616.973-08:615.779.9

SOUČASNÝ STAV TERAPIE KAPAVKY

III. Léčba alternativními antibiotiky

MUDr. V. DBALÝ, CSc., doc. MUDr. M. HEJZLAR, DrSc.
Oddělení pro nemoci kožní ÚVN, Praha
(náčelník: plk. MUDr. Vladimír Dbalý, CSc.)
Katedra mikrobiologie lékařské fakulty hygienické UK v Praze

V předchozích pracích jsme zhodnotili postavení penicilínu (dále PNC) v léčbě kapavky a zdůvodnili také nutnost vyzkoušení nových, alternativních antibiotik (dále ATB) (16, 17).

ATB stále přibývá, jen některá z nich se však v praxi plně osvědčují. K léčbě kapavky byla postupně použita ATB ze všech skupin. Naše výzkumná skupina pod vedením doc. Dandy vyzkoušela kromě preparátů PNC ještě streptomycin, chloramfenikol, kanamycin, pristinamycin, tetracyklin (dále TTC) a jeho deriváty rolitetracyklin, doxycyklin, methacyklin a dále gentamicin, spectinomycin, triacetyloleandomycin, spiramycin a rifampicin. Zde prezentujeme náš podíl v resortním výzkumu, uvádíme všechny naše výsledky z let 1968 až 1979. Pro obsáhlost materiálu však podrobně jen u antigonoroik I. třídy, která můžeme plně doporučit k rutinnímu praktickému použití.

Materiál a metody

V letech 1968—1979 jsme léčili 304 nemocných mužů s akutní přední nekomplikovanou kapavkou postupně těmito ATB:

Rok	ATB	Počet nemocných
1968	Pristinamycin	24
1969-70	Tetracyklin	60
1970-72	Spektinomycin	70
1971-73	Doxycyklin	50
1974	Gentamycin inj.	10
1977	Rolitetracyklin inj.	55
1979	Tetracyklin 1denní	35

Všichni léčení byli hospitalizováni a komplexně klinicko-laboratorně sledováni (sériová mikroskopická vyšetření, opakovaná kultivační vyšetření, stanovení diskové i kvantitativní citlivosti, stanovení hladin ATB v séru). V podrobnostech a použitých mikrobiologických metodách odkazuji na naši předchozí práci (17).

Použitá ATB a jejich dávky:

— Tetracyklin Spofa s obsahem 250 mg TTC v 1 dražé. Nemocným byla podávána 2 dražé každých 6 hodin po 3 dny, celková dávka na 1 léčbu byla 6 g. Krev na stanovení hladin ATB v séru jsme odebrali u skupiny 22 nemocných 1. den léčby za 2, 4, 6, 8 hodin po podání 1. dávky TTC, u skupiny 11 pacientů jsme sledovali sérové hladiny celé 3 dny 2krát denně, a to za 4 hodiny po ranní a za 2 hodiny po poledni dávce. U 2 nemocných jsme stejným způsobem odebrali krev ještě 4. den, tj. již po skončení léčby.

— Vibramycin Pfizer (doxycyklin) s obsahem 100 mg v 1 kapsli. Lék byl podáván v jedné perorální dávce 300 mg zprvu na lačno, později po požití lehké snídaně (rohlík a čaj). Krev byla odebírána nemocným za 1, 3, 8 a 24 hodin po podání léku, klinicky sledovány zvláště vedlejší účinky ze strany zažívacího traktu.

— Rolitetracyklin Spofa s obsahem 420 mg v 1 lahvičce k intramuskulární aplikaci spolu s 48 mg chloridu trimekainia jako lokálního anestetika. Aplikovali jsme 2krát 420 mg roliteracyklinu po 12 hodinách v 1 dni. Krev na stanovení hladin ATB jsme odebrali u skupiny 20 nemocných za 1, 3 a 5 hodin po 1. injekci, dále jsme sledovali KO + dif, jaterní testy a GPT před a po léčbě.

— Tetracyklin Spofa po 250 mg jsme podávali v dávce 2krát 1 g v intervalu 5 hodin. Hladiny v séru byly stanoveny za 8 a 24 hodin po 1. dávce.

— Pyostacine Specia (pristinamycin) s obsahem 250 mg pristinamycinu v 1 tobolce. Aplikován byl perorálně v dávce 2 g denně rozdělené na 4 dílčí dávky. Léčba byla třídenní, celková dávka 6 g.

— Trobicin Upjohn (spektinomycin dihydrochlorid pentahydrát) s obsahem 2 g v 1 ampulce. Byl aplikován v jednorázové intramuskulární dávce 2 g. Vzorky krve byly odebírány za 1, 2, 4, 6 a 24 hodin po inj.

— Garamycin Schering (gentamycin sulfát) s obsahem 40 mg v 1 ampuli. Podávali jsme 120 mg itramuskulárně 2krát v intervalu 4 hodin do obou gluteálních krajin. Krev na stanovení hladin odebírána vždy za 1 hodinu po každé injekci a za 24 hodin po první. Z léčby byli vyřazeni nemocní s jakoukoliv poruchou sluchu nebo ti, kteří byli v posledním roce léčeni kanamycinem nebo streptomycinem.

