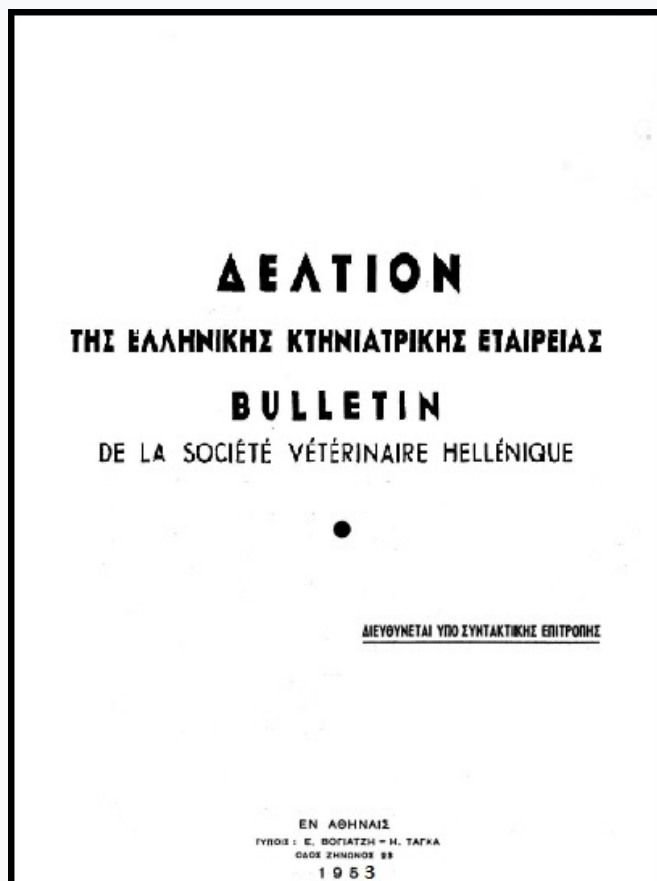


Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society

Vol 4, No 4 (1953)



ANTIBIOTIKA: ΣΥΝΕΡΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΜΟΣ

S. F. SCHEIDY, C. E. BUNN

doi: [10.12681/jhvms.17565](https://doi.org/10.12681/jhvms.17565)

Copyright © 2018, S.F.SCHEIDY C.E.E.BUNN



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

To cite this article:

SCHEIDY, S. F., & BUNN C. E. (1953). ANTIBIOTIKA: ΣΥΝΕΡΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΜΟΣ. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 4(4), 492–501. <https://doi.org/10.12681/jhvms.17565>

médicaments, il semble qu'il sera impossible de vacciner, de façon durable, les sujets encore sains exposés à la contagion, puisqu'une atteinte ou la répétition de crises aiguës à intervalles réguliers ne créent pas ou, plus exactement, ne créent qu'une immunité légère et de courte durée.

Bien que je sois un des rares Vétérinaires qui croient encore à l'efficacité du vaccin fait en partant de la pulpe de rate prélevée aussitôt après la mort d'un malade de l'exploitation, et formolée à 4 p. 1.000, je suis obligé de convenir que cette vaccination ne donne qu'une immunité de durée limitée, heureusement renouvelée par des réinfections discrètes mais fréquentes, conséquence de la vie en milieu contaminé.

Conclusions: Ce résumé de nos connaissances sur l'Anémie infectieuse des Equidés est peu réconfortant. Il prouve que toutes les recherches, et elles furent nombreuses, qui ont été faites depuis que CARRE et VALLEE ont démontré que l'Anémie infectieuse était une virose, sont loin d'avoir résolu le problème et qu'en particulier le diagnostic, les modes de sa contagion et le traitement doivent rester la préoccupation dominante de tous ceux qui s'intéressent au Cheval dans les pays—et la Grèce est du nombre—où l'Anémie infectieuse épronve la cavalerie.

ANTIBIOTIKA: ΣΥΝΕΡΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΜΟΣ *

Υ Π Ο

S. F. Scheidy, V.M.D., και C.E.E. Bunn, D. V. M.

Μεγίστη πρόοδος ἐσημειώθη, κατὰ τὸ διάστημα τῶν τελευταίων δέκα ἐτῶν, εἰς τὴν ἀνάπτυξιν καὶ χρησιμοποίησιν τῶν ἀντιβιοτικῶν οὐσιῶν. Τὰ σχετικῶς νέα χημειοθεραπευτικὰ ταῦτα μέσα χρησιμοποιοῦνται εὐρέως εἰς τὴν θεραπείαν τῶν λοιμώξεων τῶν τε ζώων καὶ ἀνθρώπων καὶ ἕκαστον τούτων ἔχει ἰδιαίτερα χαρακτηριστικά, τὰ ὅποια θὰ πρέπη νὰ λαμβάνωνται ὑπ' ὄψιν ὅταν χρησιμοποιοῦνται κλινικῶς. Τινὰ χρησιμοποιοῦνται τοπικῶς, ἐνῶ ἕτερα δύνανται νὰ χορηγηθῶσιν ἀπὸ τοῦ στόματος ἢ παρεντερικῶς. Ὁρισμένα ἐξ αὐτῶν ἐνεργοῦν κατὰ τῶν θετικῶν κατὰ Gram ὀργανισμῶν ἐνῶ ἄλλα κατὰ τῶν ἀρνητικῶν κατὰ Gram τοιούτων. Τινὰ δρῶσιν ἐναντίον ἀμφοτέρων τῶν τύπων τῶν μικροβίων, ὡς ἐπίσης καὶ κατ' ἄλλων ὁρ-

* Τὸ Δελτίον μας ἐπέτυχε τὴν τακτικὴν συνεργασίαν τῶν διαπρεπῶν Ἀμερικανῶν συναδέλφων κ. κ. S. F. Scheidy καὶ C. E. E. Bunn, τῇ εὐγενεῖ ἐγκρίσει τῶν ὁποίων ἀναδημοσιεύεται τὸ παρὸν ἄρθρον ἐκ τοῦ περιοδικοῦ «Veterinary Medicine».

