

616.973-085.779.932

SOUČASNÝ STAV TERAPIE KAPAVKY

II. Léčba penicilínem — vlastní zkušenosti

V. DBALÝ, M. HEJZLAR

Oddělení pro nemoci kožní s ambulantní částí ÚVN, Praha

(náčelník: plk. MUDr. Vladimír Dbalý, CSc.)

Vojenský ústav hygieny, epidemiologie a mikrobiologie, Praha

(náčelník: plk. MUDr. Vladimír Kotlář, CSc.)

V rámci resortního výzkumu jsme v letech 1966—1980 postupně vyzkoušeli různá antibiotika (dále ATB) v léčbě akutní mužské nekomplikované kapavky. Naším prvním úkolem

bylo zhodnocení postavení penicilínu (dále PNC) v léčbě kapavky u nás, protože literární zprávy ze zahraničí ukazují na stále klesající citlivost gonokoka k PNC a na nutnost zvyšování

vání jeho dávek (7). Současně jsme si položili otázku vhodnosti perorální léčby novými deriváty PNC (Ampicilin) a účinnosti zesílených tablet V-PNC à 400 000 j, které jsou nejnázve dosažitelné k „samoléčení“.

Materiál a metody

V letech 1966—1974 jsme léčili 440 nemocných mužů s akutní přední nekomplikovanou kapavkou. Šlo vesměs o mladé muže ve věku od 19 do 25 let. Všichni byli léčeni za hospitalizace, která ve značné míře omezila možnost reinfekcí, nikoliv však absolutně, protože nejde o uzavřené venerologické oddělení. Byla také zárukou přesné aplikace léků, zvláště perorálních, a zabezpečila celkový léčebný režim (dieta, omezení fyzické námahy a sportu, hygienické podmínky).

Počty léčených jednotlivými ATB:

Celý rok 1966	Procilin	230 nemocných
1970	Ampicilin	60 nemocných
1973	V-PNC	20 nemocných
1974	Procilin PNC G	130 nemocných

Diagnóza onemocnění byla stanovena na základě klinického vyšetření, mikroskopickým vyšetřením sklíčkových nátěrů z uretry barvených methylenovou modří a standardním barvením podle Gramma. Ve všech případech pak byla potvrzena kultivačním vyšetřením. Uretrální sekret byl očkovan přímo na půdy pro primokultivaci bez mezistupně transportních médií.

Mikroskopické sledování sklíčkových nátěrů v průběhu léčby bylo obvykle prováděno v den zahájení léčby před podáním první dávky ATB a za 3 až 5 hodin po jeho podání, dále pak každých 24 hodin ráno od nevymocněných pacientů. V průběhu léčby a po ní byly prováděny nejméně 3 gonokultivace, z toho vždy 2 po provokaci Betalactinem či Lac. steril. a jedna v časovém odstupu 3 týdnů po skončení léčby. Před léčbou byla stanovena kvalitativní i kvantitativní citlivost gonokoka. Hladiny ATB v séru jsme sledovali pouze u Ampicilinu, u ostatních PNC preparátů jsou dostatečně známé. Vyšetření krve na BWR jsme prováděli podle směrnic MZd před léčbou a za 3 a 6 měsíců, teprve při negativním výsledku posledního BWR byli nemocní vyřazeni z evidence.

Použité mikrobiologické metody:

— Kultivační vyšetření. Primokultivace byla prováděna na GC Medium Base Difco, suplementovaný hemoglobinem, králičím sérem a B suplementem Difco formou neselektivní půdy a současně na selektivní půdě s linkomycinem, pimaricinem a polymyxinem. Kultivace byly prováděny obvyklým způsobem po 48 hodin za zvýšené tenze CO₂. Dále byla dělana subizolace se stanovením fermentace cukrů metodou podle Kelloga, oxidázová reakce a diskový diferenciální antibiogram (linkomycin a polymyxin negat., erytromycin a PNC pozit.)

jako pomocná diferenciální metoda k vyloučení mikrobů ze skupiny Mima Herellea.

— Kvalitativní diskový difúzní test citlivosti. Byl prováděn na stejné půdě jako pro primokultivaci za pomoci komerčně vyráběných antibiotických disků n. p. Lachema.

