou citlivost 70 % kmenů N. G., získaných od námořníků v Rotterdamu proti 35,6 % domácího obyvatelstva. Přitom u námořníků byla horší citlivost u kmenů získaných mimo Evropu (88,9 % proti 58,5 %). Podobně Silver a Darling (41) v Boltonu v letech 1968–1969 prokázali sníženou citlivost kmenů N. G. od imigrantů v 72,4 % proti 45,4 % starousedlíků.

Kromě geografického původu kmenů N. G. má také podstatný význam pro jejich citlivost lokalizace onemocnění (tedy anatomické místo odběru). Odegaard v r. 1972 prokázal sníženou citlivost k PNC u 52 % gonokokových kmenů získaných z dutiny ústní (nově popisované gonokokové stomatitidy, tonsilitidy a faryngitidy). Také gonorrhoidká proctitis, která je u žen popisována v 10–60 % nemocných a

u homosexuálních mužů v 5–50 % případů, má výrazně sníženou citlivost gonokoka k PNC (cit. podle Fadrhonicové [13]). Sníženou citlivost gonokoka z rekta u nás potvrdila Dražďáková a sp. (11), nález gonokoků z faryngu publikovali Hejzlar a sp. (20).

U nás ještě v letech 1956–1966 byla citlivost dobrá, Rodovský a sp. (39) pozorovali u svých 243 nemocných sníženou citlivost N. G. jen v 16 % případů. Danda (9) upozorňuje zvláště na ubývání vysoce citlivých kmenů, Lochovský a sp. (27) referovali o 1725 kmenech N. G. v průběhu 12 let a dokazují klesající trend citlivosti. Dlouhodobé sledování citlivosti N. G. k PNC (ale i jiným antibiotikům) publikovali u nás Hejzlar a sp. (17, 18, 19). V poslední práci (19) podávají souhrnný přehled citlivosti v letech 1957–1973. Výsledky dokazují, že do roku 1964 byly všechny kmeny inhibovány koncentrací 0,25 j/ml benzylpenicilínu a téměř 50 % všech kmenů velmi nízkou koncentrací 0,005 j/ml. Od r. 1964 se ojediněle vyskytují i kmeny s velmi nízkou citlivostí (1,0–2,0 j/ml) a vysoce citlivé do 0,01 vymizely. Spolu s Fadrhonicovou (13) můžeme tedy tuto část uzavřít konstatováním, že v současné době je u nás i ve světě přibližně 20–35 % gonokokových kmenů se sníženou citlivostí k PNC, pokles citlivosti se však v posledních letech zastavil.

Ad 2

Závislost terapeutického úspěchu na dávce PNC prokázal již v r. 1948 Schuermann (cit. podle Rodovského a sp. [39]). Aplikoval vodný roztok krystalického PNC (frakcionovaně 4krát po 3 hod.) nitrosvalově. Ze 100 mužských pacientů s akutní kapavkou vytvořil 5 skupin po 20 nemocných a dávku zvyšoval geometricky.

Dosáhl těchto výsledků:

po 12 500 j	vyléčeno 10 % nemocných
po 25 000 j	— 25 % —
po 50 000 j	— 60 % —
po 100 000 j	— 85 % —
po 200 000 j	— 95 % —

U nás shrnuje chronologické poznatky o terapii kapavky PNC Danda a sp. (7). Do roku 1952 byl podáván krystalický PNC G ve vodném roztoku v tříhodinových intervalech po 40 000 j do celkové dávky 200 000 j. Od té doby byl aplikován prokain PNC G nejprve v olejové, později ve vodní suspenzi v denní jednorázové dávce 300 000 j. V letech 1958–1968 kolísaly celkové dávky k vyléčení jednoho nemocného od 300 000 j do 8,4 mega j PNC. Za uvedené období bylo 2,3 % relapsů. Rodovský a sp. (39) léčili v letech 1965–1966 339 nemocných dávkou 2,0 mega j Procilinu ve dvou dnech a měli pouze 1,38 % selhání léčby. U 22 nemocných vyzkoušeli „minidávku“ 150 000 j krystalického PNC G ještě s 82% úspěšností!