γανισμῶν, ὡς αἱ ῥικκέτσιαι καὶ τὰ Πρωτόζωα. Ἡ συχνότης μὲ τὴν ὁποίαν αἱ οὐσαὶ αὗται πρέπει νὰ χορηγῶνται, ὡς ἐπίσης καὶ ἡ πλέον ἐπιθυμητὴ ὁδὸς χορηγήσεως, ποικίλλουν. Συνδυασμοὶ τινες φαίνεται νὰ ἔχωσιν εὐνοϊκὰ ἀποτελέσματα ἐναντίον λοιμώξεων τινῶν, ἐνῶ ἕτεροι δύνανται, πρᾶγματι νὰ εἶναι ὀλιγώτερον ἀποτελεσματικοὶ παρὰ ἐὰν τὰ φάρμακα ταῦτα χρησιμοποιῶνται κεχωρισμένως. Εἰς πολλὰς περιπτώσεις, ὠρισμένα ἀντιβιοτικά, ἅτινα δὲν εἶναι κατάλληλα διὰ παρεντερικὴν θεραπείαν χρησιμοποιοῦνται διὰ τοπικὴν χρῆσιν ὥστε νὰ προληφθῇ δημιουργία εὐαισθητοποιήσεως τοῦ ἀσθενοῦς εἴτε ἀνθεκτικότητος ἐκ μέρους τῶν μικροοργανισμῶν, ἐναντι ἐνὸς ἀντιβιοτικοῦ, τὸ ὁποῖον θὰ ἠδύνατο βραδύτερον νὰ χρησιμοποιηθῇ διὰ γενικὴν θεραπείαν.

Παρατίθεται κατωτέρω βραχεῖα περίληψις τῶν ἐχόντων κλινικὸν ἐνδιαφέρον ἀντιβιοτικῶν.

Ἀντιβιοτικά κλινικῆς σπουδαιότητος

Τυροτριχίνη.
Πενικιλίνη.
Στρεπτομυκίνη καὶ Διυδροστρεπτομυκίνη.
Χρυσομυκίνη.
Βαστρασίνη.
Χλωραμφενικόλη (Χλωρομυκητίνη).
Γαιωμυκίνη.
Πολυμυξίνη Β.
Νεομυκίνη.
Ερυθρομυκίνη.

Τυροτριχίνη

Προέλευσις Bacillus Brevis.
Σταθερότης Σταθερὰ ὑπὸ πλείστας μορφάς.
Διαλυτότης Διαλυτὴ εἰς οἰνόπνευμα, propylene glycol κ.λπ. Σχετικῶς ἀδιάλυτος εἰς τὸ ὕδωρ.
Τοξικότης L.D.₅₀ I.V., 2.0 mg./Kg. (λευκὸς μῦς).
Χορήγησις Τοπικῶς καὶ δι' ἐγχύσεων.

Ἡ τυροτριχίνη εἰς διαλύματα ἢ ἀλοιφάς, χρησιμοποιεῖται τοπικῶς εἰς τὴν θεραπείαν τῶν προκαλουμένων ὑπὸ θετικῶν κατὰ Gram μικροβίων, λοιμώξεων. Τὸ ἀντιβιοτικὸν τοῦτο εἶναι σταθερὸν εἰς πολλὰς περιπτώσεις. Εἶναι ἐπίσης λίαν τοξικὸν παρεντερικῶς καὶ δὲν θεωρεῖται ὡς ἀποτελεσματικὸν ὅταν χορηγεῖται ἀπὸ τοῦ στόματος καίτοι μεγάλαι ποσότητες χορηγούμεναι ἀπὸ τοῦ στόματος, θὰ προκαλέσωσιν ἐλάττωσιν τοῦ ἀριθμοῦ τῶν μικροοργανισμῶν ἐν τῷ ἐντερικῷ σωλήνι.

Πενικιλίνη

Προέλευσις Penicillium notatum ἢ P. chrysogenum.
Σταθερότης Σταθερὰ ἐν ξηρᾷ καταστάσει καὶ εἰς ἀνδρον περιβάλλον.
Διαλυτότης Εὐδιάλυτος ἐν τῷ ὕδατι.
Τοξικότης Na G., I. V., L. D.₅₀ = 3.335.770 u./Kg.
L. D.₅₀ = 5.030.500 u./Kg.
Χορήγησις Ἀπὸ τοῦ στόματος, τοπικῶς καὶ παρεντερικῶς.

Ἡ πενικιλίνη ἀναμφιβόλως εἶναι τὸ καταπληκτικώτερον ἐκ τῶν σήμερον γνωστῶν χημειοθεραπευτικῶν μέσων.

Ὑπάρχουσι διάφοροι τύποι F. G. K. X. καὶ O. ἐν τοσούτῳ, ὁ τύπος G γενικῶς χρησιμοποιεῖται κλινικῶς. Ποικίλα ἄλατα πενικιλίνης ἔχουσι παρασκευασθεῖ· ἐκ τούτων τὰ διὰ νατρίου, καλίου, ἀσβεστίου, προκαΐνης καὶ ἁλουμινίου ἄλατα, παρουσιάζουν κλινικὸν ἐνδιαφέρον. Κατὰ τὸ παρελθὸν ἔτος δύο ἑτερα βραδέως ἀπορροφώμενα ἄλατα, τὸ benzethacil (bicillin) καὶ 1-ephenameine penicillin G (compenamine) ἔχουσι παρασκευασθεῖ.