Výsledky léčby

Seřadíme-li ATB podle výsledků, dostaneme následovný přehled:

ATB	Počet léčených	Počet selhání	Úspěch v %
Spektinomycin	70	0	100
Tetracyklin	60	1	98,3
Doxycyklin	50	2	96,0

Gentamycin	10	1	90,0
Pristinamycin	24	3	87,5
Rolitetracyklin	55	11	80,0
Tetracyklin jednodenní	35	11	68,6

TTC

Dávkou 6 g podanou per os v průběhu 3 dnů bylo z 60 nemocných vyléčeno 59, v jediném případě došlo k selhání léčby pozdního typu. Při mikroskopickém sledování byl začátek působení TTC prokazatelně pozdější než u penicilínových antibiotik. Na 1. nátěru za 3 hodiny po zahájení léčby byly prokazatelné změny diplokoků pouze u 14 případů, nejvíce změn jsme pozorovali za 5 hodin, maximum vymizení z nátěrů za 24 hodin. Klinicky pálení při močení ustupovalo 1. den léčby, nejpozději druhý den. Výtok se měnil v hlenohnisavý až hlenovitý nejčastěji druhý den, při skončení léčby byli nemocní bez subjektivních obtíží a při propuštění bez výtoku. Vedlejší příznaky ani projevy intolerance jsme nezjistili v žádném případě.

Gonokultivace byly u všech vyléčených vždy negativní, negativní byly i první tři kultivace u jediného selhání, teprve čtvrtá při kontrole byla pozitivní. Kvalitativní disková citlivost byla ve všech případech výborná, tj. +++. Kvantitativní citlivost byla stanovena u 40 kmenů takto:

koncetrace TTC v mcg/ml	0,1	0,25	0,5	1,0	1,5
počet kmenů	15	13	9	1	2

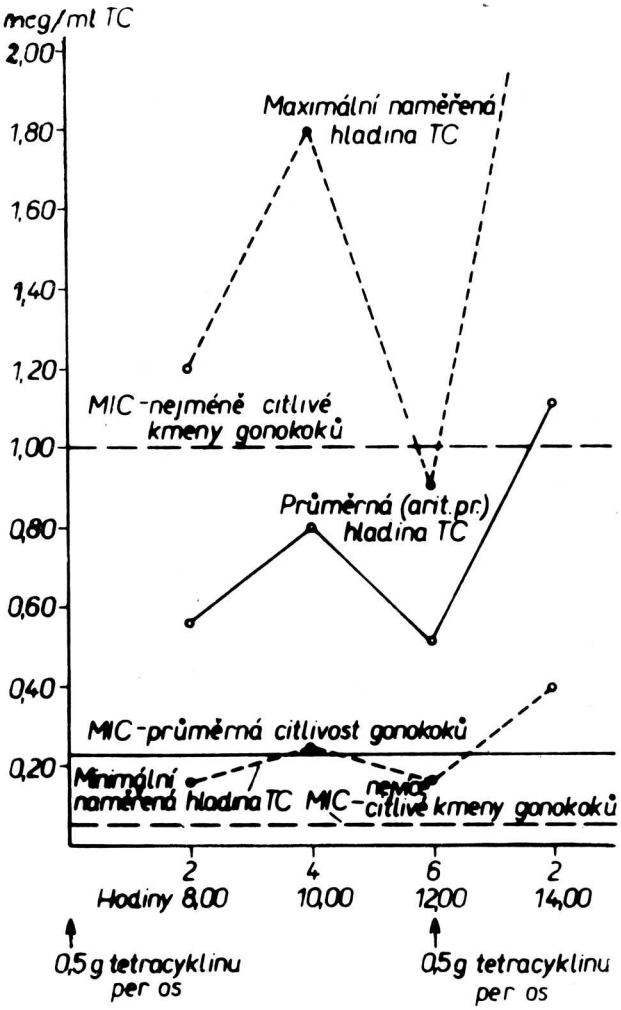
92,5 % kmenů Neisseria Gonorrhoeae (dále N. G.) u našich nemocných bylo tedy dobře citlivých k TTC.

Sérové hladiny jsme u první skupiny 22 nemocných sledovali pouze 1. den léčby, jejich průběh ukazuje graf 1. Jsou v něm znázorněny maximální, průměrné (aritmetický průměr) a minimální hladiny v korelaci s minimální inhibiční koncentrací (dále MIC) nejméně, průměrně i nejvíce citlivých kmenů N. G.

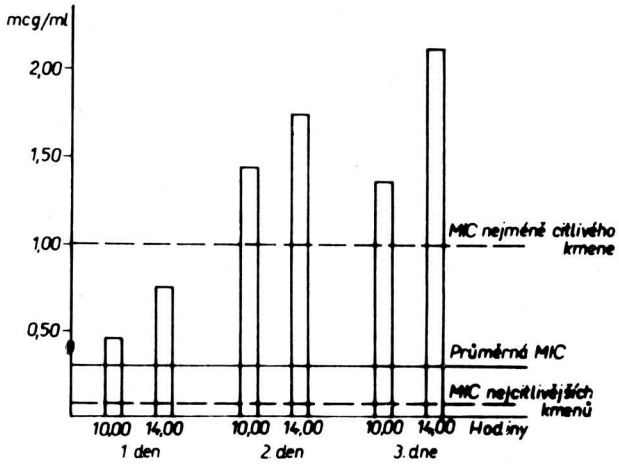
Hladiny TTC v séru kolísaly mezi 0,15 až 1,8 mcg/ml během 1. dne. Počítáme-li s průměrnou dosaženou hladinou TTC v séru, ukazuje se v korelaci s MIC gonokoků dostatečně účinnou pro většinu kmenů. Některé individuální případy však ukazují (viz minimální naměřená hladina), že vstřebávání TTC může být malé a tím vytvářené hladiny tak nízké, že by v jednotlivém případě mohlo dojít k selhání léčby. Proto jsme u další skupiny 11 nemocných sledovali hladiny po celou dobu léčby, situaci ukazuje graf 2.