Po venerologické konferenci v Deštném v r. 1969 zformuloval její závěry Danda [8]. PNC v dávce 2,4–6,0 mega j je dostatečně účinný u mužské nekomplikované kapavky. Baktericidní účinnost v tkáních lze dosáhnout za 2 až 20 hod., proto není třeba při dobré citlivosti gonokoka k PNC léčbu zbytečně prodlužovat. U ženské kapavky jsou doporučované dávky zhruba dvojnásobné. Fadrhonicová [13] léčila v letech 1970–1972 161 nemocných po 3 dny denní dávkou 4,0 mega j prokain PNC G se stoprocentním efektem.

Přechod k léčbě megadávkami PNC je zřetelný také ve světovém písemnictví, dokonce dříve než u nás. Citace jsou seřazeny chronologicky (práce od r. 1964 do r. 1974). Rantasalo a sp. [38] vyléčili dávkou 3,0 mega j prokain PNC G 94 % mužů a 81 % žen. Storck a sp. [43] při hodnocení situace ve Švýcarsku konstatují, že v r. 1956 stačilo 0,3 mega j, později 0,6–1,2 mega j. a 1965 již bylo na jedno léčení nezbytné podat 2,4–4,0 mega j PNC. Berry [5] podával 24,0 mega j a měl 9% selhání léčby. Gray a sp. [14] podával směs prokain a krystalického PNC a měl po dávce 2,4 mega j jen 3,1% selhání. Baytch a Rankin [4] neměli v Austrálii po dávce 6,0 mega j žádné selhání. Arya a Bosa [3] léčili 590 nemocných univerzitních studentů v Ugandě dávkou 2,4–3,0 mega j s úspěšností kolem 95 % (použili různá schémata léčby v kombinaci s Ampicilinem nebo probenecidem). Thin [44] léčil v roce 1970 400 nemocných vojáků v Singapuru 5,0 mega j krystalického benzylpenicilínu v kombinaci s probenecidem a měl pouze 1,3 % neúspěchu. Potapněv a sp. [36] léčili v Moskvě v letech 1967–1971 2625 mužů nemocných kapavkou, v r. 1967 1,2 mega j, později 1,8 mega j podle jednotného schématu v SSSR a měli v jednotlivých letech od 1,4 do 3,8 % selhání. Thin [45] léčil v r. 1972 ve Skotsku 809 nemocných dávkou 5,0 mega j benzylpenicilínu se 7% neúspěšností, v kombinaci s 1 g probenecidu per os kleslo selhání na 1,7 %! Brownlow a sp. [6] léčili v r. 1971 453 mužů, členů posádky mateřské letadlové lodi během operace v Tonkinském zálivu. Většina nemocných se nakazila během pobytu v přístavech Olongopo City na Filipínách a část v Hongkongu. Vyzkoušeli různá antibiotika (cephaloridin, cephalixin, spektinomycin) a při léčbě 2,4 mega j prokain PNC s 1 g probenecidu měli jen 2,5 % neúspěchu ze 166 léčených. Roy a Laird [40] léčili 116 nemocných 1,2 mega j prokain PNC s 6% selháním. Wilcox [47] měl u 114 léčených 10,2 % selhání po stejné dávce. Výsledky publikované v Anglii jsou při stejných dávkách horší než v severských státech.

Opakovaně jsme se zmínili o podávání probenecidu spolu s PNC. Vylučování PNC z organismu se děje převážně ledvinami. Po nitrosvalové injekci krystalického benzylpenicilínu vyloučí ledviny během 1 hodiny asi 60–90 %

podané dávky. Z toho asi 20 % vyloučí glomerulární filtrací a 80 % tubulární sekrecí. Podáním probenecidu (obvykle v dávce $4 \times 0,5$ g per os) lze tuto sekreci částečně blokovat a tím docílit zpomalené vylučování PNC a tedy i zvýšení a prodloužení jeho hladiny v séru [31]. Podobně je možno snížit vylučování PNC ledvinami podáním carinamidu, benemidu či longacidu, které zvyšují hladiny v krvi $4\text{--}8\times$ [23]. Někteří však tuto kombinaci odmítají, protože oba léky jsou potenciálními alergeny [13]. V našich zemích zkušenosti v tomto směru chybí, v západní Evropě je probenecid podáván v kombinaci s PNC nebo Ampicilinem velmi často [3, 6, 14, 16, 21, 30, 40, 43, 44, 45, 47].

Můžeme tedy konstatovat, že jak u nás, tak i ve světě je evidentní přechod k megadávkám PNC. U nás se dávka pro jedno léčení od zahájení PNC éry zvýšila 60krát! Proto lze souhlasit s Dandou [9], že PNC je v léčbě kapavky lékem současnosti, nikoliv budoucnosti. Z lékových forem je PNC perorální všeobecně odmítán, většinou je podáván prokain PNC G nebo v kombinaci s krystalickým, nevhodné jsou také moderní depotní PNC preparáty.