Τὰ φαρμακολογικὰ χαρακτηριστικὰ αὐτῶν τῶν ἀλάτων ἔχουν κλινικὸν ἐνδιαφέρον ἐφ' ὅσον ὁ ρυθμὸς ἀπορρόφησης καὶ ἀπεκκρίσεως ἐπηρεάζεται ὑπ' αὐτῶν. Ἡ ταχεῖα ἀπορρόφησης συνεπείᾳ ἐνδομυϊκῆς ἢ ἐνδοφλεβίου χορηγήσεως ἁλατος νατρίου ἢ καλίου προκαλεῖ ταχέως ὑψηλὸν ἐπίπεδον εἰς τὸ αἷμα καὶ τοὺς ἰστούς. Ἐν τούτοις, τὰ ἐπίπεδα ταῦτα, δὲν δύνανται νὰ διατηρηθῶσιν ἐκτὸς ἐὰν ὁ ρυθμὸς τῆς ἀπεκκρίσεως διὰ τοῦ νεφροῦ ἐλαττωθῇ διὰ τῆς χρήσεως μέσων τινῶν ὡς τὸ παρααμινοϊππουρικὸν ὀξύ, τὸ iodopyracet (diodrast), τὸ carinamide (staticin) ἢ τὸ probenecid (benemid). Ἄλλατά τινα, ὡς ἡ προκαϊνούχος πενικιλίνη, τὸ benzethacil ἢ τὸ 1-ephenameine penicillin G, ἐπιτρέπουν βραδεῖαν ἀπελευθέρωσιν τῆς πενικιλίνης κατόπιν ἐνδομυϊκῆς χορηγήσεως, εἰς τρόπον ὥστε δὲν ἐπιτυγχάνεται ὑψηλὸν ἐπίπεδον πενικιλίνης εἰς τοὺς ἐν τῷ σώματι χυμούς· ἐν τούτοις ὅμως, τὰ χαμηλὰ ταῦτα ἐπίπεδα διατηροῦνται ἐπὶ σχετικῶς μακρὸν χρονικὸν διάστημα. Τὸ Penethamate, τὸ hydriodide of diethylaminoethyl ester τῆς πενικιλίνης G (leocillin καὶ neo penil) ἀπέδειξαν ὅτι κατέχουν τὴν μοναδικὴν ἱκανότητα νὰ ἐπιτρέπωσιν ὑψηλὴν πυκνότητα εἰς τὸν πνευμονικὸν ἰστὸν μετὰ μίαν δεδομένην χορήγησιν, ἐνῶ τοῦτο δὲν θὰ ἠδύνατό τις νὰ προΐδῃ λόγῳ τῆς ἀποκομισθείσης ἐκ τῆς χρησιμοποιήσεως ἄλλων ἀλάτων πείρας.

Ἡ πενικιλίνη χρησιμοποιεῖται εὐρέως, εἰδικῶς δὲ εἰς τὴν θεραπείαν τῶν προκαλουμένων ὑπὸ θετικῶν κατὰ Gram μικροοργανισμῶν, λοιμώξεων. Ἡ οὐσία αὕτη δύνανται νὰ χορηγηθῇ σχεδὸν δι' οἵαδῃποτε ὁδοῦ καὶ σχετικῶς, δὲν προκαλεῖ τοξικὰς ἀντιδράσεις.

Στρεπτομυκίνη καὶ Διυδροστρεπτομυκίνη

| | |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Προέλευσις | Streptomyces griseus. |
| Σταθερότης | Σταθερά ἐν ξηρῇ καταστάσει καὶ ὕδατι καὶ διαλύσει. |
| Διαλυτότης | Εὐδιάλυτος ἐν τῷ ὕδατι. |
| Τοξικότης | Streptomycin — L.D. ₅₀ 4 500 mg/Kg. Ὅταν χορηγοῦνται μεγάλαι δόσεις, δύνανται νὰ παρατηρηθῶσιν διαταραχαὶ κατὰ τὸν λαβύρινθον καὶ βλάβαι τῆς δῆς συζυγίας, τόσον εἰς τὸν ἀνθρώπον ὅσον καὶ εἰς τὰ πειραματόζωα. |
| Χορήγησις | Παρεντερικῶς ἢ ἀπὸ τοῦ στόματος. |

Ἡ στρεπτομυκίνη καὶ ἡ διυδροστρεπτομυκίνη χορηγοῦνται ὡς θειϊκά ἄλατα· ἡ στρεπτομυκίνη χρησιμοποιεῖται ἐπίσης καὶ ὑπὸ σύνθετον μορφήν μετὰ χλωριούχου ἁσβεστίου. Τὰ ἀντιβιοτικά ταῦτα εἶναι δραστικά ἐναντίον πολλῶν ἀρνητικῶν καὶ τινῶν θετικῶν κατὰ Gram μικροοργανισμῶν. Εἶναι ἐνδιαφέρον νὰ τονισθῇ ὅτι μερικὰ θετικά κατὰ Gram μικρόβια, τὰ ὁποῖα δὲν εἶναι εὐαίσθητα ἐναντι τῆς πενικιλίνης, ἐπηρεάζονται ὑπὸ τῶν ἀνωτέρω ἀντιβιοτικῶν. Κατὰ τὴν θεραπείαν γενικῶν μὲν λοιμώξεων, αἱ οὐσαὶ αὗται χορηγοῦνται ἐνδομυϊκῶς, ἐντερικῶν δὲ τοιούτων ἀπὸ τοῦ στόματος. Οὐδεμία ἐκ τούτων ἀπορροφᾶται εἰς μέγαν βαθμὸν ὑπὸ τοῦ ἐντερικοῦ σωλήνος.

Ἀμφότεραι ἀπεκκρίνονται σχετικῶς ταχέως ἀπὸ τοῦ σώματος καὶ πρέπει νὰ χορηγῶνται συχνάκις ἵνα διατηρηθῇ ἀποτελεσματικὸν ἐπίπεδον ἐν τῷ αἵματι. Μορφαὶ διαρκείας δὲν εἶναι προσίται μέχρι σήμερον. Ὑπερβολικαὶ ποσότητες τῶν ἀντιβιοτικῶν τούτων εἶναι ἱκαναὶ νὰ προκαλέσωσιν νευροτοξικά φαινόμενα ἐντοπιζόμενα κυρίως εἰς τὸ ἀκουστικὸν νεῦρον. Ἡ ἐπιπλοκὴ αὕτη εἶναι σπανιωτάτη εἰς τὰ ζῶα. Ἡ στρεπτομυκίνη χρησιμοποιεῖται τοπικῶς εἰδικῶς εἰς τὴν θεραπείαν τῶν μασπιτίδων τῶν βοοειδῶν, τῶν προκαλουμένων ὑπὸ ἀρνητικῶν κατὰ Gram μικροοργανισμῶν.

Β α σ ι τ ρ α σ ί ν η

Προέλευσις Bacillus subtilis.

Σταθερότης Ἀσταθής ὅταν διατηρηθῇ εἰς ὕδατικὸν περιβάλλον.

Διαλυτότης Εὐδιάλυτος ἐν τῷ ὕδατι.

Τοξικότης L. D.₅₀ 360 mg./Kg. (7500 μονάδες).

Χορήγησις Ἀπὸ τοῦ στόματος, τοπικῶς καὶ διὰ διηθήσεως.

