

ΕΚΤΑΚΤΟΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΤΗΣ 28^{ΗΣ} ΜΑΪΟΥ 1985

ΠΡΟΕΔΡΙΑ ΛΟΥΚΑ ΜΟΥΣΟΥΛΟΥ

— — —

ΕΟΡΤΑΣΜΟΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΕΩΣ 30 ΕΤΩΝ
ΑΠΟ ΤΟ ΘΑΝΑΤΟ ΤΟΥ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥ ΦΛΕΜΙΓΚ

ΕΙΣΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΕΔΡΟΥ Κ. ΛΟΥΚΑ ΜΟΥΣΟΥΛΟΥ

Κυρίες και Κύριοι,

Βρισκόμαστε σήμερα εδώ για να τιμήσουμε τη μνήμη ενός μεγάλου επιστήμονα και εξερευνητή, τοῦ Ἀλεξάνδρου Fleming, με τὴν ἐνκαιρία τῆς συμπληρώσεως 30 χρόνων ἀπὸ τὸ θάνατό του. Πρόκειται περὶ τοῦ ἐφευρέτου τῆς πενικιλλίνης, μιᾶς ἀνακαλύψεως πὸν εἶχε τεράστιες ἐπιπτώσεις στὰ προβλήματα τῆς υγείας. Μὲ τὴν ἀνακάλυψή του αὐτὴ δικαίως ὁ Fleming κατατάσσεται μεταξὺ τῶν μεγάλων εὐεργετῶν τῆς ἀνθρωπότητος.

Ὁ Ἀλέξανδρος Fleming εἶχε, ὅπως ὅλοι σας θὰ γνωρίζετε, στενοὺς δεσμοὺς μὲ τὴ χώρα μας. Ἡ ἑλληνίδα σύντροφος τῆς ζωῆς του καὶ συνεργάτιδα στὶς ἐρευνές του, ἡ λαίδη Ἀμαλία Fleming, εὐρίσκεται σήμερα ἀνάμεσά μας. Μὲ σεβασμὸ καὶ συγκίνηση τῆς ἀπευθύνουμε θερμὸ χαιρετισμό.

Ὁ Ἀκαδημαϊκὸς κ. Γ. Μερίκας θὰ εἶναι ὁ ὁμιλητὴς στὴ σημερινὴ τελετὴ μὲ θέμα:

«Τὰ ἀντιβιοτικὰ στὴ θεραπεία τῶν λοιμώξεων ἔπειτα ἀπὸ τὴν ἀνακάλυψη τοῦ Fleming».

Παρακαλῶ τὸν κ. Συνάδελφο νὰ λάβει τὸ λόγο.

ΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΕΠΕΙΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΤΟΥ FLEMING

ΟΜΙΛΙΑ ΤΟΥ ΑΚΑΔΗΜΑΤΙΚΟΥ Κ. ΓΕΩΡΓΙΟΥ ΜΕΡΙΚΑ

Ἡ ὁμιλία μου ἀφιερώνεται, κατ' ἐντολή τῆς Συγκλήτου τῆς Ἀκαδημίας, στὴ μνήμη τοῦ Al. Fleming, γιὰ τὴ συμπλήρωση τριάντα χρόνων ἀπὸ τὸ θάνατό του. Τοῦ πρωτοεργάτη τῆς μεγαλύτερης, στὴν Ἱστορία τῆς Ἰατρικῆς, θεραπευτικῆς ἀνακάλυψης. Τοῦ κορυφαίου, στὰ πλαίσια τῆς υἱείας, εὐεργέτη τῆς ἀνθρωπότητος.

Τὸ θέμα τῆς ἔχει τίτλο: «Τὰ ἀντιβιοτικά στὴ θεραπεία τῶν λοιμώξεων ἔπειτα ἀπὸ τὴν ἀνακάλυψη τοῦ Fleming». Καὶ ὁ στόχος τῆς ταυτίζεται μὲ τὴν ὑπεύθυνη ἐπιστημονικὴ πληροφόρηση τῶν γιαιτρῶν, τῶν καθ' ἕκαστα ἀτόμων καὶ τῆς πολιτείας, κυρίως τῶν γιαιτρῶν, γιὰ τὶς σύγχρονες βιολογικὲς ἀντιλήψεις σχετικὰ μὲ τὰ ἀντιβιοτικά καὶ τὴ σημερινή τους θέση στὴν καθ' ἡμέρα πράξη ὡς ἀντιμικροβιακοὺς παράγοντες γιὰ τὴν ἐπίτευξη τῆς κατὰ τὸ δυνατό πιὸ ὠφέλιμης χρησιμοποίησής τους.