Graf názorně dokumentuje kumulaci TTC v organismu námi léčených pacientů. Hladiny dosahovaly maxima 3. den nejen v průměru, jak ukazuje graf, ale i ve všech jednotlivých případech. U dvou nemocných, u kterých jsme sledovali hladiny ještě 4. den, zůstávaly ještě zhruba na úrovni 2. dne terapie.

Graf 3 dokumentuje situaci u našeho jediného selhání. Ukazuje, že při špatné citlivosti daného kmene N. G. k TTC (1,00 mcg/ml) hladiny prvního dne nedosáhly úrovně MIC. K pozdnímu selhání došlo zřejmě proto, že další dny díky kumulaci TTC v organismu byla relace MIC-hladina přece jen lepší, k vyléčení nemocného však nestačila. Všechny naše výsledky



Graf. 1 Hladiny TTC v krevním séru pacientů v konfrontaci s citlivostí kmenů N. G. in vitro. Sestava 22 nemocných



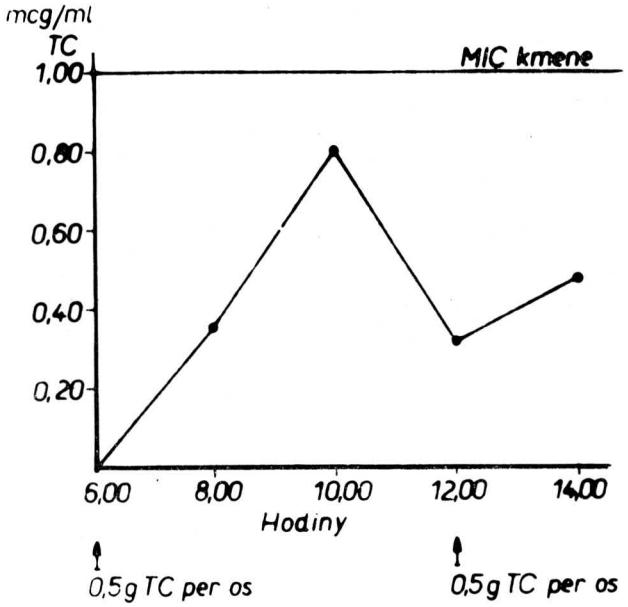
Graf 2. Korelace MIC s průměrnými sérovými hladinami TTC v průběhu třídenní léčby. Sloupce vyznačují průměrné sérové hladiny (sestava 11 nemocných) v daných časových intervalech

byly publikovány vcelku nebo jako součást větších prací (7, 13, 25).

Doxycyklin (Vibramycin Pfizer)

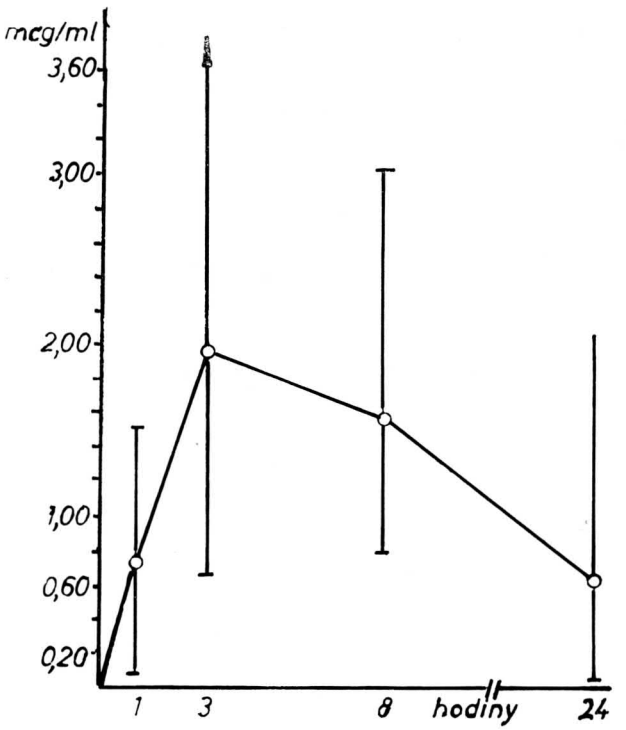
Z 50 léčených jednorázovou dávkou 300 mg doxycyklinu bylo 48 nemocných vyléčeno, ve dvou případech došlo k relapsu časného typu.

Mikroskopické sledování prokázalo ve všech případech rychlý nástup morfologických změn gonokoků podobný jako u PNC, rychlejší než u TTC. Evidentní morfologické změny byly již za 3 hodiny, jejich maximum po 5 hodinách, za 24 hodin byly všechny nátěry bez gonokoků. Klinicky u většiny případů již během 1. dne léčby docházelo k výraznému ústupu obtíží a příznaků. Z vedlejších účinků jsme pozorovali ve dvou případech z prvních 5 léčených výrazné dyspeptické obtíže, nauzeu, v 1 případě se zvracením. Proto jsme u dalších nemocných podávali lehkou snídani před aplikací léku a u zbývajících 45 nemocných jsme jen u 3 zjistili lehkou nevolnost brzy po aplikaci léku.