Ἡ Βασιτρασίνη δοῖται κυρίως ἐναντίον τῶν θετικῶν κατὰ Gram μικροοργανισμῶν καὶ ἀπὸ τῆς ἀπόψεως ταύτης εἶναι ὁμοία πρὸς τὴν Πενικιλλίνην. Συνήθως χορηγεῖται ἀπὸ τοῦ στόματος διὰ τὴν θεραπείαν ἐνίων ἐντερικῶν λοιμώξεων καὶ τοπικῶς δι' ἐντοπισμένης τοιαύτας. Διαλύσεις βασιτρασίνης ἔχουσιν ἐγκυθεῖ ἐντὸς καὶ πέριξ μεμολυσμένων τραυμάτων καὶ εἰς ὥρισμένας περιπτώσεις ἐχρησιμοποιήθησαν διὰ γενικὰς λοιμώξεις.

Ν ε ο μ υ κ ί ν η

Προέλευσις Streptomyces fradiae.

Σταθερότης Σταθερὰ ἐπ' ἀόριστον ὑπὸ μορφήν ξηρᾶς ζόνεως.

Τοξικότης L. D.₅₀ P.O. 6450 mg./Kg. (λευκὸς μῦς).

Χορήγησις Ἀπὸ τοῦ στόματος καὶ τοπικῶς.

Τὸ σχετικῶς νέον τοῦτο ἀντιβιοτικὸν κατέχει ἀντιμικροβιακὰς ιδιότητας ἐναντίον ἀμφοτέρων τῶν θετικῶς καὶ ἀρνητικῶς κατὰ Gram χρωωννυμένων μικροοργανισμῶν. Χορηγεῖται ἀπὸ τοῦ στόματος κατὰ τῶν ἐντερικῶν λοιμώξεων καὶ τοπικῶς κατὰ τῶν ἐντοπισμένων τοιούτων. Γενικῶς, δὲν

συνιστᾶται ὡς μέσον παρεντερικῆς θεραπείας καθότι ὑπάρχει κίνδυνος τοξικώσεως.

Π ο λ υ μ υ ξ ί ν η Β.

| | |
|----------------------|-----------------------------------------------------|
| Προέλευσις | Bacillus Polymyx. |
| Σταθερότης | Σχετικῶς σταθερά. |
| Διαλυτότης | Διαλυτὴ ἐν τῷ ὕδατι. |
| Τοξικότης | L. D ₅₀ I. P. 12.1 mg./Kg. (λευκὸς μῦς). |
| Χορήγησις | Τοπικῶς καὶ ἀπὸ τοῦ στόματος. |

Ἡ Πολυμυξίνη Β, εἶναι μία ἄλλη σχετικῶς νέα ἀντιβιοτικὴ οὐσία, ἔχουσα ἐνδιαφερούσας τινὰς ιδιότητες. Ὑπάρχει ποικιλία Πολυμυξινῶν διαχωριζομένων διὰ τῶν γραμμάτων Α, Β, C, D καὶ Ε. Φαρμακολογικαὶ ἔρευναι ὡς καὶ κλινικαὶ τοιαῦται ἀπέδειξαν τὴν κλινικὴν ἀνωτερότητα καὶ τὴν μικρὰν τοξικότητα ταύτης· χορηγουμένη ἀπὸ τοῦ στόματος ἀπορροφᾶται ὀλίγον. Ἡ πολυμυξίνη Β ἐμφανίζεται ἔχουσα ἐκλεκτικὴν ἐνέργειαν—κατὰ τὰς *in vitro* δοκιμὰς—ἐναντίον μεγάλης ποικιλίας ἀρνητικῶν κατὰ Gram μικροοργανισμῶν· μεταξὺ αὐτῶν συγκαταλέγεται καὶ ὁ πυοκυανικὸς βάκιλλος (*Pseudomonas aeruginosa*). Τοῦτο ἔχει ἰδιαίτερον ἐνδιαφέρον διὰ τοὺς κλινικοὺς ἐφ' ὅσον πλεῖστα ὅσα ἄλλα χημειοθεραπευτικὰ μέσα δὲν δρῶσιν κατὰ τοῦ ἀνωτέρω μικροοργανισμοῦ. Ἡ οὐσία αὕτη χρησιμοποιεῖται κυρίως διὰ τοπικὴν θεραπείαν· παρεντερικὴ δὲ χορήγησις ἐνδείκνυται μόνον εἰς ὠρισμένας καλῶς ἐπιλεγμένας περιπτώσεις.

Χρυσομυκίνη—Γεωμυκίνη—Χλωρομυκητίνη

Χ ρ υ σ ο μ υ κ ί ν η

| | |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Προέλευσις | Streptomyces aureofaciens. |
| Σταθερότης | Σταθερά ὑπὸ ξηρὰν μορφήν. Ἀσταθὴς ἐν διαλύσει. |
| Διαλυτότης | 4 mg./cc. ἐντὸς ὕδατος. |
| Τοξικότης | L. D ₅₀ I.V. 134 mg./Kg. (λευκὸς μῦς). L. D ₅₀ P.O. 1500 mg./Kg. (λευκὸς μῦς). |
| Χορήγησις | Ἐνδοφλεβίως, τοπικῶς καὶ ἀπὸ τοῦ στόματος (πλὴν τῶν ἐνηλίκων μηρυκαστικῶν). |

Γ α ι ω μ υ κ ί ν η

| | |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Προέλευσις | Streptomyces rimosus. |
| Σταθερότης | Σταθερά ὑπὸ ξηρὰν μορφήν. |
| Διαλυτότης | Διαλυτὴ ἐντὸς ὕδατος. |
| Τοξικότης | L. D ₅₀ I.V. 176 mg./Kg. (λευκὸς μῦς). |
| Χορήγησις | Ἐνδοφλεβίως, τοπικῶς καὶ ἀπὸ τοῦ στόματος (πλὴν τῶν ἐνηλίκων μηρυκαστικῶν). |

Χ λ ω ρ ο μ υ κ η τ ί ν η

| | |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Προέλευσις | Streptomyces venezuelae. |
| Σταθερότης | Σταθερά ὑπὸ ξηρὰν μορφήν, σχετικῶς σταθερά ἐντὸς ὕδατι τοῦ διαλύματος. |
| Διαλυτότης | 2.5 mg./cc. ἐντὸς ὕδατος. |
| Τοξικότης | L. D ₅₀ I. V. 245 mg./Kg. L. D ₀ ἀπὸ τοῦ στόματος. 1gm/Kg. (παροδικὴ κατάπτωσης). |
| Χορήγησις | Ἀπὸ τοῦ στόματος καὶ ἐνδοφλεβίως. |