Ἡ εὐρύτητα τοῦ θέματος καὶ ἡ σύνθεση τοῦ ἀκροατηρίου, πὺν τιμᾷ τὴ σημερινή ἐκδήλωση, μὲ ὁδήγησαν στὴν ἐξῆς ταξινόμηση τῆς ὕλης τῆς.

Στὸ πρῶτο μέρος, ξεκινώντας ἀπὸ τὴν ἄποψη ὅτι ἡ ἐκτίμηση μιᾶς ἐπιστημονικῆς ἀνακάλυψης προϋποθέτει γνώση τῶν σχετικῶν μ' αὐτὴ ἰδεῶν, πὺν ἴσχυαν πρὶν ἀπὸ τὴν πραγματοποίησή της, θὰ ὑπάρξει ἀρχικὰ σύντομη, εἰσαγωγικὴ ἀναφορά, γιὰ τοὺς ἀντιμικροβιακοὺς παράγοντες, κατὰ τὴν ἀμέσως πρὶν ἀπὸ τὸ Fleming χρονικὴ περίοδο. Καὶ τοῦτο γιὰ αὐτὴ ἡ φάση κατ' ἐξοχὴν συνδέεται μὲ τὸ θέμα μας. Καὶ στὴ συνέχεια θὰ παρασχεθοῦν ἐννοιολογικὲς πληροφορίες, βασικὲς, περὶ ἀντιβιοτικῶν, ἀπαραίτητες γιὰ τὴν κατανόηση τοῦ θέματος. Δὲν θὰ γίνῃ ὅμως διεξοδικότερη ἱστορικὴ ἀναδρομή, γιὰ αὐτὸ θὰ ἀποτελοῦσε πλεονασμός, ἔπειτα ἀπὸ τὴν πρόσφατη ἐμπεριστατωμένη ὁμιλία τοῦ κ. Λούρου (1) καὶ μία παλιότερη, τὸ 1979, δική μου (2), ἀπὸ τὸ ἴδιο βῆμα, γιὰ τὴν ἀνακάλυψη τῆς πενικελλίνης, μὲ τὴ συμπλήρωση πενήντα χρόνων ἀπὸ τὴ μεγάλη ὥρα.

Στὸ δεύτερο μέρος, ἔπειτα ἀπὸ συνοπτικότερη ἀναφορὰ στὰ ἀντιβιοτικά κατὰ τὴν ἐποχὴ πὺν ἡ πενικελλίνη παραδόθηκε σὰν φάρμακο στὴν κατανάλωση, θὰ ἐκτεθοῦν ἀναλυτικὰ οἱ σημειωθεῖσες φαρμακολογικὲς καὶ θεραπευτικὲς γι' αὐτὰ ἐξελίξεις ἀπὸ τὴν ἐποχὴ ἐκείνη μέχρι σήμερα, ὥστε νὰ φωτισθοῦν οἱ σύγχρονες, βιολογικὲς τους κυρίως, παράμετροι.

Καὶ στὸ τρίτο, ὀλίγο ἐπιγραμματικά, θὰ ὑποδειχθοῦν οἱ κανόνες, πὺν πρέπει

νά διέπουν τὴ χρήση τῶν ἀντιβιοτικῶν, γιὰ νὰ ὑπάρξῃ ἡ καλύτερη δυνατὴ ἐκμετάλλευσή τους. Καὶ θὰ ἀποτολμηθεῖ ἔκφραση ἀπόψεων γιὰ τὴν προβλεπόμενη θέση τους κατὰ τὸ μέλλον.