Graf 3. Hladina TTC v séru nemocného L. M. první den léčby v korelaci s MIC jeho kmene

Kultivační vyšetření po léčbě bylo ve všech případech negativní. I u obou časných relapsů byla kultivace za 24 hodin po léčbě negativní, teprve později byla znovu pozitivní. Kvantitativní citlivost N. G. k doxycyklinu byla stanovena u 341 kmenů (včetně našich 50). Téměř 80 % z nich je vysoko citlivých na doxycyklin (do 0,12 mcg/ml), všechny pak do 1,00 mcg/ml. Důležitou skutečností je, že kmeny gonokoků se sníženou citlivostí na doxycyklin vykazují často snížení citlivosti také na TTC, PNC G, streptomycin a někdy i další ATB. Pouze spektinomycin a rifampicin se uplatňují zcela nezávisle. Diskový test postačí na orientaci, nemůže však postihnout jemnější změny a poskytuje nespolehlivé informace u kmenů s hraniční citlivostí 1,2—2,5 mcg/ml.



Graf 4. Průměrná sérová hladina doxycyklinu a mezní individuální hodnoty u 50 mužů léčených jednou dávkou 300 mg per os

Výsledky vyšetření hladin doxycyklinu v séru našich nemocných ukazuje graf 4.

V jednotlivých časových intervalech je znázorněna průměrná koncentrace i s mezními individuálními rozdíly. Za 1 hodinu dosahuje průměrná koncentrace v séru 0,66 mcg/ml, nejvyšší je na konci 3. hodiny s průměrem kolem 2,0 mcg/ml a dalším pozvolným poklesem. Značné jsou individuální rozdíly na obě strany, které jsou způsobeny různou úrovní vstřebávání a vylučování doxycyklinu z organismu. Dílčí výsledky léčby doxycyklinem jsme publikovali (8, 25, 26).

Spektinomycin

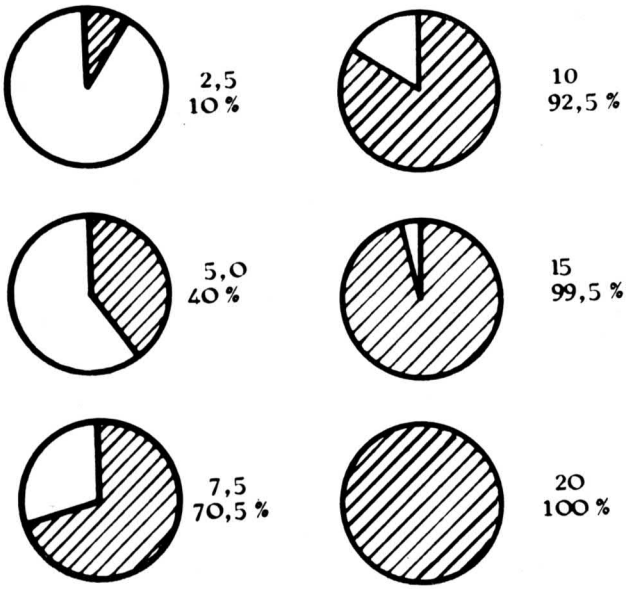
Jednorázovou aplikací trobicinu Upjohn 2 g i. m. bylo léčeno 70 mužů s akutní nekomplikovanou kapavkou se 100% úspěšností léčby.

Mikroskopické sledování prokázalo promptní záběr spektinomycinu. Výrazné morfologické změny diplokoků byly pozorovány mezi 3. až 5. hodinou po zahájení terapie. Vymizení diplokoků z nátěrů jsme pozorovali:

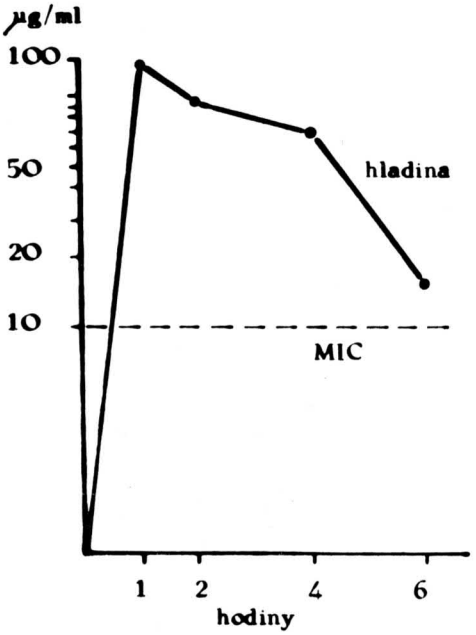
do 5 hodin u 40 kmenů (57 %)
do 24 hodin u 25 kmenů (celkem 93 %)

pouze u 5 nemocných přetrvávaly atypické diplokoky po několik dnů.

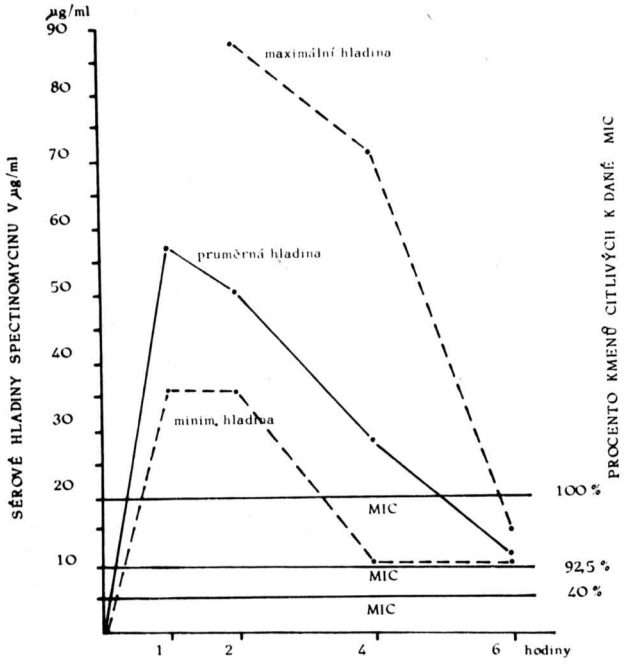
Klinický ústup obtíží byl znatelně pomalejší, změny charakteru výtoku se dostavovaly mezi 2.—4. dnem. Ve 4 případech zůstávala výrazná postgonorrhoická uretritida, později přeléčená Oxymykoinem. Nezjistili jsme žádné vedlejší účinky klinické ani laboratorní, injekce byly nebolestivé. Kultivační vyšetření byla ve všech případech negativní.