Ad 3

Souhrnně o vedlejších účincích PNC pojednal Modr a sp. [31]. PNC je výborně snášeným lékem, jeho toxicita je minimální. Proto je možno zvyšovat jeho dávky bez obav z toxického působení. Při nitrosvalové aplikaci se jen zcela vzácně objevují periferní neuritidy. Neurotoxické působení PNC se výrazně může uplatnit jen při intralumbální aplikaci, proto je dnes tento způsob aplikace všeobecně odmítán.

Alergické reakce jsou však nejčastějšími reakcemi ze všech antibiotik. V praxi se vyskytují u 2–8 % lidí léčených PNC. Po perorálním podání jsou asi 10krát méně časté než po parenterální aplikaci. Klinicky se projevují v několika formách. Jsou to především reakce pozdní, objevující se za 7–14 dnů po aplikaci PNC a považované za projevy prvotní senzibilizace organismu. Projevují se podobně jako sérová nemoc, tj. horečkou, bolestmi kloubů a kožními exantémy. Často bývají málo výrazné, takže mohou ujít pozornosti nemocného i lékaře. Daleko výraznější jsou reakce bezprostřední, dostavující se během několika minut až hodin po podání PNC. Nejtěžší formou je anafylaktický šok, který často končí smrtelně. Nejčastěji bývají generalizované urtikariální exantémy někdy doprovázené angioneurotickými otoky a velkosvrtnité exantémy. K alergickým reakcím je třeba počítat i erytematovezikulózní erupce, vznikající v místech vlhké zapářky jako projev místní přecitlivělosti, navozené plísňovým onemocněním. Časté jsou i kontaktní reakce zvláště u pracovníků ve zdravotnictví. Od alergických reakcí je třeba odlišit náhlé kolapsové stavy spo-

jené s cyanózou a psychickou alterací jako následek proniknutí suspenze do žíly při nitrosvaleové aplikaci a způsobené toxicko-embolickou reakcí — syndrom Hoigné (22, 25).

Podrobný rozbor prací o alergii na PNC přesahuje rámec této práce, pojednáme jen o některých z oblasti venerologie. Danda (10) při hodnocení PNC v léčbě kapavky mimo jiné konstatuje, že přibývá osob precitlivělých na PNC a vzrůstá také počet mykóz, zejména interdigitálních, jejichž průběh se podáním PNC zhoršuje. Fadrhonicová (12) ze svých 110 nemocných léčených pro kapavku musela 5 léčit jinými antibiotiky pro alergii na PNC, tj. 4,5 %. Ve své další práci (13) byla nucena ze 161 nemocných vyloučit z rutinní terapie PNC 6 pacientů, tj. 3,5 % pro anamnestické údaje o alergii na PNC. Kromě toho zachytila u nemocných spádové oblasti v letech 1972–1973 čtyřikrát těžký anafylaktický šok po PNC! Rajka (37) měl mezi 2000 nemocných, léčených PNC pro kapavku, 47 osob s příznaky alergie — tedy 2,4 %. Gundersen a sp. (16) u 500 nemocných kapavkou pozoroval po léčbě 2 těžké anafylaktické šoky a 1 urtikárii, počet anamnesticky vyřazených neudává. Smithurst (42) z 1136 nemocných kapavkou v Brisbane byl nucen léčit 94 pacientů s alergií na PNC jinými antibiotiky, alergie v jeho souboru činí tedy 8,3 %.

Alergická reakce i ve venerologii tedy činí po PNC 2–8 %, což nás opravňuje hledat a zkoušet nová, alternativní antibiotika v léčbě kapavky a v případě alergie je i v praxi užívat.