Τὰ ἀνωτέρω τρία ἐνδιαφέροντα χημειοθεραπευτικὰ μέσα ἀναφέρονται συχνάκις ὡς καὶ τὰ ἀντιβιοτικά μὲ «εὐρὺ φάσμα» δράσεως. Ἀρῶσιν ἐναντίον τῶν τε θεικῶν καὶ ἀρνητικῶν κατὰ Gram μικροοργανισμῶν, τῶν δίκκε-
ταισῶν, τῶν μεγάλου μεγέθους μορίου διηθητῶν ἰῶν καὶ τινων πρωτοζῶων. Ἡ γλωραμφενικόλη (γλωρομυκητίνη) παρασκευάζεται καὶ συνθετικῶς καὶ διὰ ζυμώσεως. Συνήθως αἱ οὐσίαι αὗται χορηγοῦνται ἀπὸ τοῦ στόματος, (ἐξαιρουμένων τῶν ἐνηλίκων μηρυκαστικῶν) ἐνδοφλεβίως ἢ τοπικῶς. Κατὰ τὴν παρασκευὴν διαλύσεων δι' ἐνδοφλεβίους ἐγχύσεις εἶναι ἀνάγκη νὰ χρη-
σιμοποιῇ τις τὸ κατάλληλον διαλυτικὸν καὶ νὰ προβαίνει εἰς αὐτὰς ἀμέσως μετὰ τὴν παρασκευήν. Ἡ ἀπὸ τοῦ στόματος χορήγησις τῶν ἀνωτέρω ἀντι-
βιοτικῶν εἰς ἐνήλικα μηρυκαστικά δύναται νὰ προκαλέσῃ πεπτικὰς διατα-
ραχάς. Παραδέχονται δὲ ὅτι τοῦτο ὀφείλεται εἰς τὴν ἐπερχομένην κατα-
στροφὴν τῆς μικροβιακῆς χλωρίδος τῆς μεγάλης κοιλίας.

Τὸ εὐρὺ φάσμα δράσεως τῶν ἀνωτέρω ἀντιβιοτικῶν κατέστησε ταῦτα πολὺτιμα εἰς τὴν θεραπείαν διαφόρων νοσολογικῶν ὄντοτήτων ἐν τῇ κτη-
νιατρικῇ πράξει· ἐν τούτοις, ἡ ἀποτελεσματικότης τούτων ἐναντίον λοιμώ-
ξεων τινων ὀφειλομένων εἰς διηθητοὺς ἰοὺς ὑπῆρξεν ἀπογοητευτική, διότι
πλεῖστοι ἰώσεις τῶν ζῶων προκαλοῦνται ὑπὸ μικροῦ μεγέθους μορίου ἰῶν,
οἵτινες προφανῶς, δὲν εἶναι εὐαίσθητοι εἰς τὰ ἀνωτέρω ἀντιβιοτικά. Τοῦτο,
ἀληθῶς, εἶναι λυπηρόν, μ' ὅλα ταῦτα αἱ ἀνωτέρω οὐσίαι εἶναι συχνάκις
ἀποτελεσματικαὶ εἰς τὴν καταπολέμησιν τῶν προκαλούντων συνήθως τὰς
δευτερογενεῖς λοιμώξεις μικροοργανισμῶν καὶ δι' αὐτὴν τὴν αἰτίαν εἶναι
χρήσιμοι εἰς τὴν θεραπείαν τῶν διαφόρων ἰώσεων.

Ἀφ' ἧς τὸ χημειοθεραπευτικὸν ὁπλοστάσιον τοῦ ἱατροῦ ἐξωπλίσθη ση-
μαντικῶς κατὰ τὰ τελευταῖα ἔτη, συχνὰ τίθεται ἡ ἐρώτησις ἐὰν δύνανται νὰ
χορηγῶνται ταῦτοχρόνως περισσότερα τοῦ ἐνὸς ἀντιβιοτικά εἰς τὸν ἀσθενῆ.
Ἡ ἐκλογὴ τοῦ ἀντιβιοτικοῦ, ἢ συνδυασμοῦ ἀντιβιοτικῶν δύναται νὰ λάβῃ
χώραν. Εἰς πολλοὺς ἐφαίνεται εἴλογον νὰ παριδέχωνται ὅτι ἐὰν εἷς παρά-
γων εἶναι ἀποτελεσματικὸς, δύο ἢ περισσότεροι, χρησιμοποιούμενοι ταῦτο-
χρόνως, θὰ εἶναι ἔτι ἀποτελεσματικώτεροι. Τοῦτο ὠδήγησεν εἰς τὸ νὰ
αὐξηθῇ ἡ ἀδιάκριτος χρῆσις μιγμάτων ἀντιβιοτικῶν. Ἡ παρατηρηθεῖσα
ἐσχάτως αὐξήσις τοῦ ἀριθμοῦ τῶν ἀνθεκτικῶν μικροοργανισμῶν ἐναντι ὀρι-
σμένων ἀντιβιοτικῶν, ὡς ἐπίσης καὶ τοῦ ἀριθμοῦ τῶν ἀποτυχῶν ἐκ τῆς
χρήσεως, εἷς τινὰς ἀσθενεῖς, ἐνὸς ἢ περισσοτέρων χημειοθεραπευτικῶν παρα-
γόντων, ὑποδεικνύει τὴν ἀνάγκην τῆς περαιτέρω μελέτης τῶν ἐφαρμοζομέ-
νων θεραπευτικῶν μεθόδων.

ΣΥΝΕΡΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΜΟΣ

Ὁ δοθεὶς ὑπὸ τοῦ Dorland¹ ὁρισμὸς τῆς συνεργίας εἶναι: «ἡ συν-
δεδυασμένη δράσις ἢ συνεργασία δύο ἢ περισσοτέρων ὁργανισμῶν ἢ

φαρμάκων» τοῦ δὲ ἀνταγωνισμοῦ: «ἡ ἀντίθεσις ἢ ἡ ἀντίδρασις μεταξὺ μυῶν, φαρμάκων ἢ ὁργανισμῶν» καὶ τοῦ ἀνταγωνιστοῦ: «ἓνα φάρμακον τὸ ὁποῖον εἶναι νὰ ἐκμηδενίσῃ τὴν ἐνέργειαν ἐτέρου τινὸς φαρμάκου».

