

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.

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ: ΣΥΝΕΡΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΜΟΣ *

Ἦ π ὀ

S. F. Scheidy, V.M.D., καὶ 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 εὐθρῶς εἰς τὴν θεραπείαν τῶν λοιμώξεων τῶν τε ζῴων καὶ ἀνθρώπων καὶ ἕκαστον τούτων ἔχει ἰδιαιτέρα χαρακτηριστικά, τὰ ὁποῖα 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' ἄλλον 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 ὁποῖαν αἱ οὐσαὶ αὐταὶ 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, πράγματι νὰ εἶναι ὀλιγώτερον ἀποτελεσματικοὶ παρὰ ἐὰν τὰ φάρμακα ταῦτα χρησιμοποιῶνται κεχωρισμένως. Εἰς πολλὰς περιπτώσεις, ὄρισμένα ἀντιβιοτικά, ἅτινα δὲν εἶναι κατάλληλα διὰ παρεντερικὴν θεραπείαν χρησιμοποιοῦνται διὰ τοπικὴν χρῆσιν ὥστε νὰ προληφθῇ δημιουργία εὐδαισθητοποιήσεως τοῦ ἀσθενοῦς εἴτε ἀνθεκτικότητος ἐκ μέρους τῶν μικροοργανισμῶν, ἔναντι 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.
- Ἐρυθρομυκίνη.

Τυροτριχίνη

- Προέλευσις Bacillus Brevis.
- Σταθερότης Σταθερὰ ὑπὸ πλείστας μορφάς.
- Διαλυτότης Διαλυτὴ εἰς οἰνόπνευμα, propylene glycol κλπ. Σχετικῶς ἀδιάλυτος εἰς τὸ ὕδωρ.
- Τοξικότης L.D.₅₀ I.V., 2 O.mg./Kg. (λευκὸς μῦς).
- Χορήγησις Τοπικῶς καὶ δι' ἐγγύσεων.

Ἡ τυροτριχίνη εἰς διαλύματα ἢ ἀλοιφάς, χρησιμοποιεῖται τοπικῶς εἰς τὴν θεραπείαν τῶν προκαλουμένων ὑπὸ θεικῶν 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 τῇ ἐντερικῇ σωλῆνι.

Πενικιλίνη

- Προέλευσις Penicillium notatum ἢ P. chrysogenum.
- Σταθερότης Σταθερὰ ἐν ξηρᾷ καταστάσει καὶ εἰς ἀνδρον περιβάλλον. Ἄσταθής ὅταν παραμένει εἰς ὕδατικὸν 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, ἄσβεστιου, προκαΐνης καὶ ἄλουμινίου ἄλατα, παρουσιάζουν κλινικὸν ἐνδιαφέρον. Κατὰ τὸ παρελθὸν ἔτος δύο ἕτερα βραδέως ἀπορροφώμενα ἄλατα, τὸ benzethacil (bicillin) καὶ 1-ephnamine penicillin G (compenamine) ἔχουσι παρασκευασθεῖ.

Τὰ φαρμακολογικὰ χαρακτηριστικὰ αὐτῶν τῶν ἀλάτων ἔχουν κλινικὸν ἐνδιαφέρον ἐφ' ὅσον ὁ ρυθμὸς ἀπορροφίσεως καὶ ἀπεκκρίσεως ἐπηρεάζεται ὑπ' αὐτῶν. Ἡ ταχεῖα ἀπορρόφησης συνεπεία ἐνδομυϊκῆς ἢ ἐνδοφλεβίου χορηγήσεως ἄλατος 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 ὄυθμὸς τῆς ἀπεκκρίσεως διὰ τοῦ νεφροῦ ἐλαττωθῇ διὰ τῆς χρήσεως μέσων τινῶν ὡς τὸ παρααμινοϊππουρικὸν δξυῖ, τὸ iodopyracet (diodrast), τὸ carinamide (staticin) ἢ τὸ probenecid (benemid). Ἄλατά τινα, ὡς ἡ προκαϊνοῦχος πενικιλίνη, τὸ benzethacil ἢ τὸ 1-ephnamine 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 προῖδη λόγῳ τῆς ἀποκομιθεύσεως 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' οἰαοῆποτε ὁδοῦ καὶ σχετικῶς, δὲν προκαλεῖ τοξικὰς ἀντιδράσεις.

Στρεπτομικίνη καὶ Διυδροστρεπτομικίνη

Προέλευσις	Streptomyces griseus.
Σταθερότης	Σταθερὰ ἐν ξηρῇ καταστάσει καὶ ὕδατικῇ 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 8ης συζυγίας, τόσον εἰς τὸν ἄνθρωπον ὅσον καὶ εἰς τὰ πειραματόζωα.
Χορήγησις	Παρεντερικῶς ἢ ἀπὸ τοῦ στόματος.