— Kvantitativní stanovení citlivosti gonokoka. Bylo prováděno standardní agarovou diluční metodou, při které byla jednotlivá antibiotika v odstupňovaných koncentracích ředěna přímo do testovacího média, jehož složení je totožné s primokultivační půdou.

— Stanovení hladin ATB v séru. Bylo prováděno zkumavkovou diluční metodou za pomoci přesně definovaných testovacích kmenů, u skupiny aminoglykosidových ATB agarovou difúzní metodou.

Použitá ATB a jejich dávky:

— Procilin Spofa, obsahující 100 000 j benzylpenicilínu a 300 000 j prokain PNC G v 1 lahvičce pro injekci. 1. den podána dávka 1,2 mega j, druhý den 0,8 mega j, léčba tedy byla dvoudenní a celková dávka 2,0 mega j Procilinu.

— Procilin PNC G Spofa s obsahem 1,5 mega j v 1 lahvičce pro injekci. 1. den léčby jsme podávali 2 × 1,5 mega j intramuskulárně do obou gluteálních krajín, další 3 dny pak 1,5 mega j denně. Léčba v r. 1974 byla tedy 4denní v celkové dávce 7,5 mega j. Po léčbě byl ve dvoudenních intervalech aplikován Betalactin vždy s následnou gonokultivací.

— Ampicilin Spofa k perorální aplikaci, obsahující 250 mg bezvodého ampicilinu v 1 kapsli. Byl podáván v třídní léčbě v dávce 4 × 2 kapsle v celkové dávce 6 g. Disková citlivost prováděna pomocí disků s potencí 10 mcg ampicilinu, krev na stanovení hladin v séru byla odebírána za 2 a 4 hodiny po první dávce ampicilinu.

— V-PNC spofa s obsahem 400 000 j v 1 tabletě. Podáván byl perorálně zprvu 2 tbl v dvouhodinovém intervalu, dále pak každé 4 hodiny 1 tbl do celkové dávky 20 tbl. Léčba byla třídní a celková dávka 8,0 mega j V-PNC.

Výsledky léčby

Procilin a Procilin PNC G: Z 230 nemocných v r. 1966 léčených Procilinem bylo 224 vyléčeno. V jednom případě byla léčba přerušena pro alergickou reakci (akutní urtikaria s angioneurotickými otoky) a v 5 případech došlo k selhání léčby, tj. 2,2 % neúspěchů. Typově šlo ve dvou případech o kontinuální selhání léčby, ve 3 případech o časný relaps (8).

Mikroskopické vyšetření ukázalo velmi rychlý záběr Procilinu, nátěry byly bez gonokoků za 24 hod. u 212 nemocných, za 48 hod. u 16 nemocných, u dvou případů kontinuálního selhání jsme gonokoky nacházeli po celou dobu léčby i po ní. Subjektivní obtíže ustoupily velice brzy, nejpozději 2. den přestalo pálení při močení, 2.—3. den léčby se výtok stával více

hlenovitým, řidším, později jen u několika nemocných přetrvávala „ranní kapka“. Při propuštění byla převážná většina nemocných bez výtoku. Všechny kultivace u vyléčených byly po léčbě negativní, u 2 kontinuálních selhání zůstávaly všechny pozitivní, u 3 časných relapsů byla kultivace těsně po skončení léčby negativní, během 2.—7. dne však opět pozitivní.

Z vedlejších účinků byly pozorovány 2 alergické reakce t. j. 0,9 %, v jednom již zmíněném případě musela být léčba přerušena, u druhého nemocného se po léčbě objevily erytémy a otoky dlaní a plosek.