Εἶναι ἀνάγκη νὰ τονισθεῖ ὅτι ὅσα ἐκτεθοῦν γιὰ τὰ ἀντιβιοτικά θὰ ἀφοροῦν μόνο στὴν ἀντιμικροβιακὴ ἀποστολή τους ὡς ἀντιμικροβιακοὺς παράγοντες· καὶ ὅχι σ' ἄλλες ἐφαρμογές τους, ὅπως οἱ ἰώσεις, οἱ μυκητιάσεις, οἱ παρασιτικὲς νόσοι καὶ τὰ νεοπλάσματα. Καὶ ὅτι ἡ διαπραγματεύση θὰ γίνῃ ὑπὸ πρῖσμα κλινικοῦ γιαιτροῦ καὶ ὅχι εἰδικοῦ «μικροβιολόγου-ἀντιβιοτολόγου». Αὐτὸ ταιριάζει στὸ σκοπὸ τῆς ὁμιλίας καὶ τὶς δυνατότητες τοῦ ὁμιλητοῦ.

ΜΕΡΟΣ Ι

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΚΑΙ ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΠΕΡΙ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Ἡ ἀναγνώριση τῶν λοιμωδῶν νόσων, ὑπὸ τὸν τύπο τῶν ἐπιδημικῶν ἀποτέλεσε παλιὰ γνώση τῆς Ἱατρικῆς, ἀνεξάρτητα ἀπὸ τὸ σκοτάδι, ποὺ βασίλευε γιὰ τὴν αἰτιολογία τους μέχρι τὴν ἀνακάλυψη τῶν μικροβίων κατὰ τὸν 19ο αἰῶνα. Οἱ ἐπιδημίες τοῦ Ἱπποκράτη, ὁ λοιμὸς τῶν Ἀθηναίων καὶ οἱ πανδημίες τοῦ Μεσαίωνα δὲν ἀφήρουν καμία ἀμφιβολία γι' αὐτό.

Εὐλογία συνέπεια τῆς πενηχρῆς γνώσης ὑπῆρξε ἡ, μὲ πτωχὴ κατὰ κανόνα ἀποτελεσματικότητα, ἀναζήτησις καὶ ἐπινόησις διαφορῶν ἀντιλοιμωδῶν φαρμάκων μέχρι τὴν ἀντιμικροβιακὴ ἐποχὴ καὶ τὴ θεμελίωσιν τῆς Ἱατρικῆς πάνω στὴ Χημεία καὶ τὸ μικροσκόπιο. Τότε ἀνέτειλε ἡ χρυσὴ θεραπευτικὴ ἐποχὴ τῶν λοιμώξεων. Καὶ ὁ ὅρος «ἀντιλοιμώδη φάρμακα» ἀντικαταστάθηκε ἀπὸ τοὺς ὅρους «ἀντιμικροβιακά» καὶ «χημειοθεραπευτικά».

Ἡ ἐποχὴ αὕτῃ προσφυνῶς ὑποταξινομεῖται σὲ τρεῖς φάσεις. Πρῶτον, τὴ φάσιν τῶν φυσικῶν φυτικῶν προϊόντων. Δεύτερον, τὴ τῶν συνθετικῶν φαρμάκων. Καὶ τρίτον, τὴ τῶν ἀντιβιοτικῶν.

Κατὰ τὴν πρώτη, μοναδικὰ ἀποτελεσματικὰ φάρμακα ἦσαν, στὴν ἀρχὴ τοῦ δεκάτου ἐβδόμου μ.Χ. αἰῶνα, τὰ δύο παρασιτοκτόνα: τὸ ἐκχέλισμα τῆς κίνης, ἡ κινίνη, γιὰ τὴν ἐλονοσία καὶ τὸ ἐκχέλισμα τῆς ἱπεκακουάνας, ἡ ἐμετίνη, γιὰ τὴν ἀμοιβαδικὴν δυσεντερία. Ἀντιμικροβιακὸ φάρμακο δὲν ὑπῆρχε.