Graf 5. Citlivost 200 kmenů N. G. k spektinomycinu in vitro. Kumulativní procenta kmenů citlivých k daným koncentracím v μg/ml



Graf 7. Sérová hladina spectinomycinu a MIC u pacienta J. Z.



Graf 6. Sérové hladiny spectinomycinu u pacientů léčených jednorázově podáním 2 g i. m.

Kvantitativní citlivost N. G. k spektinomycinu byla stanovena celkem u 200 kmenů včetně našich nemocných. Přehled citlivosti v kumulativních procentech ukazuje graf 5.

Veliká většina kmenů N. G. vykazuje MIC do 10,0 mcg/ml spektinomycinu včetně (92,5 %). Od roku 1967 do r. 1973 nebyly pozorovány výraznější změny v citlivosti N. G. k spektinomycinu.

Stanovení sérových hladin u našich nemocných prokázalo, že ve většině případů mnohonásobně převyšují MIC gonokoků, výborný výsledek léčby proto nepřekvapuje. Graf 6 znázorňuje sérové hladiny spektinomycinu v korelaci s MIC gonokoků. V průměru hladina přesahuje MIC 5—10krát. Pokles sérové koncentrace je však poměrně strmý. Trvání terapeutických hladin nelze předpokládat déle než 8—12 hodin, kontrolní měření za 24 hodin prokázalo ve všech případech nulovou aktivitu. Ideální relace hladiny a MIC u jednoho z pacientů dokumentuje graf 7.

Naše výsledky jsme postupně publikovali (14, 15).

Diskuse a závěr

Přehled o úspěšnosti léčby dává tabulka ve výsledcích, souhrnné procento úspěšnosti nemá smysl vyčíslovat, protože by horší ATB ovlivnila celkový průměr.

TTC je ATB dostatečně známé. Zprávy o jeho použití u kapavky se objevují od r. 1954. Původní nízké dávky (1,0 g) byly postupně zvyšovány, často byl používán k jednorázové terapii. Výsledky jednotlivých autorů jsou rozporné, procento selhání se pohybovalo od 0 do 15 % (2, 5, 7, 20, 38, 39, 48). Naše výsledky s ním jsou dobré, TTC byl dobře snášen, nepozorovali jsme žádné vedlejší účinky. Dobrý efekt jsme si později mnohokrát ověřili v praxi u nemocných alergických na PNC, pro jistotu jsme však podávali vyšší dávky (10—15 g). Citlivost gonokoka k TTC byla dobrá, v 92,5 % našich kmenů výborná, tj. do 0,5 mcg/ml TTC. Diskový test byl nespolehlivý, ukázal dobrou citlivost i u 3 kmenů se sníženou citlivostí. Velmi poučné bylo stanovení hladin TTC v séru. První den léčby byly nejnižší, v některých individuálních případech dokonce nedávaly záruku vyléčení. Tomu také odpovídal pomalejší

záběr mikroskopický i pomalejší ústup klinických příznaků. Hlavní jeho účinek, díky prokázané námi kumulaci v organismu, nastupuje 2.—4. den s absolutně nejvyššími hladinami 3. den. Jediné selhání bylo pozdního typu a vzhledem k popsanému průběhu hladin lze právě tento typ očekávat při TTC terapii s výjimkou vysoce rezistentních kmenů gonokoka.

Povzbuzeni tak výbornými výsledky a ve snaze nalézt zkrácené schéma léčby jsme vyzkoušeli rolitetracyklin v jednodenní léčbě (11) a TTC per os 2krát 1 g v intervalu 5 hodin (12). Výsledky obou těchto pokusů nebyly úspěšné a jen dokazují, že TTC je antigonoroikem I. třídy právě díky své kumulaci v organismu a jakékoliv zkrácení léčby snižuje jeho hodnotu. Navíc injekce rolitetracyklinu byly velmi bolestivé a v některých případech jsme byli nuceni pro kolapsový stav léčbu přerušit. Naopak TTC per os i v tak velké dávce byl překvapivě dobře snášen a nezjistili jsme ani žádné laboratorní vedlejší účinky. Pozorování TTC s preparáty oxy- a chlortetracyklinu publikoval u nás Klíma (29).