Ἡ στρεπτομυκίνη καὶ ἡ διυδροστρεπτομυκίνη χορηγοῦνται ὡς θειϊκὰ ἄλατα ἢ στρεπτομυκίνη χρησιμοποιεῖται ἐπίσης καὶ ὑπὸ σύνθετον μορφήν μετὰ γλωριούχου ἀσβεστίου. Τὰ ἀντιβιοτικά ταῦτα εἶναι δραστικά ἐναντίον πολλῶν ἀρνητικῶν καὶ τινῶν θετικῶν κατὰ Gram μικροοργανισμῶν. Εἶναι ἐνδιαφέρον νὰ τονισθῇ ὅτι μερικά 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 αὐταὶ 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 προσιταὶ μέχρι σήμερον. Ὑπερβολικαὶ ποσότητες τῶν ἀντιβιοτικῶν τούτων εἶναι ἱκαναὶ νὰ προκαλέσωσιν νευροτοξικὰ φαινόμενα ἐντοπιζόμενα κυρίως εἰς τὸ ἀκουστικὸν νεῦρον. Ἡ ἐπιπλοκὴ αὕτη εἶναι σπανιωτάτη εἰς τὰ ζῶα. Ἡ στρεπτομυκίνη χρησιμοποιεῖται τοπικῶς εἰδικῶς εἰς τὴν θεραπείαν τῶν μαστιτίδων 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 διατηρηθῆται 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 ἐγχυθεῖ ἐντὸς καὶ πέραξ μεμολυσμένων τραυμάτων καὶ εἰς ὄρισμένας περιπτώσεις ἐχρησιμοποιήθησαν διὰ γενικὰς λοιμώξεις.

Ν ε ο μ υ κ ί ν η

Προέλευσις Streptomyces fradiae.

Σταθερότης Σταθερὰ ἐπ' ἀόριστον ὑπὸ μορφήν ξηρᾶς κόνεως.

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 χρωστικῶν 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 Polymyxa.
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 ψευδομονικός βάκιλλος (*Pseudomonas aeruginosa*). Τοῦτο ἔχει ἰδιαίτερον ἐνδιαφέρον διὰ τοὺς κλινικοὺς ἐφ' ὅσον πλεῖστα ὅσα ἄλλα χημειοθεραπευτικὰ μέσα δὲν δρῶσιν κατὰ τοῦ ἀνωτέρου 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	<i>Streptomyces aureofaciens</i> .
Σταθερότης	Σταθερὰ ὑπὸ ξηρὰν μορφήν. Ἄσταθις 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	<i>Streptomyces rimosus</i> .
Σταθερότης	Σταθερὰ 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	<i>Streptomyces venezuelae</i> .
Σταθερότης	Σταθερὰ ὑπὸ ξηρὰν μορφήν, σχετικῶς σταθερὰ ἐντὸς ὕδατικοῦ 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 «εὐρὸν φάσμα» δράσεως. Δρῶσιν ἐναντίον τῶν τε θεικῶν καὶ ἀρνητικῶν κατὰ Gram μικροοργανισμῶν, τῶν ῥικκετσιῶν, τῶν μεγάλου μεγέθους μορίου διηθητῶν ἰῶν καὶ τινῶν πρωτοζῶων. Ἡ γλωραμφενικόλη (γλωρομυκητίνη) παρασκευάζεται καὶ συνθετικῶς καὶ διὰ ζυμώσεις. Συνήθως αἱ οὐσίαι αὗται χορηγοῦνται ἀπὸ τοῦ στόματος, (ἐξαιρουμένων τῶν ἐνηλίκων μηρुकαστικῶν) ἐνδοφλεβίως ἢ τοπικῶς. Κατὰ τὴν παρασκευὴν διαλύσεων δι' ἐνδοφλεβίους ἐγγύσεις εἶναι ἀνάγκη νὰ χρησιμοποιῆ τις τὸ κατάλληλον διαλυτικὸν καὶ νὰ προβαίνει εἰς αὐτὰς ἀμέσως μετὰ τὴν παρασκευὴν. Ἡ ἀπὸ τοῦ στόματος χορήγησις τῶν ἀνωτέρω ἀντιβιοτικῶν εἰς ἐνήλικα μηρुकαστικά δύναται νὰ προκαλέσῃ πεπτικὰς διαταραχάς. Παραδέχονται δὲ ὅτι τοῦτο ὀφείλεται εἰς τὴν ἐπερχομένην καταστροφὴν τῆς μικροβιακῆς χλωρίδος τῆς μεγάλης κοιλίας.