Všech 130 nemocných léčených v r. 1974 Prokain PNC G v dávce 7,5 mega j až na 3 případy přerušeni léčby pro alergickou reakci bylo vyléčeno, tedy 100% úspěšnost léčby. Při mikroskopickém sledování nátěrů z uretry bylo vymizení gonokoků z nátěrů zjištěno:

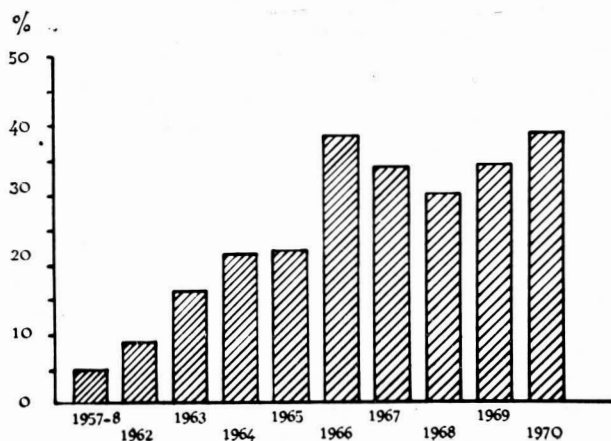
za 24 hodin	u 83 nemocných
za 48 hodin	u 30 nemocných
za 72 hodin	u 14 nemocných

3 nátěry nehodnoceny pro přerušenu léčbu. Všechny kultivace po léčbě byly negativní. Ústup subjektivních obtíží i změny charakteru výtoku byly obdobné jako u Procilinu.

Již podle anamnestických údajů jsme byli nuceni vyřadit 3 nemocné z terapie PNC pro prokázanou alergii k němu. V průběhu léčby vznikla 2krát akutní urtikarie a v 1 případě anafylaktický šok po 1. injekci PNC. U všech byla léčba přerušena a byli úspěšně přeléčeni tetracyklinem. Celkově byla tedy alergie na PNC v roce 1974 ve 4,6 % případů.

Při sledování kvantitativní citlivosti kmenů *Neisseriae gonorrhoeae* (dále N. G.) k PNC u našich nemocných jsme zjistili, že v roce 1974 výrazně poklesl počet nejvíce citlivých kmenů. Do 0,010 j/ml PNC bylo v roce 1966 celkem 97 kmenů, tj. 42 %, v roce 1974 žádný! Nepřibýlo však kmenů s výrazně nízkou citlivostí (0,5—1,0 j/ml PNC), kterých bylo v r. 1966 11 % a v r. 1974 téměř 10 %. Trend klesající citlivosti dokumentuje graf 1.

Graf 1
Procento rezistentních kmenů k 0,05 j/ml
celkový počet 1725 kmenů



Ampicilin: Z 60 léčených bylo 58 odhojeno, 2 nemocní se po 14 dnech vrátili ke kontrole s příznaky akutní kapavky, potvrzené mikroskopicky i kultivačně. V jednom případě byla prokázána reinfekce, v jednom případě šlo o pozdní relaps — tj. 1,7 % neúspěšnosti léčby. Šlo o nemocného, jehož kmen N. G. byl na ampicilin jen velmi málo citlivý (0,5 j/ml), a proto hladiny ampicilinu v séru přesahovaly danou minimální inhibiční koncentraci (dále MIC) pouze na krátkou dobu a jen 3—4krát.

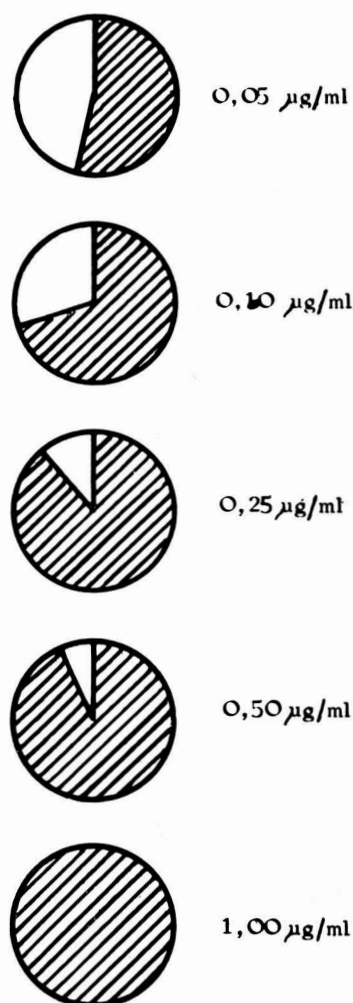
Při mikroskopickém sledování byly ve všech případech již za 3 hodiny nalézány morfologické změny diplokoků (zduření, nestejná velikost, rozpadající se diplokoky a jejich fragmenty), numerické i tinkční (gram-labilní diplokoky). Vymizení diplokoků z nátěrů bylo zjištěno:

za 3 hodiny	u 4 nemocných
za 5 hodin	u 42 nemocných
za 24 hodin	u 12 nemocných
za 48 hodin	u 2 nemocných.