Doxycyklin je novodobý derivát oxytetracyklinu s prolongovaným účinkem. Díky výbornému vstřebávání vytváří vysoké hladiny, které vydrží 24 hodin, a je proto vhodný i k jednorázové léčbě. První zprávy o jeho použití u kapavky se objevují v r. 1966 a od té doby jich rychle přibývá. Literární údaje jsou především o jednorázové aplikaci (18, 23, 34, 35, 36, 37, 40, 41, 42, 43, 57) 200—400 mg, léčebné úspěchy jsou závislé na výši dávky. Při dávce 200 mg bylo kolem 14 % selhání léčby, při dávce 300 mg 0—12,7 %, při dávce 400 mg od 2,3 do 5 %. Naše výsledky (4% selhání léčby) řadí tedy doxycyklin mezi prvotřídní antigonoroika. Méně často byl používán k několikadenní léčbě (1, 22, 52, 57), překvapivě lepších výsledků bylo dosaženo při stejné dávce u kapavky ženské. U nás Danda aj. (8) měli 100% úspěch léčby při třídenní léčbě v celkové dávce 800 mg, tento způsob aplikace lze doporučit jako jistější.

Spektinomycin byl objeven v roce 1961, ačkoliv má in vitro dobré účinky na řadu mikroorganismů, v praxi se uplatňuje jen jako antigonoroikum. Zprvu byl aplikován ve formě sulfátu a klinické výsledky při jednorázové aplikaci byly nadějné. Procento selhání se pohybovalo mezi 5—10 % (33, 50, 53, 55, 56). Nyní je podáván účinnější dihydrochlorid pentahydrát (3, 4, 24, 27, 44, 46, 47, 49, 51, 54) s 0—10% neúspěchy léčby, průměr ze všech citovaných prací byl 2,8. Byl dostatečně vyzkoušen i u nás (14, 15, 19, 21, 45), poněkud horší výsledky jsou dosahovány u ženské kapavky. Naše léčebné výsledky jsou výtečné, to dokazuje 100% léčebný úspěch. Lék byl výborně snášen, měl velmi rychlý mikroskopický záběr, poněkud častěji jsme po něm pozorovali postgonorrhoické uretritidy. Stanovení sérových hladin spektinomycinu dokumentuje, proč je spektinomycin (na rozdíl např. od TTC) přímo předurčen k jednorázové léčbě. I v dalších případech léčby spektinomycinem, který podáváme u nemocných s alergií na PNC nebo při selhání jiných ATB, jsme potvrdili dobrý efekt spektinomycinu a doposud jsme neměli ani jedno selhání.

Gentamycin byl vybrán pro dobré zkušenosti v terapii infekcí cest močových. Nezklamal naše očekávání, řadíme jej k druhotřídním antigonoroikům jak pro vyšší procento selhání léčby, tak i pro nutný výběr nemocných, a protože nepředpokládáme jeho širší použití u kapavky. Jeho hlavní indikací budou nemocní s podezřením na současně akvírovanou lues, protože neúčinkuje na treponema pallidum (10).

Pristinamycin byl prvním ATB, které jsme zkoušeli pro firemně popisovaný dobrý účinek u kapavky. Řadíme jej mezi antigonoroika 3. třídy.

Z ostatních námi nezkoušených ATB lze podle literárních údajů zařadit mezi prvotřídní antigonoroika jen methacyklin (9), mezi druhotřídní ještě chloramfenikol (6), mezi třetitřídní kanamycin (28) a rifampicin (32). K léčení kapavky nelze doporučit spiramycin (31) a triacetyloleandomycin (30).

Souhrn

Autoři léčili 304 mužů s akutní přední nekomplikovanou kapavkou nepenicilínovými antibiotiky. Sledování klinických výsledků a laboratorních parametrů, především kvantitativní citlivosti gonokoka v relaci se sérovými hladinami, umožnilo zkoušená antibiotika rozdělit do tříd podle účinnosti.

Antigonoroiky I. třídy, která doporučují k rutinní terapii, jsou spektinomycin, tetracyklin v prolongovaném dávkování a doxycyklin. Zkrácená jednodenní léčba tetracyklinem i rolitetracyklinem v injekcích se neosvědčila. Do II. třídy řadí gentamycin, jehož indikací budou případy kapavky s podezřením na současně získanou lues. Pristinamycin hodnotí jako antigonoroikum III. třídy.

Klíčová slova: Terapie kapavky; Alternativní antibiotika.

Literatura

1. Bartunek, J.: Die Behandlung der weiblichen Gonorrhoe mit Doxycyclin. Med. Welt, 22, 1971, č. 14, s. 564—565.
2. Berry, B. E.: Treatment of gonorrhoeal urethritis evaluated in 230 men. J. Amer. med. Ass., 202, 1967, č. 4, s. 657—659.
3. 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.
4. Cornelius, C. E. - Domescik, G.: Spectinomycin hydrochloride in the treatment of uncomplicated gonorrhoea. Brit. J. vener. Dis., 46, 1970, č. 3, s. 212 až 213.
5. Cornelius, C. E.: Six-city study of treatment of gonorrhoea in men using single oral dosed of 1,5 or

3 g tetracycline hydrochloride. Brit. J. vener. Dis., 46, 1970, č. 4, s. 330—331.