Závěr

Literárním přehledem domácí i zahraniční literatury jsme prokázali, že v současné době je 20–35 % gonokokových kmenů se sníženou citlivostí k PNC. Existují rozdíly v citlivosti gonokoka podle jeho geografického původu [nejhorší situace je v jihovýchodní Asii a Africe], proto je nezbytné sledovat aktuální citlivost N. G. v našich zemích. Převážně sníženou citlivost mají i kmeny gonokoka z netypických lokalizací (dutina ústní, konečník). V práci je dokumentován všeobecný přechod k megadávkám v léčbě kapavky, od jejího zahájení jsme u nás zvýšili dávky 60krát! Z lékových forem jsou nejvhodnější prokain PNC G samotný nebo v kombinaci s krystalickým benzympenicilinem, nevhodné jsou moderní depotní preparáty a perorální penicilíny. Optimální doporučená dávka v současné době je 7,0 až 12,0 mega j PNC pro jedno léčení akutní mužské nekomplikované kapavky, u chronické a ženské kapavky jsou doporučované dávky zhruba dvojnásobné. Alergické reakce po PNC se objevují ve 2–8 % léčených, z nich některé jsou velmi závažné.

Všechny tyto závěry nás, myslím, opravňují k hledání a zkoušení nových alternativních

antibiotik u kapavky a v praxi je i často použít.

Souhrn

V přehledu literatury je sledována historická i současná citlivost gonokoka k penicilínu ve světě i u nás. V současné době je 20–35 % gonokokových kmenů méně citlivých k penicilínu. Horší situace je v jihovýchodní Asii a Africe, je obava z importu málo citlivých kmenů do Evropy. V léčbě to znamená všeobecný přechod k megadávkám penicilínu, u nás jsme byli nuceni zvýšit dávky již šedesátinásobně. Současná optimální dávka je 7–12,0 mega j. penicilínu pro 1 nemocného s akutní mužskou kapavkou. Vedlejší účinky, zvláště alergické reakce, se vyskytují po penicilínu ve 2–8 % léčených. Přesto zůstává penicilín u kapavky základním lékem.

Literatura

1. Amies, C. R.: Sensitivity of *Neisseria gonorrhoea* to penicillin and other antibiotics. Studies carried out in Toronto during the period 1961–1968. *Brit. J. vener. Dis.*, 45, 1969, č. 3, s. 216–222.
2. Arya, O. - Pearson, C. H. - Rao, S. K. et al.: Treatment of gonorrhoea with trimethoprim-sulphamethoxazole in Uganda. *Brit. J. vener. Dis.*, 46, 1970, č. 3, s. 214–216.
3. Arya, O. P. - Bosa, C. B.: In search of an ideal single-session Penicillin schedule for the treatment of gonorrhoea in Uganda. *Brit. J. vener. Dis.*, 49, 1973, č. 5, s. 460–463.
4. Baytch, H. - Rankin, D. W.: Comparison of Penicillin, tetracycline and doxycycline in the treatment of uncomplicated gonorrhoea in men. *Brit. J. vener. Dis.*, 48, 1972, č. 2, s. 129–132.
5. Berry, B. E.: Treatment of gonorrheal urethritis evaluated in 230 men. *J. Amer. med. Ass.*, 202, 1976, č. 4, s. 657–659.
6. Brownlow, W. J. - Watko, L. P. - Aucoin, E. J. - Inglecia - Fernandez, R.: Treatment of gonorrhoea contracted in the Western Pacific Region. *Brit. J. vener. Dis.*, 50, 1974, č. 2, s. 113–116.
7. Danda, J. - Dbalý, V. - Jandová, E. - Klíma, J. - Lánský, E. - Mikolášek, J. - Novotný, F.: Nové metody léčení kapavky. *Čs. Derm.*, 45, 1970, č. 2, s. 49–57.
8. Danda, J.: Závěry moderátora z panelové diskuse o léčbě kapavky (závěry venerologické konference konané v květnu 1969 v Deštném v Orlických horách). *Čs. Derm.*, 45, 1970, č. 4, s. 147–149.
9. Danda, J.: Gonorrhoea in futuro. *Prakt. Lék.*, 50, 1970, č. 23, s. 895–896.
10. Danda, J.: Přednosti a zápory nových antigonorrhoeik. *Čs. Derm.*, 48, 1973, č. 1, s. 23–28.
11. 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, č. 3, s. 153–158.
12. Fadrhonicová, A. - Geizer, E. - Kopecký, K. - Záruba, F.: Present Clinical Position of Procain-Penicillin Injection in the treatment of Gonorrhoea. *Advances in Antimicrobial and Antineoplastic Chemotherapy*, Vol. 1/2, pp. 1399–1400, Praha, Avicenum 1972.
13. Fadrhonicová, A.: Studie o kapavce. IV. Aktuální problémy v terapii kapavky penicilínem. *Čs. Derm.*, 49, 1974, č. 6, s. 405–411.