Klinicky se ústup subjektivních obtíží i objektivních příznaků nelišil od ostatních PNC

Graf 2

Citlivost *n. gonorrhoeae* k Ampicilinu *in vitro*.
Celkem testováno 609 kmenů (kumulativní procento).



ATB. Nebyly pozorovány žádné vedlejší účinky klinické ani laboratorní, nedošlo k žádné alergické reakci. Všechna kultivační vyšetření po léčbě byla negativní, za 3 týdny po skončení byly dva případy pozitivní.

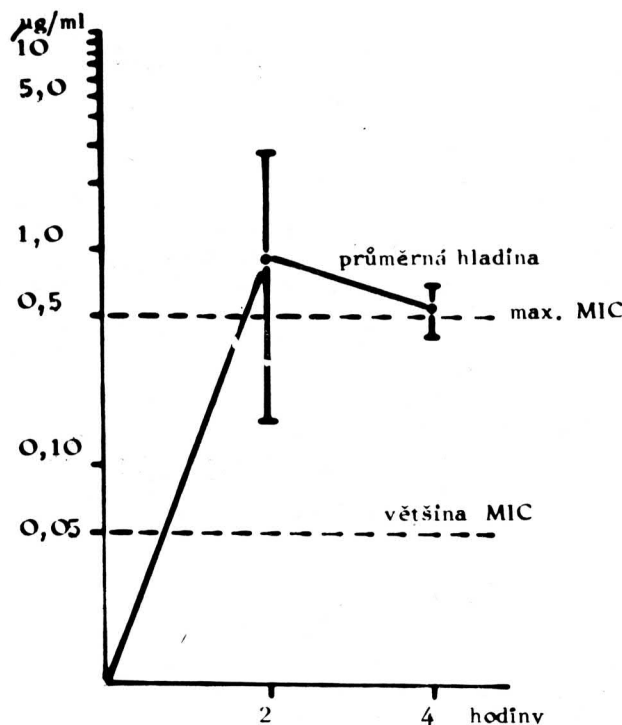
Kvantitativní citlivost N. G. k ampicilinu byla sledována za 6 let celkem u 609 kmenů, v kumulativních procentech ji znázorňuje graf 2. V tomto období nebyl zaznamenán trend k poklesu citlivosti u nás, v mnoha případech byly kmeny se sníženou citlivostí k PNC G signifikantně citlivější na ampicilin. Kolem 70 % všech kmenů je inhibováno 0,10 mcg/ml, všechny pak koncentrací 1,00 mcg/ml.

Diskový test citlivosti na ampicilin byl v dobré shodě s kvantitativní metodou. Citlivost našich 60 kmenů byla vesměs velmi dobrá (v rozmezí 0,046–0,062 mcg/ml), pouze v jediném případě pozdního relapsu byla nízká (0,5 mcg/ml).

Sérové hladiny našich nemocných v intervalu mezi 2.–4. hodinou po první dávce 0,5 g ampicilinu se pohybovaly v rozmezí 0,2–2,0 mcg/ml. Situaci dokumentuje graf 3, který současně koreluje hladinu s MIC pro většinu kmenů a maximální MIC z naší sestavy.

Graf 3

Sérové hladiny ampicilinu u pacientů léčených pro akutní kapavku (0,5 g ampicilinu per os)



Hladiny se udržovaly na stejné úrovni i další dva dny léčby, ke kumulaci nedocházelo. Při zjištěné hladině ampicilinu v séru přesahovala tato hladina MIC v průměru 20krát a dávala dobrý předpoklad k vyléčení.

V-PNC: Z našich 20 nemocných, léčených intenzivně V-PNC, bylo vyléčeno 13, v 7 přípa-

dech došlo k recidivě. Typově šlo ve 3 případech o kontinuální selhání léčby, ve 2 o časný a ve 2 o pozdní relaps. Procento selhání bylo tedy vysoké — 35 %!