Τὸ εὐρὸν φάσμα δράσεως τῶν ἀνωτέρω ἀντιβιοτικῶν κατέστησε ταῦτα πολῦτιμα εἰς τὴν θεραπείαν διαφόρων νοσολογικῶν ὄντοτήτων ἐν τῇ κτηνιατρικῇ πράξει· ἐν τούτοις, ἡ ἀποτελεσματικότης τούτων ἐναντίον λοιμώξεων τινῶν 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 ὀπλοστάσιον τοῦ ἱατροῦ ἐξωπλίσθη σημαντικῶς 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 ἐφαίνετο εἴλογον νὰ παριδέχωνται ὅτι ἐὰν εἰς παράγων εἶναι ἀποτελεσματικὸς, δύο ἢ περισσότεροι, χρησιμοποιούμενοι ταῦτοχρόνως, θὰ εἶναι ἔτι ἀποτελεσματικώτεροι. Τοῦτο ὠδήγησεν εἰς τὸ νὰ ἀυξηθῇ ἡ ἀδιάκριτος χρῆσις μιγμάτων ἀντιβιοτικῶν. Ἡ παρατηρηθεῖσα ἐσχάτως αὕξησις τοῦ ἀριθμοῦ τῶν ἀνθεκτικῶν μικροοργανισμῶν ἐναντι ὀρισμένων ἀντιβιοτικῶν, ὡς ἐπίσης καὶ τοῦ ἀριθμοῦ τῶν ἀποτυχιῶν ἐκ τῆς χρήσεως, εἷς τινὰς ἀσθενεῖς, ἐνὸς ἢ περισσοτέρων χημειοθεραπευτικῶν παραγόντων, ὑποδεικνύει τὴν ἀνάγκην τῆς περαιτέρω μελέτης τῶν ἐφαρμοζομένων θεραπευτικῶν μεθόδων.

ΣΥΝΕΡΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΜΟΣ

Ἄσθθεις ὑπὸ τοῦ Dorland¹ ὀρισμὸς τῆς συνεργίας εἶναι: «ἡ συνδεδυασμένη δράσις ἢ συνεργασία δύο ἢ περισσοτέρων ὀργανισμῶν ἢ

φαρμάκων»· τοῦ δὲ ἀνταγωνισμοῦ: «ἡ ἀντίθεσις ἢ ἡ ἀντίδροσις μεταξὺ μυῶν, φαρμάκων ἢ ὀργανισμῶν»· καὶ τοῦ ἀνταγωνιστοῦ: «ἓνα φάρμακον τὸ ὁποῖον τείνει 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: «Ἐν ἑνὶ ἐνδράξει τῆς ἐργασίας ταύτης, κατέστη ἐμφανὲς ὅτι ζευγὴ ἀντιβιοτικῶν ἐπεδείκνυον σταθερὰν καὶ ὀριστικὴν συμπεριφορὰν. Δὲν διεπιστώθη ἡ ὑπαρξίς ζευγῶν ἀντιβιοτικῶν παρουσιαζόντων ὁμοιομόρφως συνέργειαν ἢ ἀνταγωνισμόν· π. χ. ἀντιβιοτικόν τι Α ἢ δύνατο 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 καθόρισεν τὸ ἀποτέλεσμα τῆς συνδεδυασμένης δράσεως τῶν ἀντιβιοτικῶν. Αἱ γενικεύσεις ὅθεν, ἦσαν ἀδύνατοι ὅχι μόνον διὰ τὴν συμπεριφορὰν τῶν ζευγῶν τῶν φαρμάκων ἀλλ' ἀκόμη καὶ διὰ τὴν συμπεριφορὰν τῶν ἔναντι ἐνὸς δοθέντος μικροβιακοῦ εἴδους, διότι ἕκαστος στέλεχος διέφερεν μεγάλως ὡς πρὸς τὴν εὐπάθειάν του ἔναντι διαφόρων ἀντιβιοτικῶν. Ὡς ἐκ τούτου δέον νὰ λάβῃ τις ὑπ' ὄψιν του τὴν συμπεριφορὰν ἐκάστου στελέχους μικροοργανισμοῦ».

Ἐπρωτάθη λοιπὸν ὑπ' αὐτῶν ὅπως τινὲς ἐκ τῶν χρησίμων ἀντιβιοτικῶν οὐσιῶν ταξινομηθῶσιν εἰς δύο ομάδας Ἰην περιλαμβάνουσαν τὴν πενικιλίνην, τὴν στρεπτομυκίνην, τὴν βασιτρασίνην καὶ τὴν νεομυκίνην καὶ ΙΙαν περιλαμβάνουσαν τὴν χρυσομυκίνην, τὴν γλωρομυκητίνην καὶ τὴν γαιωμυκίνην.