Ἡ δευτέρη ἐποχὴ, τῶν συνθετικῶν φαρμάκων, ἐγκαινιάσθηκε τὸ 1909 ἀπὸ τὸν Ehrlich μὲ τὴ λαμπρὴ ἀνακάλυψιν τῆς συλβαρσάνης γιὰ τὴ σύφιλη. Καὶ συμπληρώθηκε μὲ τὴ χημικὴ παρασκευὴ καὶ ἄλλων τινῶν ἀντιπαρασιτικῶν φαρμάκων, χωρὶς ὥστόσο νὰ καταστεῖ δυνατὴ ἡ ἐπινόησις ἐνὸς καθ' αὐτὸ ἀντιμικροβιακοῦ παρά-

γοντα. Ἀντιθέτως πρυτάνευε ἡ φανατικὴ δοξασία ὅτι δὲν εἶναι δυνατόν νὰ ὑπάρξει φάρμακο ἱκανὸν νὰ καταστρέφει τὰ μικρόβια χωρὶς νὰ βλάπτει καίρια τοὺς φυσιολογικοὺς ἰστούς τοῦ ὁργανισμοῦ. Ἡ περίοδος αὕτη, λαμπρὴ γιὰ τὴ Γερμανικὴ ἐπιστήμη, χαρακτηρίζεται ὡς ἡ περίοδος τῆς ἀντιπαρασυντικῆς χημειοθεραπείας.

Ἡ τρίτη ἐποχὴ, τῶν ἀντιβιοτικῶν, ξημέρωσε μὲ τὴν ἀνακάλυψη τῶν σουλφοναμιδῶν ἀπὸ τὸν Donmag τὸ 1935. Καὶ ἀνέτειλε μὲ τὴν ἀνακάλυψη τῆς πενικελλίνης ἀπὸ τὸν Fleming, τὸν Florey καὶ τὸν Chain τὸ 1940.

Ὁ Donmag ἔδειξε, ὅτι ἡ ἐρυθρὰ χρωστικὴ Prontosil, μιὰ πρόδρομη οὐσία τῶν σουλφοναμιδῶν, ἐξουδετέρωνε, τόσο σὲ ποντικοὺς ὅσο καὶ στὸν ἄνθρωπο, τὶς στρεπτοκοκκικὲς λοιμώξεις· ἄρα ἦταν ἓνας ἀντιμικροβιακὸς παράγοντας (3). Καὶ θεμελίωσε τὴν ἀντιμικροβιακὴ χημειοθεραπεία μὲ φάρμακο, τὸ ὁποῖο δειχνόταν δραστικὸ ἔπειτα ἀπὸ συστηματικὴ του, διὰ τῆς κυκλοφορίας, δρᾶση. Βραδύτερα διαπιστώθηκε ὅμοια δραστικότητα νεωτέρων σουλφοναμιδῶν καὶ σὲ ἄλλα μικρόβια, ὅχι ὅμως σ' ὅσο βαθμὸ ἡ πενικελλίνη καὶ τὰ ἀντιβιοτικὰ ποὺ ἀνακαλύφθηκαν ἀμέσως μετὰ. Γι' αὐτὸ τὸ λόγο γρήγορα παραχώρησαν οἱ σουλφοναμίδες τὴ θέση τους σ' αὐτά· καὶ ἡ θεραπευτικὴ τους χρησιμοποίησις περιορίσθηκε σὲ λίγες λοιμώξεις (οὐρολοιμώξεις, μηνιγγοκοκκικὴ μηνιγγίτις, λέπρα, βρουκέλωση).

Ἡ ἀπαράμιλλη συμβολὴ τῶν ἐφευρετῶν τῆς πενικελλίνης ἔγκειται στὶς πολλὰς προτερηματικὰς τῆς ιδιότητες, ὡς ἀντιμικροβιακοῦ φαρμάκου. Καὶ στὸ γεγονός ὅτι μὲ τὶς κατὰ συνέχεια ἀνακαλυφθεῖσες οὐσίαι τῆς ἴδιας κατηγορίας — τὰ νεώτερα ἀντιβιοτικὰ — ὠδήγησε σὲ θαυμάσια θεραπευτικὰ ἀποτελέσματα γιὰ σωρεῖα λοιμώξεων. Οἱ οὐσίαι αὐτῆς τῆς ομάδας ἀπεκλήθησαν ἀπὸ τὸν Waksman τὸ 1942 «ἀντιβιοτικὰ», μὲ βάση ὅτι παράγονται ἀπὸ μικροοργανισμοὺς καὶ ἀνταγωνίζονται σὲ μέγιστες ἀραιώσεις τὴν αὔξησιν καὶ τὴ ζωὴ ἄλλων μικροοργανισμῶν κατὰ τὴν ἔννοια ποὺ εἶχε ὑποστηρίξει ὁ Vuillemin τὸ 1889 μὲ τὸν ὄρο «ἀντιβίωση», ἐννοώντας ἀνταγωνισμό ζωικῶν ὄντων (4), καὶ κατὰ τὰ δεδομένα τοῦ Dubos τὸ 1939, γιὰ τὴν ἀντιμικροβιακὴν δραστικότητα τῆς τυροτριχίνης, οὐσίας παραγομένης ἀπὸ τὸν *bacillus brevis*, ζωικὸ τουτέστι ὁργανισμό (5).