Mikroskopické sledování nátěrů prokázalo vymizení diplokoků

za 5 hodin u 4 nemocných
za 24 hodin u 9 nemocných
za 48 hodin u 3 nemocných
za 72 hodin u 1 nemocného

u 3 nemocných permanentní nález.

Klinické sledování prokázalo ve shodě s mikroskopií daleko pomalejší „záběr“ než u ostatních preparátů PNC skupiny. Změny výtoku se objevovaly teprve 3.–4. den léčby, 4 z 13 vyléčených měli výtok ještě po týdnu. Vedlejší účinky nebyly zjištěny ani v jediném případě, všechna kultivační vyšetření u vyléčených byla negativní, u relapsů se pozitivní kultivace objevila v závislosti na jeho typu.

Výsledky kvantitativní citlivosti N. G. k V-PNC byly:

výborná (0,046 a méně j/ml

V-PNC)

u 11 nemocných

snížená (do 0,5 j/ml včetně

u 5 nemocných

velmi nízká (0,5–2,0 j/ml)

u 4 nemocných.

Citlivost získaných kmenů k PNC G byla většinou lepší. Souhrnné laboratorní výsledky dokumentuje tabulka 1.

Tab. 1

Protokolový záznam o laboratorních výsledcích s V-penicilínem

Jméno pacienta	Disková citlivost		Kvantitativní citlivost		Vyléčen
	PNC G	PNC V	PNC G	PNC V	
M. L.	0	0	0,375	2,00	ne
V. S.	0	0	0,093	0,75	ne
L. P.	0	0	0,187	1,50	ne
O. P.	+++	+++	0,046	0,046	ano
V. S.	0	0	0,500	0,25	ano
H. J.	+++	+	0,046	0,046	ano
H. V.	+++	+++	0,046	0,046	ano
S. J.	0	0	0,187	0,250	ano
K. L.	0	0	0,250	0,250	ano
S. F.	+++	+++	0,046	0,046	ano
K. J.	+	+++	0,093	0,046	ano
K. F.	+++	+	0,046	0,046	ano
K. V.	0	0	0,250	0,500	ano
H. J.	+++	+++	0,046	0,046	ano
N. J.	0	+	0,125	0,375	ne
S. J.	+++	+	0,046	0,046	ne
N. J.	0	+	0,125	0,375	ano
B. P.	+++	0	0,046	1,000	ano
G. M.	0	+	0,046	0,500	ne
L. V.	+++	+	0,046	0,046	ano
T. Z.	+++	+++	0,046	0,046	ano
N. J.	+++	+++	0,046	0,046	ne

Kvalitativní disková citlivost byla v dobré shodě s kvantitativní zvláště v oblasti, která nás nejvíce zajímá, tedy v případech snížené citlivosti kmenů N. G. k V-PNC. V těchto případech diskový test již předem signalizoval nebezpečí selhání léčby.

Diskuse a závěr

Naše léčebné výsledky u kapavky dosahované PNC ATB jsou velmi dobré, lepší než v průměru uváděné v zahraničí. Vynecháme-li z jiných důvodů zkoušený V-PNC, pak jsme měli z 420 léčení celkem 6 selhání, tj. 1,43 %. Důvody vidíme jednak v již zmíněném komplexu faktorů, kterými kladně léčebné výsledky ovlivňuje hospitalizace, dále v úzké spolupráci s dobře erudovanou laboratoří mikrobiologickou, která zajišťuje v nejkratší době i složitější vyšetření (kultivační, stanovení citlivostí a hladin), a tím umožňuje léčbu individuálně korigovat. Dalším důvodem pak je, že ačkoliv jsme při výběru léčebných schémat měli snahu podávat nejmenší účinná množství antibiotik, byly naše dávky ve všech případech vyšší než zahraniční.