14. Gray, R. C. F. - Phillips, I. - Nicol, C. S.: Treatment of gonorrhoea with three different antibiotic regimes Doxycycline 300 mg, Procaine penicillin plus benzyl penicillin 2,4 m. u., Benzyl penicillin 5 m. u. plus probenecid. Brit. J. vener. Dis., 46, 1970, č. 5, s. 401 až 403.
15. Gump, D. - Berry, P. T.: Increased susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* from rural area. Antimicrob. Agents Chemother., 3, 1973, č. 4, s. 503—505.
16. Gunderson, T. - Odegaard, K. - Gjessing, H. C.: Treatment of gonorrhoea by one dose of ampicillin and probenecid combined. Brit. J. vener. Dis., 45, 1969, č. 3, s. 235—237.
17. Hejzlar, M. - Výmola, F. - Synek, V. - Weberschinke, J. - Sedmidubský, V. - Kalandra, J. - Hájková, L. - Šafránková, M. - Šimerková, V. - Hrádková, H. - Machková, O. - Paroubek, M. - Mucha, I. - Kupková, N.: Ten-year study of *Neisseria Gonorrhoeae* Sensitivity to Antibiotics in Czechoslovakia. J. Hyg. Epidem. (Praha), 12, 1968, s. 296—305.
18. Hejzlar, M. - Weberschinke, J. - Sedmidubský, V. - Hájková, L. - Šafránková, M.: Analýza citlivosti na antibiotika in vitro u kmenů *Neisseria Gonorrhoeae* izolovaných v letech 1972—1973 v pražské oblasti. Voj. zdrav. Listy, 43, 1974, č. 3, s. 107—111.
19. Hejzlar, M. - Výmola, F. - Trojanová, M.: Ein Überblick der Empfindlichkeit der Stämme von *Neisseria gonorrhoeae* gegen Antibiotika in der ČSSR in den Jahren 1957—1973. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Grieg. A 231, 1975, s. 65—80.
20. Hejzlar, M. - Dražďáková, M. - Dbalý, V. - Poddaný, B. - Kvíčera, J.: Sledování výskytu *Neisseria gonorrhoeae* na sliznici hltnu. Čs. Derm., 53, 1978, č. 3, s. 183—188.
21. Hilton, A. L.: PAM plus probenecid and procaine penicillin plus probenecid in gonorrhoeae. Brit. J. vener. Dis., 47, 1971, č. 2, s. 107—110.
22. Hlivák, A. - Česneková, M. - Takáč, M. - Cíger, J.: Embolickotoxická reakcia na prokain-penicillin (Haigneho syndrom). Prakt. Lék. (Praha), 56, 1976, č. 21, s. 789—792.
23. Horáček, J. - Pospíšil, L.: Gonorrhoea. Praha, SZdN 1969.
24. Hübschmann, K. - Gawalovski, K. - Procházka, K. - Obrtel, J.: Venerologie. Praha, SZdN 1959.
25. Krátký, V. - Hlaváčková, R.: Haigneho syndrom. Prakt. Lék. (Praha), 56, 1976, č. 5, s. 174—176.
26. Lassus, A.: Doxycycline treatment of gonorrhoea in cases with decreased penicillin susceptibility of gonococci. Chemotherapy (Basel), 15, 1970, č. 2, s. 125—128.
27. Lochovský, J. - Hejzlar, M. - Výmola, F. - Dbalý, V. - Kitnar, E. - Weberschinke, J. - Sedmidubský, J.: Correlation of Clinico-Laboratory Parameters in the Therapy of Gonorrhoea by Penicillin Antibiotics. Advances in Antimicrobial and Antineoplastic Chemotherapy, Vol. I/2, pp. 1413—1416, Praha, Avicenum 1972.
28. Lynn, R. - Nicol, C. S. - Ridley, M. et al.: Further studies of penicillin resistant gonococci. Brit. J. vener. Dis., 46, 1970, č. 5, s. 404—405.
29. Martin, J. E. - Lester, A. - Price, E. - Schmale, J. D.: Comparative study of gonococcal susceptibility to penicillin in the United States 1955—1969. Journ. Inf. Dis., 122, 1970, č. 5, s. 459—461.
30. Maurer, L. H. - Schneider, T. J.: Gonococcal urethritis in males in Vietnam. J. Amer. med. Ass., 207, 1969, č. 5, s. 946—948.