6. Danda, J.: Léčba kapavky chloramfenikolem. Voj. zdrav. Listy, 29, 1955, č. 9, s. 412—413.
7. Danda, J. - Dbalý, V. - Hejzlar, M. - Jandová, E. - Klíma, J. - Novotný, F.: Léčba kapavky tetracyklinem. Čs. Derm., 46, 1971, č. 1, s. 1—6.
8. Danda, J. - Dbalý, V. - Hamáková, K. - Klíma, J. - Novotný, F.: Léčba kapavky doxycyklinem. Čs. Derm., 48, 1973, č. 3, s. 150—152.
9. Danda, J. - Hamáková, K. - Klíma, J. - Novotný, F.: Léčba kapavky methacyklinem. Čs. Derm., 49, 1974, č. 1, s. 22 —24.
10. Danda, J. - Dbalý, V. - Hamáková, K. - Klíma, J.: Léčba kapavky gentamicinem. Čs. Derm., 51, 1976, č. 2, s. 110—112.
11. Danda, J. - Dbalý, V. - Dunda, J. - Hamáková, K. - Klíma, J. - Novotný, F.: Jednodenní léčba kapavky rolitetracyklinem (RTTC). Čs. Derm., 54, 1979, č. 2, s. 98—100.
12. Danda, J. - Burda, V. - Dbalý, V. - Dunda, J. - Hamáková, K. - Zambor, M.: Zkrácená léčba kapavky tetracyklinem. Voj. zdrav. Listy, v tisku.
13. Dbalý, V. - Hejzlar, M. - Lochovský, J. - Hájková, L. - Weberschinke, J. - Sedmidubský, V. - Šafránková, M. - Šimerková, V. - Velachová, H.: Korelace klinických výsledků a laboratorních nálezů při terapii akutní kapavky perorálním tetracyklinem. Čs. Derm., 47, 1972, č. 1, s. 1—8.
14. Dbalý, V. - Hejzlar, M. - Lochovský, J. - Paroubek, M. - Hájková, L. - Šafránková, M.: Correlation of Clinico-Laboratory Parameters in the Therapy of Gonorrhoea Spectinomycin. Advances in Antimicrobial and Antineoplastic Chemotherapy. Díl I/2, Praha, Avicenum 1972, s. 1423—1426.
15. Dbalý, V. - Hejzlar, M.: Spectinomycin (Trobicin^{R}) v terapii mužské nekomplikované kapavky. Čs. Derm., 49, 1974, č. 4, s. 239—242.
16. Dbalý, V.: Současný stav terapie kapavky. I. Léčba penicilinem — literární přehled. Voj. zdrav. Listy, 49, 1980, č. 3, s. 109—113.
17. Dbalý, V. - Hejzlar, M.: Současný stav terapie kapavky. II. Léčba penicilinem — vlastní zkušenosti. Voj. zdrav. Listy, 49, 1980, č. 4, s. 151—157.
18. Domescik, G. - McLone, D. G. - Scotti, A. - Mackey, D. M.: Use of a Single oral Dose of Doxycycline monohydrate for treating Gonorrhoeal Urethritis in men. Pbl. Hlth. Rep., 84, 1969, č. 2, s. 182—183.
19. Dražďáková, M. - Hejzlar, M. - Kittnar, E. - Kvíčera, J.: Spectinomycin v terapii ženské chronické kapavky. Čs. Derm., 49, 1974, č. 4, s. 243—247.
20. Esartija, T. P.: Eksperimentalnyje i kliničeskije nabluděnija nad dějstvijem tetracyklina pri gonorejnoj infekcii. Vestn. Derm. Vener., 32, 1958, č. 3, s. 49 až 52.
21. Fadrhoncová, A.: Studie o kapavce IV. Aktuální problémy v terapii kapavky penicilinem. Čs. Derm., 49, 1974, č. 6, s. 405—411.
22. Gallai, Z. - Sylvestre, L. - Brault, J. P.: Traitement par la doxycycline de la gonococcie aigue chez l'homme et la femme. L'Union Méd. du Canada, 99, 1970, s. 693—697.
23. 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—403.
24. Hafermann, D. R. - Cooper, T. S. - Chesney, M. A.: Spectinomycin for Asian-acquired gonorrhoea. Milit. Med., 138, 1973, č. 1, s. 14—15.
25. Hejzlar, M. - Dbalý, V. - Lochovský, J. - Výmola, F. - Danda, J. - Weberschinke, J. - Sedmidubský, V. - Hájková, L.: Correlation of Clinico-Laboratory Parameters in the therapy of Gonorrhoea by Tetracycline and Doxycycline. Advances in Antimicrobial and Antineoplastic Chemotherapy. Díl I/2, Praha, Avicenum 1972, s. 1417—1421.
26. Hejzlar, M. - Dbalý, V. - Kittnar, E.: Doxycyklin v terapii mužské nekomplikované kapavky. Čs. Derm., 49, 1974, č. 5, s. 335—342.
27. Holder, W. R. - Roberts, D. P. - Duncan, W. C. - Knox, J. M.: Preliminary report of spectinomycin HCL in the treatment of gonorrhoea in homosexual men. Brit. J. vener. Dis., 48, 1972, č. 4, s. 247—276.
28. Klíma, J. - Danda, J. - Lánský, E. - Materna, J. - Novotný, F.: Léčba kapavky Kanamycinem. Čs. Derm., 49, 1974, č. 2, s. 133—138.
29. Klíma, J.: Chlortetracyklin a oxytetracyklin v léčbě akutní mužské kapavky. Čs. Derm., 47, 1972, č. 3, s. 108—112.
30. Klíma, J.: Léčba akutní mužské kapavky triacetyloleandomycinem (TAO). Čs. Derm., 51, 1976, č. 2, s. 113—116.
31. Klíma, J.: Spiramycin v léčbě akutní mužské kapavky. Čs. Derm., 51, 1976, č. 3, s. 174—178.
32. Klíma, J.: Jednorázová perorální léčba akutní mužské kapavky rifampicinem. Čs. Derm., 54, 1979, č. 6, s. 356—360.
33. Laird, S. M. - Taylor, G.: Treatment of Gonorrhoea with actinospectacin. Brit. J. vener. Dis., 38, 1962, č. 2, s. 60—63.
34. Lassus, A.: Treatment of Gonorrhoea with Doxycycline as a Single Dose. Chemotherapy, 13, 1968, s. 366.
35. Lassus, A.: Doxycycline treatment of gonorrhoea in cases with decreased penicillin susceptibitlity of gonococci. Chemotherapy (Basel), 15, 1970, č. 2, s. 125—128.
36. Lidén, S. - Hammar, H. - Hillström, L. - Wallin, J. - Ohman, S.: Treatment of uncomplicated Gonorrhoea with a Single Dose of Doxycycline. Acta Derm.-vener. (Stockh.) 51, 1971, č. 3, s. 211—214.
37. Masterton, G. - Schofield, C. B. S.: Doxycycline hydrochlorid (Vibramycin) as a single dose oral treatment of gonococcal and nonspecifics urethritis in men. Brit. J. vener. Dis., 48, 1972, č. 2, s. 121—125.
38. Maurer, L. H. - Schneider, T. J.: Gonococcal urethritis in males in Vietnam. J. Amer. med. Ass., 207, 1969, č. 5, s. 946—948.
39. McLone, D. G. - Billings, T. E. - Hardegree, W. E. - Hackney, J. F.: Gonorrhoea in females treated with one oral dose of tetracycline. Brit. J. vener. Dis., 44, 1968, č. 3, s. 218—219.
40. Moffet, M. - McGill, M. I. - Masterton, G. - Schofield, C. B. S.: Doxycycline HCL (Vibramycin) as a single dose oral treatment of gonorrhoea in women. Brit. J. vener. Dis., 48, 1972, č. 2, s. 126—128.
41. Mutchnick, M. G.: Treatment of gonococcal Urethritis with a Single Dose of Doxycycline monohydrate. Brit. J. vener. Dis., 48, 1972, č. 5, s. 381—382.
42. Oller, L. Z. - Edwards, J. C. - Lumb, K. M.: Single and double doses of doxycycline for the treatment of gonorrhoea. Brit J. vener. Dis., 49, 1973, č. 3, s. 291—294.
43. Petzoldt, D.: Doxycycline in the single-dose treatment of gonorrhoea. Effect on Treponema pallidum. Brit. J. vener. Dis., 48, 1972, č. 6, s. 514—516.
44. Platts, W. M.: Trobicin-Hydrochloride in the treatment of gonorrhoea. Med. J. Aust., 12, 1970, s. 500 až 501.
45. Potužník, V. - Palouš, V. - Hausner, O.: Spectinomycin — nové nadějné antigonorrhoikum. Čs. Derm., 48, 1973, č. 2, s. 118—122.
46. Reyn, A. - Schmidt, H. - Trier, M. - Bentzon, M. W.: Spectinomycin hydrochloride (Trobicin) in the treatment of gonorrhoea. Observations of resistant strains of Neisseria gonorrhoeae. Brit. J. vener. Dis., 49, 1973, č. 1, s. 54—59.
47. Savage, G. M.: Spectinomycin (Trobicin) a new