Všechny ostatní naše výsledky jsou plně v souladu se zprávami z literatury, tak jak jsme je uvedli v naší poslední práci (7). Prokázali jsme trend klesající citlivosti N. G. k PNC i u našich nemocných. V naší sestavě z r. 1966 bylo 42 % kmenů výborně citlivých k PNC (do 0,01 j/ml), v roce 1974 žádný. Počítáme-li za počáteční hranici snížení citlivosti 0,125 j/ml, pak z našich nemocných v r. 1974 mělo tuto nebo horší citlivost 27 kmenů, tj. asi 21 %. Spolu s Dandou (4) můžeme konstatovat ubývání především těch nejcitlivějších kmenů, kmeny s vysloveně nízkou citlivostí nebo s tvorbou vlastní penicilinázy jsou u nás méně časté. Důvodem této lepší situace v oblasti citlivosti gonokoků je jednak omezená možnost importu necitlivých kmenů z Afriky a jihovýchodní Asie (24), jednak dostatečné dávkování PNC v našich zemích. O vývoji dávkování i lékových forem podrobně informuje Danda a sp. (3). My jsme od r. 1966 do roku 1974 zvýšili dávky téměř čtyřnásobně. Léčebné neúspěchy klesly z 2,2 % na 0 v r. 1974. Dávkou 7,5 mega j prokain PNC G v průběhu 4 dnů léčíme i v současné době (1980) s dobrými výsledky. Vysoké dávky PNC mají také tu výhodu, že snad abortivně vyléčí současně akvírovanou lues (26). Díky nízké toxicitě PNC je možné další zvyšování jeho dávek v budoucnosti, těžko však již takové, jakého jsme byli svědky (celkem od zahájení 60krát).

Extragenitální lokalizace gonorrhoei u nás není častá. Pouze gonorrhoeická proctitis je častější u žen a homosexuálních mužů (9), ostatní lokalizace jsou výjimečné, i když jsme popsali izolaci gonokoka z faryngu právě z naší sestavy (15). Počet alergických reakcí po PNC různého typu stoupl u našich nemocných

z 0,9 % v r. 1966 na 4,6 % v r. 1974 a zůstává tedy v udávaném rozmezí 2—8 % (18).

Prokain PNC G samotný nebo v kombinaci s benzylpenicilínem zůstává tedy i podle našich výsledků lékem volby u kapavky, absolutní kontraindikací je alergie na PNC, relativní pak snížená citlivost daného kmene N. G. k němu.

Ampicilin je polosyntetický PNC se širokým spektrem účinnosti. Stálostí v kyselém prostředí a dobrým vstřebáváním ze střev je vhodný k perorální aplikaci, šíří spektra a baktericidním účinkem spojuje v sobě výhody TTC a PNC. Na N. G. je stejně účinný jako PNC G, je účinnější než perorální V-PNC (18). Jeho klinické zkoušení u kapavky začalo v šedesátých letech, původní anglický preparát Penbritin měl mnoho nežádoucích účinků, které byly postupně purifikací odstraněny (20). Sérii prací o ampicilinu publikoval v letech 1963—1965 Willcox (20, 21, 22, 23). K srovnání účinku ampicilinu a prokain PNC G přeléčil případy selhání léčby prokain PNC G ampicilínem a naopak. Výsledky ampicilínem byly lepší (21), což dobře koreluje se skutečností, že kmeny N. G. se sníženou citlivostí k PNC jsou k ampicilinu signifikantně citlivější (12, 13, 14). Od té doby velké sestavy nemocných kapavkou a léčených ampicilínem samotným nebo v kombinaci s probenecidem publikovali Marmell a sp. (17), ve Švédsku Eriksson a Wallmark (10), v Dánsku Bro-Jorgensen a Jensen (1) a Jersild a Svendsen (16), v SSSR Njunikova a sp. (19), v Anglii Cobbodl a sp. (2) a Willcox a sp. (25). Zkušenosti s léčbou kapavky ampicilínem u nás shrnul Danda a sp. (5).

Naše výsledky s ampicilínem jsou výborné. Při 3denní aplikaci v celkové dávce 6 g jsme prokázali jeho rychlý záběr, který je způsoben dobrým vstřebáváním a následnou vysokou hladinou a dobrou relací s MIC gonokoků, v průměru 20krát vyšší hladina než MIC. Citlivost kmenů N. G. k ampicilinu je výborná, nebyl zaznamenán trend k jejímu poklesu. Orientační diskový test je v dobré shodě s kvantitativní citlivostí a jeho používání lze pro praxi doporučit. V některých případech, zvláště u kmenů se sníženou citlivostí k PNC G, je citlivost gonokoků na ampicilin lepší. To také potvrzují literární údaje (5, 10, 12, 13, 14, 21).