31. Modr, Z. - Heřmanský, M. - Vlček, V.: Antibiotika a jejich léčivé formy. Praha, SZdN 1964.
32. Mordovcev, V. N. - Reznikova, L. S. - Zavadskaja, J. N.: Někotorije napravlenija naučnych isledovanij v oblasti veněrologiji za rubežom. Vestn. Derm. Vener. (Mosk.), 51, 1975, č. 5, s. 31—38.
33. Moses, J. M. - Desai, M. S. - Bhosle, C. B. et al.: Present pattern of antibiotic sensitivity of gonococcal strains isolated in Bombay. Brit. J. vener. Dis., 47, 1971, č. 4, s. 273—278.
34. Ovčinkov, M. V. - Lurje, S. S. - Denilova, T. N. - Starostina, Z. D. - Furman, O. A. - Kozin, S. L.: Rezultaty izučeniya čuvstvitělnosti gonokokkov k penicillinu v raznyh gorodach SSSR. Vestn. Derm. Vener. (Mosk.), 50, 1974, č. 3, s. 59—62.
35. Florde, J. J. - Kidan, T. G. - Wright, L. J.: Penicillin sensitivity of gonococci in Ethiopia. Brit. J. vener. Dis., 49, 1973, č. 3, s. 260—262.
36. Potapněv, F. V. - Levočkin, A. M. - Šmidt, N. S.: K voprosu o těrapevtičeskoj efektivnosti někotoryh djurantnyh preparatov penicillina u bolnyh gonoreje mužčín v 1967—1971 g. Vestn. Derm. Vener. (Mosk.), 50, 1974, č. 1, s. 91—93.
37. Rajka, G.: Treatment of gonorrhoea patients with intolerance to penicillin. Acta Derm. Venerol. (Stockh.), 48, 1968, č. 5, s. 532—536.
38. Rantasalo, I. - Salo, O. P. - Wallenius, J. P.: High Doses of Penicillin in the Treatment of Gonorrhoea. Results of treatment correlated with the Sensitivity Patterns of the causative gonococcal strains. Brit. J. vener. Dis., 40, 1964, č. 4, s. 273—277.
39. Rodovský, J. - Lochovský, J. - Hejzlar, M.: Poznatky z vyšetřování citlivosti *Neisseria gonorrhoeae* na penicillin u vojáků nemocných kapavkou. Čs. Derm., 43, 1968, č. 1, s. 9—14.
40. Roy, R. B. - Laird, S. M.: Comparison of procaine penicillin alone with ampicillin plus probenecid in the treatment of gonorrhoea in the male. Brit. J. vener. Dis., 50, 1974, č. 2, s. 117—119.
41. Silver, P. S. - Darling, W. M.: Penicillin-insensitive gonococci in the Bolton area. Preponderance in young women and immigrants. Brit. J. vener. Dis., 47, 1971, č. 5, s. 367—372.
42. Smithurst, B.: Treatment of acute gonococcal urethritis with three drug regimes in 768 males, Brisbane, Queensland, 1967—1969. Brit. J. vener. Dis., 46, 1970, č. 5, s. 398—400.
43. Storck, H. - Müller, P. - Rinderknecht, P.: Neue Probleme der Gonorrhoebehandlung. Schweiz. med. Wachr., 96, 1966, č. 49, s. 1635—1641.
44. Thin, R. N. T.: Treatment of gonorrhoea in Singapore using penicilline plus probenecid. Brit. J. vener. Dis., 49, 1973, č. 2, s. 216—218.
45. Thin, R. N. T.: Penicillin Treatment of gonorrhoea in Edinburgh. Brit. J. vener. Dis., 50, 1974, č. 1, s. 57—60.
46. Willcox, R. R.: Recent development in the treatment of gonorrhoea. Brit. J. vener. Dis., 46, 1970, č. 2, s. 141—144.
47. Willcox, R. R. - Woodcock, R. R. - Latta, D. - John, J. - Redmond, A. - Parker, R. B. - Rees, G. D. - Cobbold, R. J. C.: Treatment of gonorrhoea with single oral doses of ampicillin plus probenecid. I. Comparison with procaine penicillin. Brit. J. vener. Dis., 49, 1973, č. 3, s. 263—267.
48. Wols-Van Der Wielen, A.: Sensitivity to antibiotics of gonococcal strains isolated from sailors at Rotterdam. Brit. J. vener. Dis., 47, 1971, č. 3, s. 190 až 191.

MUDr. Vladimír Dbalý, CSc.
Praha 1, Veleslavínova č. 3