Τὰ φαινόμενα τῆς συνεργίας καὶ τοῦ ἀνταγωνισμοῦ τῶν ἀντιβιοτικῶν οὐσιῶν ἐμελετήθησαν εὐρέως ὑπὸ τοῦ Dr. Ernest Jawetz καὶ τῶν συνεργατῶν του εἰς τὸ Πανεπιστήμιον τῆς Καλιφορνίας. Εἰς ἓν ἐκ τῶν πολλῶν δημοσιευμάτων των² ἀναφέρουν: «Ἄμα τῇ ἐνάρξει τῆς ἐργασίας ταύτης, κατέστη ἐμφανὲς ὅτι ζευγὴ ἀντιβιοτικῶν ἐπεδείκνυν σταθερὰν καὶ ὀριστικὴν συμπεριφορὰν. Δὲν διεπιστώθη ἡ ὑπαρξὶς ζευγῶν ἀντιβιοτικῶν παρουσιάζοντων ὁμοιομόρφως συνέργειαν ἢ ἀνταγωνισμόν π. χ. ἀντιβιοτικόν τι Α ἡδύνατο νὰ παρουσιάξῃ συνέργειαν μὲ τὸ Β ἔναντι ἐνὸς μικροοργανισμοῦ, ἀνταγωνισμόν πρὸς τὸ Β ἔναντι ἐτέρου μικροοργανισμοῦ, καὶ ἀδιαφορίαν πρὸς τὸ Β ἔναντι ἐνὸς τρίτου τοιούτου. Ἡ συμπεριφορὰ τοῦ ἐν λόγῳ μικροοργανισμοῦ καὶ ὅχι ἡ χημικὴ ἢ φυσικὴ ἀλληλεπίδρασις τῶν φαρμάκων καθώρισεν τὸ ἀποτέλεσμα τῆς συνδεδευσμένης δράσεως τῶν ἀντιβιοτικῶν. Αἱ γενικεύσεις ὅθεν, ἦσαν ἀδύνατοι ὅχι μόνον διὰ τὴν συμπεριφορὰν τῶν ζευγῶν τῶν φαρμάκων ἀλλ' ἀκόμη καὶ διὰ τὴν συμπεριφορὰν των ἔναντι ἐνὸς δοθέντος μικροβιακοῦ εἵδους, διότι ἕκαστος στέλεχος διέφερεν μεγάλως ὥς πρὸς τὴν εὐπάθειάν του ἔναντι διαφόρων ἀντιβιοτικῶν. Ὡς ἐκ τούτου δέον νὰ λάβῃ τις ὑπ' ὄψιν του τὴν συμπεριφορὰν ἑκάστου στελέχους μικροοργανισμοῦ».

Ἐπρωτάθῃ λοιπὸν ὑπ' αὐτῶν ὅπως τινὲς ἐκ τῶν χρησίμων ἀντιβιοτικῶν οὐσιῶν ταξινομηθῶσιν εἰς δύο ὁμάδας Ἰνν περιλαμβάνουσαν τὴν πενικιλλίνην, τὴν στρεπτομυκίνην, τὴν βασιτρασίνην καὶ τὴν νεομυκίνην καὶ Ιαν περιλαμβάνουσαν τὴν χρυσομυκίνην, τὴν χλωρομυκετίνην καὶ τὴν γαιωμυκίνην.

Οἱ ἐρευνηταὶ οὗτοι εὗρον ὅτι: «μέλη τῆς Ιης ὁμάδος παρουσιάζουσι συχνάκις συνέργειαν μεταξὺ των, ἐνίοτε ἀδιαφορίαν, ἀλλ' οὐδέποτε—κατὰ τὰς ἐργασίας των—ἀνταγωνισμόν ἔναντι ἀλλήλων... Τὰ μέλη τῆς Ιας ὁμάδος δὲν παρουσιάζουσιν οὔτε συνέργειαν, οὔτε ἀνταγωνισμόν μεταξὺ των, ἀλλ' ἀπλῶς ἀθροιστικὴν δρᾶσιν, ἣτις προφανῶς θὰ ἐπετυγχάνετο ἐπίσης διὰ τῆς αὐξήσεως τῆς δόσεως τοῦ ἐνὸς μόνον ἐκ τῶν χορηγούμενων ἀντιβιοτικῶν». Ἀναφέρουν ἐν συνεχείᾳ ὅτι: «ἡ συνδεδευσμένη δρᾶσις τῶν φαρμάκων τῶν ἀνηκόντων εἰς τὰς Ινν καὶ Ιαν ὁμάδας εἶναι λίαν πολὺπλοκος καὶ ἐξαριᾶται ἀπὸ τὴν σχετικὴν εὐαισθησίαν τοῦ μικροβιακοῦ στελέχους. Ἐὰν ὁ μικροοργανισμὸς εἶναι εὐαίσθητος πρὸς τὰ φάρμακα τῆς Ιης ὁμάδος τότε οἱ παράγοντες τῆς Ιας ὁμάδος θὰ παρουσιάζουσιν συχνάκις ἀνταγωνισμόν καὶ θὰ ἐλαττώνωσι τὸ ἀποτέλεσμα τοῦ φαρμάκου τῆς Ιης ὁμάδος. Ἡ δρᾶσις αὕτη φαίνεται νὰ εἶναι μονόπλευρος διότι τὰ φάρμακα τῆς Ιης ὁμάδος δὲν παρεμποδίζουν τὰ φάρμακα τῆς Ιας

ομάδος ἔναντι τῶν δοκιμασθέντων μέχρι τοῦδε μικροοργανισμῶν. Ἐάν, ἀφ' ἑτέρου, τὸ βακτηρίδιον εἶναι ἀνθεκτικὸν πρὸς τὴν ἰνὴν ὁμάδα (ἀλλ' εἶναι εὐαίσθητον εἰς μεγάλας δόσεις), τότε τὰ φάρμακα τῶν ὁμάδων I καὶ II θὰ ἔχωσιν ἑνίστε ὡς ἀποτέλεσμα συνέργειαν, οὐδέποτε ὅμως ἀνταγωνισμόν».