Ampicilin lze hodnotit jako velmi dobré perorální antigonorrhoeikum, pro podobnou chemickou strukturu jako PNC nevhodné u nemocných alergických na PNC. Stejně jako PNC může zaléčit lues. S úspěchem jej lze použít u nemocných s kmeny N. G. se sníženou citlivostí na PNC G.

V-PNC: Pro svou větší citlivost k penicilináze, výraznější vazbu na bílkoviny plazmy, rychlejší rozkládání v organismu a tím i vytváření nekonstantních hladin (18) na rozdíl od ampicilinu nebyl prakticky u kapavky zkou-

šen. U nás pouze Danda a sp. [6] jej vyzkoušeli s cílem prokázat možnost samoléčení tímto nejdostupnějším PNC antibiotikem. Ze stejných důvodů jsme jej vyzkoušeli i my, zvýšení dávky v 1 tabletě na 400 000 j k tomu dává předpoklady. Nemocní kapavkou mají sklon nejdříve vyzkoušet zásoby domácí lékárníčky a teprve při neúspěchu navštívit lékaře. Potvrdila to Fadrhonicová [11], která zjistila u plné jedné pětiny vyšetřovaných kontaktů s negativním výsledkem vyšetření užívání různých antibiotik před vyšetřením. Proto nás horší výsledek léčby, tj. 35 % léčebných neúspěchů nepřekvapil. Dávkování, které jsme zvolili, bylo vyšší, než by zřejmě laik použil, přesto se dá předpokládat, že alespoň polovina nemocných je schopna kapavku V-PNC pokoutně vyléčit (nebo zaléčit) a vyhnout se tak dispenzarizaci.

Citlivost gonokoků k V-PNC nebyla dobrá, byla ve 45 % snižena, z toho ve 20 % značně. Citlivost na PNC G, souběžně vyšetřovaná u stejných kmenů, byla lepší. Diskový test citlivosti byl v dobré relaci s kvantitativním vyšetřením citlivosti a předem signalizoval selhání léčby. K selhání došlo u všech kmenů N. G. s velmi nízkou citlivostí, ale také dvakrát při výborné citlivosti kmene. V-PNC proto hodnotíme jako antigonorrhoeikum 3. třídy, pro léčbu kapavky nevhodné.

Vývoj a výzkum PNC ATB dále pokračuje, z perorálních se jako nejnadějnější v léčbě kapavky ukazuje amoxycillin (Amoclen), který právě zkoušíme v jednorázové aplikaci.

Souhrn

V práci je podán přehled o léčbě 440 nemocných mužů s akutní nekomplikovanou kapavkou penicilinovými antibiotiky. Výsledek, pouhých 1,43 % selhání léčby je vynikající a dokazuje, že penicilin zůstává u kapavky lékem volby. Prokázali jsme ale také, že všechny trendy, publikované ve světové literatuře platí i v našich podmínkách. Zjistili jsme snižování citlivosti gonokoka k penicilínu a zvýšení počtu alergických reakcí po něm, byli jsme nuceni zvýšit dávku od r. 1964 téměř čtyřnásobně. Dávka 7,5 mega j prokain PNC G aplikovaná během 4 dnů je i v současné době dostačující. Velmi dobrým antigonorrhoeikem je i ampicilin, zvláště při snížené citlivosti gonokoka k prokain PNC G. V-PNC nelze k terapii kapavky doporučit, přesto při samoléčení může se až 50 % nemocných vyléčit.