Οἱ ἐφευρέτες ὅμως τῆς πενικελλίνης, πέρα ἀπὸ τὸ χωρὶς προηγούμενο θάναστο θεραπευτικὸν τοὺς ἐπίτευγμα, ὑπῆρξαν θεμελιωτὲς τῆς βιολογίας τῶν ἀντιβιοτικῶν, χάρις στὸ μακροχρόνιον ἐρευνητικὸν τοὺς ἔργο. Καὶ αὐτὸ ἀποδεικνύεται ἀπὸ τὸ *status quo* γιὰ τὰ ἀντιβιοτικὰ κατὰ τὴν ὥρα, ποὺ παραδόθηκε ἡ πενικελλίνη στὴν θεραπευτικὴ κατανάλωσιν, ὅπως ἀμέσως θὰ ἐκθέσωμε.

ΜΕΡΟΣ II

Iα. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΠΕΡΙ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΦΑΣΗ
ΤΗΣ ΑΝΑΚΑΛΥΨΗΣ ΤΗΣ ΠΕΝΙΚΕΛΛΙΝΗΣ

Τὸ 1941, ἐκτὸς τῶν σουλφοναμιδῶν, ποὺ μὲ τὰ σήμερα περὶ χημειοθεραπευτικῶν ἰσχύοντα περιλαμβάνονται στ' ἀντιβιοτικά, ὡς ἀναγνωρισμένο ἀντιβιοτικὸ ἦταν γνωστὸ ἓνα, ἡ πενικελλίνη. Ἐπρόκειτο γιὰ ἀσταθὲς ἐκχέλισμα καλλιεργειῶν τοῦ μύκητος *Penicillium notatum*, μὴ καθαρὸ καὶ μὲ ἄγνωστο χημικὸ τύπο.

Εἶχε διαπιστωθεῖ ἡ δραστικότητά της σὲ ἓνα περιορισμένο ἀριθμὸ μικροοργανισμῶν. Καὶ εἶχε ἀρχίσει ἡ διερεύνηση τῆς συστηματικῆς της δράσης σὲ ἀρκετὰ βακτηρίδια ἐπὶ πειραματοζώων.

Ἡ μέτρηση τῆς δραστικότητάς της γινόταν σὲ βιολογικὲς μονάδες· καὶ εἶχε ἀποδειχθεῖ ὅτι ἐπρόκειτο γιὰ βακτηριοκτόνο καὶ ὄχι ἀπλῶς γιὰ βακτηριοστατικὸ φάρμακο.

Ἦταν στὰ σπάργανα καὶ μόνο ἐπὶ πειραματοζώων ἡ γνώση γιὰ τὸ πῶς κυκλοφοροῦσε στὸ αἷμα, ποία ἡ κατανομή της στοὺς καθ' ἕκαστα ἱστοὺς καὶ ὄργανα τοῦ οργανισμοῦ, ποία ἡ ταξικότητά της καὶ ποῖος ὁ τρόπος ἀποικοδόμησής της καὶ ἀπέκκρισής της ἀπὸ τὸν ὀργανισμό. Δὲν εἶχε ἐπιτευχθεῖ συνθετικὴ της παραγωγή. Ὡστόσο σὲ πολὺ βραχὺ χρονικὸ διάστημα κατέστη δυνατὴ ἡ ἀπομόνωσή της ὑπὸ καθαρὴ μορφή καὶ ἡ μέτρησή της σὲ μονάδες βάρους, καθορίστηκε ὁ χημικὸς της τύπος, πραγματοποιήθηκε ἡ μαζικὴ της ἐφαρμογὴ σὲ διάφορα λοιμώδη νοσήματα καὶ ἔπνευσε ἄνεμος ὑπεραισιοδοξίας γιὰ τὴν ἀντιμικροβιακὴ θεραπεία κατὰ τὸ μέλλον.