Οἱ ἐρευνῆται οὗτοι εὗρον ὅτι: «μέλη τῆς Ἰης ομάδος παρουσιάζουσι συχνάκις συνέργειαν μεταξὺ των, ἐνίοτε ἀδιαφορίαν, ἀλλ' οὐδέποτε—κατὰ τὰς ἐργασίας των—ἀνταγωνισμόν ἔναντι ἀλλήλων... Τὰ μέλη τῆς ΙΙας ομάδος δὲν παρουσιάζουσι 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 συνδεδυασμένη δρᾶσις τῶν φαρμάκων τῶν ἀνηκόντων εἰς τὰς Ἰην καὶ ΙΙαν ομάδας εἶναι λίαν πολύπλοκος καὶ ἐξαρτᾶται ἀπὸ τὴν σχετικὴν εὐαισθησίαν τοῦ μικροβιακοῦ στελέχους. Ἐὰν ὁ μικροοργανισμὸς εἶναι εὐαίσθητος πρὸς τὰ φάρμακα τῆς Ἰης ομάδος τότε οἱ παράγοντες τῆς ΙΙας ομάδος θὰ παρουσιάζωσιν συχνάκις ἀνταγωνισμόν καὶ θὰ ἐλαττώνωσι τὸ ἀποτέλεσμα τοῦ φαρμάκου τῆς Ἰης ομάδος. Ἡ δρᾶσις αὕτη φαίνεται νὰ εἶναι μονόπλευρος διότι τὰ φάρμακα τῆς Ἰης ομάδος δὲν παρεμποδίζουσι τὰ φάρμακα τῆς ΙΙας

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

Ἄτυχῶς, ἡ εὐαίσθησία πλείστων μικροοργανισμῶν παθογόνων διὰ τὰ ζῶα ἔναντι τῶν ἀντιβιοτικῶν, δὲν ἔχει καθορισθεῖ καὶ ὀλίγα εἶναι αἱ γνώσεις ἡμῶν αἰ ἀναφερόμεναι εἰς τὸ ἀποτέλεσμα συνδυασμοῦ τούτων κατὰ τῶν μικροοργανισμῶν τῶν εὐρισκομένων ἐντὸς τοῦ ζωϊκοῦ ὄργανισμοῦ. Τοιοῦτοτρόπως, φαίνεται εὐλόγον νὰ ἀναμένῃ τις συνέργειαν καὶ ὄχι ἀνταγωνισμόν ἐκ τοῦ συνδυασμοῦ τῶν ἀντιβιοτικῶν τῆς ἰνὴς ομάδος. Ἡ χηρῆσις συνδυασμοῦ ἢ ἡ ταυτοχρόνος χορήγησις ἀντιβιοτικῶν τῆς ομάδος II φαίνεται παράλογος, ἐκτὸς ἐὰν ἐπιβάλλεται ἐκ λόγων φαρμακολογικῶν. Ἐπίσης, δὲν εἶναι ὀρθὸν νὰ προσθήσῃ τις παράγοντας τῆς ομάδος II εἰς ἀντιβιοτικὸν τῆς ομάδος 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 ἠλάττωνε 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.

Καταφανῆς 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 χρυσομυκίνη καὶ ἡ γαιωμυκίνη παρημποδίζον τὴν δρᾶσιν τῆς πενικιλίνης 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 χρησιμοποιουμένων κατὰ τὴν θεραπείαν τῶν λοιμώξεων τῶν ζῴων. Ἐν καὶ ὑπάρχουσιν ἐνδείξεις ὅτι συνδυασμοὶ ἀντιβιοτικῶν προκαλοῦν εὐνοϊκὰ ἀποτελέσματα εἰς τινὰς λοιμώξεις, ἐν τούτοις ἡ αὐθαίρετος χρησιμοποίησις μιγμάτων ἢ ἡ ταυτόχρονος χορήγησις πλειόνων 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 Pneumococccic 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 lorsque 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, ἢ 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 ἐξέποιον συνήθως τοὺς ταύρους, τοὺς ὁποίους ὑποπέυοντο ὡς ἀγόνους. Ὅταν ὁ ταῦρος ἤρνεϊτο νὰ ὀχεύσῃ τὰς ἀγελάδας, 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 ἐλλειψιν 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 ὀχείας, δὲν παρουσιάζει μέγα ἐνδιαφέρον, καθ' ὅσον, μία μόνον θήλεια γονιμοποιεῖται ἐκάστοτε κατὰ τὸν τρόπον αὐτόν.