Ἀτυχῶς, ἡ εὐαίσθησία πλείστων μικροοργανισμῶν παθογόνων διὰ τὰ ζῶα ἔναντι τῶν ἀντιβιοτικῶν, δὲν ἔχει καθορισθεῖ καὶ ὀλίγαι εἶναι αἱ γνώσεις ἡμῶν αἱ ἀναφερόμεναι εἰς τὸ ἀποτέλεσμα συνδυασμοῦ τούτων κατὰ τῶν μικροοργανισμῶν τῶν εὐρισκομένων ἐντὸς τοῦ ζῳικοῦ ὄργανισμοῦ. Τοιοῦτοτρόπως, φαίνεται εὐλόγον νὰ ἀναμένῃ τις συνέργειαν καὶ ὄχι ἀνταγωνισμόν ἐκ τοῦ συνδυασμοῦ τῶν ἀντιβιοτικῶν τῆς ἰνὴς ὁμάδος. Ἡ χορήσις συνδυασμοῦ ἢ ἡ ταυτοχρόνος χορήγησις ἀντιβιοτικῶν τῆς ὁμάδος II φαίνεται παράλογος, ἐκτὸς ἐὰν ἐπιβάλλεται ἐκ λόγων φαρμακολογικῶν. Ἐπίσης, δὲν εἶναι ὀρθὸν νὰ προσθέσῃ τις παράγοντας τῆς ὁμάδος II εἰς ἀντιβιοτικὸν τῆς ὁμάδος I ἐὰν ὁ νοσογόνος μικροοργανισμὸς εἶναι εὐαίσθητος ἔναντι τοῦ τελευταίου τούτου.

Ὁ Verwey καὶ οἱ συνεργάται του³ εὗρον ὅτι ὁ συνδυασμὸς τυροτριχίνης καὶ βασιτρασίνης παρουσιάζει ἀληθῆ συνέργειαν εἰς δοκιμὰς γενομένας *in vitro* μὲ στρεπτοκόκκους, σταφυλοκόκκους καὶ διπλοκόκκους. Τοῦτο ἀπεδείχθη ἐπίσης κατὰ τὴν διενέργειαν βιολογικῆς δοκιμασίας κατὰ τὴν ὁποίαν ἀνθρώπινος σίελος ἐχορηγήθη παρεντερικῶς εἰς λευκοὺς μῦς. Ὁ σίελος ἀνθρώπων τινῶν εἶναι θανατηφόρος διὰ τοὺς λευκοὺς μῦς ὅταν χορηγεῖται τοιοῦτοτρόπως. Ἀνθρώποι ἔχοντες τοξικὸν σίελον ἐχρησιμοποίησαν τυροτριχίνην καὶ βασιτρασίνην εἰς συνδυασμὸν ἐξ ἡμισείας ποσότητος τῶν δύο τούτων οὐσιῶν ὑπὸ μορφὴν τροχίσκων κατὰ διάφορα χρονικὰ διαστήματα. Ἐκ νέου ὁ σίελος συνελέγη καὶ ἐχορηγήθη εἰς μῦς τῶν ὁποίων καθωρίσθη ἡ θνησιμότης. Εὐρέθη λοιπὸν ὅτι ἡ τυροτριχίνη μόνη ἡλάττωνε κατὰ 5.83 φορὰς καὶ ἡ βασιτρασίνη μόνη κατὰ 2.16 φορὰς τὴν θνησιμότητα. Ἐν τούτοις, ὅταν τὰ δύο ἀνωτέρω ἀντιβιοτικά συνεδυάζοντο ἐξ ἡμισείας ὑπῆρχεν μείωσις τῆς θνησιμότητος τῶν λευκῶν μυῶν κατὰ 19.0 φορὰς.

Καταφανὴς συνέργειά κατὰ τὴν δρᾶσιν πλείστων ἀντιβιοτικῶν οὐσιῶν εἰς τὸν ἄνθρωπον ἀνεφέρθη ὑπὸ τῶν Robbins καὶ Tompsett⁴, οἱ ὅποιοι κατέδειξαν ὅτι ἡ πενικιλίνη καὶ ἡ στρεπτομυκίνη ἔδωσαν καλὰ ἀποτελέσματα κατὰ τὴν θεραπείαν πολλῶν περιστατικῶν ὑποξείας μικροβιακῆς ἐνδοκαρδίτιδος. Τοῦτ' αὐτὸ παρατηρήθη ἐπίσης ὑπὸ τοῦ Cates καὶ τῶν συνεργατῶν του⁵ καὶ ἐπίσης ὑπὸ τοῦ Hunter⁶.

Ἀνταγωνιστικὴ δρᾶσις *in vivo* ἐσημειώθη ὑπὸ τῶν Lepper καὶ Dowling⁷, οἱ ὅποιοι ἐχρησιμοποίησαν πενικιλίνη μόνην καὶ συνδυασμὸν πενικιλίνης καὶ χρυσομυκίνης εἰς τὴν θεραπείαν πνευμονοκοκκικῆς μηνιγγίτιδος. Ἀναφέρουν δὲ ὅτι : «Φαίνεται παράλογος ἡ χρησιμοποίησις συνδυασμῶν πενικιλίνης μετὰ χρυσομυκίνης, γαιωμυκίνης ἢ γλωρομυκητίνης

κατὰ τὴν θεραπείαν ἀσθενῶν ἔστω καὶ πασχόντων ἐξ ἡπίων λοιμώξεων κατὰ τὰς ὁποίας διετιστώθη ἀνταγωνισμὸς *in vitro*». Παρόμοιαι παρατηρήσεις, κατὰ τὰς ὁποίας ἡ χουσομυκίνη καὶ ἡ γαιωμυκίνη παρημποδίζουν τὴν δρᾶσιν τῆς πενικιλλίνης εἰς πειραματικὸς λοιμώξεις ὀφειλομένης εἰς μικρο-οργανισμὸν προσομοιάζοντα πρὸς στρεπτόκοκκον ἢ κλεμπσιέλλαν, ἀνεφέρθησαν ὑπὸ τοῦ Speck καὶ τῶν συνεργατῶν του⁸.

Α Ν Α Κ Ε Φ Α Λ Α Ι Ω Σ Ι Σ

Οὐδεμία ὑπάρχει ἀμφιβολία ἐπὶ τῆς εὐεργετικῆς δρᾶσεως τῶν ἀντιβιοτικῶν καλῶς ἐπιλεγμένων καὶ χρησιμοποιοιμένων κατὰ τὴν θεραπείαν τῶν λοιμώξεων τῶν ζώων. Ἄν καὶ ὑπάρχουσιν ἐνδείξεις ὅτι συνδυασμοὶ ἀντιβιοτικῶν προκαλοῦν εὐνοϊκὰ ἀποτελέσματα εἰς τινὰς λοιμώξεις, ἐν τούτοις ἡ αὐθαίρετος χρησιμοποίησις μιγμάτων ἢ ἡ ταυτόχρονος χορήγησις πλεόνων τοῦ ἐνὸς ἀντιβιοτικῶν δὲν εἶναι ἐνδεδειγμένη, διότι εἶναι δυνατόν νὰ ὑπάρξῃ ἀνταγωνισμὸς.