Literatura

1. Bro-Jorgensen, A. - Jensen, T.: Single dose oral treatment of gonorrhoea in men and women using ampicillin alone and combined with probenecid. *Brit. J. vener. Dis.*, 47, 1971, č. 6, s. 443—447.
2. Cobbold, R. J. C. - Rees, G. D. - Parker, R. B. - Parker, R. B. - Woodcock, K. R. - John, J. - Latto, D. - Redmond, A. - Willcox, R. R.: Treatment of gonorrhoea with single oral doses of Ampicillin plus Probenecid. II. Comparison of results in London and Wales. *Brit. J. vener. Dis.*, 49, 1973, č. 3, s. 268—270.
3. 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.
4. Danda, J.: Gonorrhoea in futuro. *Prakt. Lék.*, 50, 1970, č. 23, s. 895—896.
5. Danda, J. - Burda, V. - Dbalý, V. - Klíma, J. - Novotný, F.: Léčba kapavky ampicilinem. *Čs. Derm.*, 47, 1972, č. 3, s. 104—107.
6. Danda, J. - Burda, V. - Dbalý, V. - Dundá, J. - Hejzlar, M. - Hrdlička, A. - Klíma, J. - Materna, J. - Novotný, F.: Je možný únik gonorrhoeiků, kteří se vyléčili perorálním penicilínem? *Čs. Derm.*, 50, 1975, č. 6, s. 388—391.
7. Dbalý, V.: Současný stav terapie kapavky. I. Léčba penicilínem — literární přehled. *VZL*, 49, 1980 — v tisku.
8. Dbalý, V.: Příčiny selhání léčby u kapavky a typy relapsů. *Prakt. Lék.* — v tisku.
9. 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.
10. Eriksson, G. - Wallmark, G.: Oral Ampicillin in uncomplicated gonorrhoea. Comparison of bacteriological and clinical results. *Acta Derm. Vener.*, 52, 1972, č. 5, s. 419—423.
11. Fadrhonicová, A.: Studie o kapavce III. část. Kritické srovnání bakteriologických nálezů a výsledků kultivačního vyšetření. *Čs. Derm.*, 49, 1974, č. 5, s. 328—334.
12. 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.
13. 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.
14. 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. Orig. A* 231, 1975, s. 65—80.
15. Hejzlar, M. - Dražďáková, M. - Dbalý, V. - Poddaný, B. - Kvíčera, J.: Sledování výskytu *Neisseria gonorrhoeae* na sliznici hltanu. *Čs. Derm.*, 53, 1978, č. 5, s. 174—176.
16. Jersild, T. - Svendsen, T. L.: Ampicillin in the treatment of imprisoned patients with gonorrhoea. *Brit. J. vener. Dis.*, 49, 1973, č. 3, s. 271—273.
17. Marmell, M. - Sillis, J. R. - Brown, C. D. - Prigot, A.: Gonococcal urethritis treated with ampicillin, a synthetic oral penicillin. *N. Y. St. J. Med.*, 64, 1964, č. 8, s. 985—986.
18. Modr, Z. - Heřmanský, M. - Vlček, V.: Antibiotika a jejich lékové formy. Praha, SZdN 1964.
19. Njunikova, O. I. - Potapnev, F. V. - Bědnova, V. N. - Danilova, T. N. - Jacucha, M. V. - Levočkin, A. M.: Ampicillin v terapii gonorei mužčin. *Vestn. Derm. Vener. (Moskva)*, 50, 1974, č. 2, s. 88—92.
20. Willcox, R. R.: Ampicillin („Penbritin“) in the treatment of gonorrhoea. *Brit. J. vener. Dis.*, 39, 1963, č. 3, s. 164—167.
21. Willcox, R. R.: Penicillin failures in gonorrhoea: responses to procaine benzyl penicillin and to Ampicillin. *Brit. J. vener. Dis.*, 40, 1964, č. 2, s. 118 až 121.
22. Willcox, R. R.: Ampicillin by injection and by Mouth in the treatment of acute gonorrhoea. *Brit. J. vener. Dis.*, 40, 1964, č. 4, s. 261—265.

-
23. Willcox, R. R.: Ampicillin in divided doses in the treatment of Gonorrhoea. *Brit. J. Clin. Practice*, 91, 1965, č. 19, s. 689—691.
24. Willcox, R. R.: Recent development in the treatment of gonorrhoea. *Brit. J. vener. Dis.*, 46, 1970, č. 2, s. 141—144.
25. Willcox, R. R. - Woodcock, R. R. - Latta, D. - John, J. - Redmond, A. - Parker, R. B. - Rees, G. D. - Cobbald, 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.
26. Woodcock, K. R.: Reappraising the effect on incubating syphilis of treatment for gonorrhoea. *Brit. J. vener. Dis.*, 47, 1971, č. 2, s. 95—101.