antibiotic for the treatment of gonorrhoea. Advances in Antimicrobial and Antineoplastic Chemotherapy. Díl I/2, Praha, Avicenum 1972 s. 1433—1436.

48. 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.

49. Smithurst, B.: Spectinomycin for the treatment of gonorrhoea at Brisbane, Australia. N. Z. Med. J., 75, 1972, č. 477, s. 82—84.

50. Sparling, P. F. - Yobs, A. R. - Billings, T. E. - Hackney, J. F.: Spectinomycin sulfate and aqueous procaine penicillin G in treatment of female gonorrhoea. Antimicrob. Agents Chemother., 1965, s. 689 až 692.

51. Stratigos, J. D. - Marsellou-Kinti, O. - Kassimatis, V. - Daikos, G. K.: Treatment of gonorrhoea with spectinomycin hydrochloride. Brit. J. vener. Dis., 49, 1973, č. 1, s. 60—61.

52. Tarvainen, K. - Lassus, A. - Renkonen, O. V.: Treatment of Gonorrhoea with 300 mg of Doxycycline on two Succesive Days. Referát, Intern, Congress of Chemotherapy, Prague, August 1971.

53. Tiedemann, J. H. - Hackney, J. F. - Price, E. V.: Acute gonorrhoeal urethritis in men. Treatment with spectinomycin sulfate. J. Amer. med. Ass., 191, 1965, s. 89—91.

54. Turanova, E. N. - Mirchodžajeva, I. P. - Afanasjev, B. A. - Lašmanova, A. P. - Jacucha, M. V. - Gračev, J. I. - Jaškova, G. N.: Léčebný účinek Trobicinu u kapavčité infekce. Vestn. Derm. Vener. (Mosk.), 50, 1974, č. 4, s. 86—90.

55. Willcox, R. R.: Trobicin (Actinospectacin), a new injectable antibiotic in the treatment of gonorrhoea. Brit. J. vener. Dis., 38, 1962, č. 3, s. 150 až 153.

56. Willcox, R. R.: Two of new antibiotics in the treatment of gonorrhoea. Clin. Med., 73, 1966, č. 6, s. 80—82.

57. Yawalkar, S. J. - Kuchbal, D. S. - Mardhekar, B. V.: Doxycycline (Vibramycin) in acute gonococcal urethritis. Brit. J. vener. Dis., 49, 1973, č. 5, s. 464 až 466.