Β Ι Β Λ Ι Ο Γ Ρ Α Φ Ι Α

- 1) Dorland W. A. N.: The American Illustrated Medical Dictionary, 21st Ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pa.
- 2) Jawetz, E., and Gunnison, J. B.: Studies on Antibiotic Synergism and Antagonism — A Scheme of Combined Antibiotic Action. Antibiotics and Chemotherapy, 5: 243 (May), 1952.
- 3) Verwey, W. F., Ciminera, Joseph L., and Wilmer, Dorothy L.: The Demonstration of the Synergistic Antibacterial Action of Tyrothricin and Bacitracin in the Human Mouth. Proceedings 51st Gen. Mtg. Soc. Am. Bact., Chicago, Ill., May, 1951.
- 4) Robbins, W. C., and Tompsett, R.: Therapeutic Use of Antibiotics: Comparative Activities, Synergism and Resistance. Jour. Clin. Invest., 28: 1043, 1949.
- 5) Cates, J. E., Christie, R. V., and Garrod, L. P.: Penicillin-Resistant Subacute Bacterial Endocarditis Treated by a Combination of Penicillin and Streptomycin. Brit. Med. Jour., 4708: 653, 1951.
- 6) Hunter, T. H.: Speculation on the Mechanism of Cure of Bacterial Endocarditis. Jour. Am. Med. Assn., 144: 524, 1950.
- 7) Lepper, M. H., and Dowling, H. F.: Treatment of Pneumococcal Meningitis with Penicillin Compared with Penicillin plus Aureomycin. Arch. Int. Med., 88: 589, 1951.
- 8) Speck, R. S., Jawetz, E., and Gunnison, J. B.: Studies of Antibiotic Synergism and Antagonism. Arch. Int. Med., 88: 168 (Aug.), 1951.

R É S U M É

Les antibiotiques: Synergie et antagonisme

Par

S. F. Scheid, V. M. O., et C. E. E. Bunn, D. V. M.

Les auteurs après avoir décrit l'action des antibiotiques d'importance clinique, ils s'occupent dans un chapitre spécial de l'étude

des phénomènes de synergie et d'antagonisme qui ont lieu entre les antibiotiques.

Admettant la classification de Ern. Jawetz et col. qui divisent les antibiotiques en deux groupes, ils mettent en relief le danger émanant de l'emploi arbitraire des mélanges d'antibiotiques où lorsqu'on procède à l'usage simultané des plusieurs antibiotiques à la fois, à cause du danger possible d'antagonisme entre eux.

ΟΙ ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΑΙ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΟΣ ΤΟΥ ΑΡΡΕΝΟΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΕΩΣ ΑΥΤΩΝ

Υ Π Ο

Κ. Β Λ Α Χ Ο Υ

Καθηγητοῦ

τοῦ Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Πρὸ ὀλίγων ἐτῶν, ὁσάκις παρατηρεῖτο χαμηλὸν ποσοστὸν γονιμότητος, ἡ θήλεια ἐθεωρεῖτο ὑπεύθυνος τούτου. Πρὶν ἢ ὁ Williams, ἐν ταῖς Ἑνωμέναις Πολιτείαις, τονίσει τὴν σημασίαν τῆς στειρότητος τοῦ ταύρου καὶ πρὸ τῶν κλασσικῶν ἐρευνῶν τοῦ Lagerlof εἰς τὴν Εὐρώπην, αἱ γνώσεις μας ἐπὶ τοῦ θέματος τούτου ἦσαν πολὺ περιορισμέναι. Τοῦτο συνέβαινε διότι οἱ κτηνοτρόφοι ἐξεποιοῦν συνήθως τοὺς ταύρους, τοὺς ὁποίους ὑποπτεύοντο ὡς ἀγόνους. Ὅταν ὁ ταῦρος ἤρνεϊτο νὰ ὀχεύσῃ τὰς ἀγέλαδας, λόγῳ ἐλλείψεως γενετησίου ὁρμῆς, δὲν ἦτο δύσκολον νὰ τὸν καταστήσῃ τις ὑπεύθυνον. Ἐξ ἄλλου, ἐὰν ἡ φυσιολογικὴ γενετήσιος ὁρμὴ συνωδεύετο εἰς ταῦρον τινὰ ἀπὸ μειωμένην γονιμότητα ἢ ἀπὸ παντελῆ ἔλλειψιν ταύτης, παρήρχετο πολὺς χρόνος ἕως ὅτου διαπιστωθεῖ ὅτι ὁ ταῦρος ἦτο ὑπεύθυνος διὰ τὰς διαταραχὰς τῆς ἀναπαραγωγῆς. Ἡ ἐξέτασις τότε περιορίζετο εἰς τὰ γεννητικὰ ὄργανα, εἰς τὸ ἱστορικὸν τῆς ἀναπαραγωγῆς τῆς ἀγέλης, ἐνίστε δὲ καὶ εἰς τὴν ἐξέτασιν τοῦ σπέρματος.

Βραδύτερον, ἡ ἐπέκτασις τῆς ἐφαρμογῆς τῆς τεχνικῆς σπερματεγχύσεως ἀνὰ τὸν κόσμον ἐπέσυρε τὴν προσοχὴν ἐπὶ τοῦ ἄρρενος. Νῦν, γνωρίζομεν ὅτι, τόσον τὸ ἄρρεν ὅσον καὶ τὸ θῆλυ δύνανται νὰ εἶναι ὑπεύθυνα διὰ τὸ παρατηρούμενον χαμηλὸν ποσοστὸν γονιμότητος. Ἡ κακὴ ποιότης τοῦ σπέρματος μᾶς ἐκσπερματώσεως ταύρου γαλακτοπαραγωγοῦ γενεᾶς, χρησιμοποιομένου διὰ τῆς φυσικῆς ὀχέας, δὲν παρουσιάζει μέγα ἐνδιαφέρον, καθ' ὅσον, μία μόνον θήλεια γονιμοποιεῖται ἐκάστοτε κατὰ τὸν τρόπον αὐτόν.