Ἄς ἔλθομε στὶς ἔκτοτε ἐξελίξεις.

Iβ. ΕΠΙ ΜΕΡΟΥΣ ΕΠΙΤΕΥΞΕΙΣ ΓΥΡΩ ΣΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

Μιὰ ἀτέλειωτη σειρὰ ἐπιτεύξεων σημειώθηκε ἀπὸ τὸ 1945 μέχρι σήμερα. Ἀπ' αὐτὲς θὰ περιορισθοῦμε στὶς σπουδαιότερες.

Ἀνακάλυψη νέων ἀντιβιοτικῶν — Μέγεθος προβλήματός τους

Βραχὺ χρονικὸ διάστημα ἔπειτα ἀπὸ τὴν ἀνακάλυψη τοῦ Fleming βεβαιώθηκε ὅτι ἀντιβιοτικὰ παράγονται εὐρύτατα στὴ φύση.

Πρώτη καὶ μεγάλη πηγὴ τους ὑπῆρξε τὸ χῶμα μὲ τὴν ἄφθονη καὶ ποικίλη χλωρίδα του. Ἀπὸ καλλιέργειές του, ἀλλὰ καὶ ἀπὸ ἄλλες περίεργες πηγές, παρασκευάσθηκαν μέχρι τὸ 1963 πάνω ἀπὸ εἴκοσι, κατὰ πλειοψηφίαν τὰ κυριότερα, ἀντι-

βιοτικά. Πρώτο χρονολογικά μεταξὺ αὐτῶν ἦταν ἡ στρεπτομυκίνη, μὲ τὴν ἐκπληκτικὴ τῆς δράσῃ στὰ βακτηρίδια τῆς φυματώσεως (6).

Στὴ συνέχεια ἐπετεύχθη μὲ γοργὸ ρυθμὸ τόσο ἡ μαζικὴ ἡμισυνθετικὴ παραγωγὴ χιλιάδων ἀντιβιοτικῶν μὲ τροποποίηση τῆς δομῆς τῶν παλαιότερων — χαρακτηριστικά: οἱ νεώτερες πενικελλίνες καὶ κεφαλοσπορίνες: ὅσο καὶ ἡ ἀπ' ἀρχῆς σύνθεση νεωτέρων μὲ βάση ἀφ' ἐνὸς τὰ ὅλα καὶ πληθυνόμενα δεδομένα γιὰ τὸ μεταβολισμό τῶν μικροοργανισμῶν καὶ τὶς ὁδοὺς διὰ τῶν ὁποίων καθίστανται ἀνθεκτικοὶ στὰ ἀντιβιοτικά καὶ ἀφ' ἑτέρου τὴ γνώση γιὰ τὸ μηχανισμό τῆς δράσῃ τους. Ὡστόσο ἀπὸ τὴν πληθώρα αὐτῇ στὴν πράξῃ παραδόθηκαν πολὺ λίγα, γύρω στὰ ἑβδομήντα στίς Ἡνωμένες Πολιτεῖς, ποὺ ἀπαρτίζουν τὴ σύγχρονη ἀντιβιοτικὴ φαρμακία, θὰ ἔλεγα, σὲ παγκόσμια κλίμακα (7). Καὶ αὐτὸ γιατί γιὰ νὰ χρησιμοποιηθεῖ θεραπευτικῶς ἓνα ἀντιβιοτικὸ πρέπει πέρα ἀπὸ τὴν ἀποτελεσματικὴ ἀντιμικροβιακὴ του δραστηριότητα νὰ τὸ χαρακτηρίζουν καὶ πολλὰς ἄλλες ιδιότητες, ὅπως ἡ ἀτοξικότητα, ἡ πρόπωση βιοδιαθεσιμότητά του στὸν ὄργανισμό, ἡ μικρὴ ἀλλεργιογονικότητα, ἡ δυνατότητα ἀνεπὶς λήψῃς του ἐντερικῶς ἢ παρεντερικῶς κ.λπ. Οἱ ιδιότητες αὐτές, ὅλες μαζί, εἶναι στόχοι δισεπίτευκτοι ποὺ ἡ φαρμακευτικὴ βιομηχανία τοὺς ἐπιτυγχάνει μὲ τὴν ἐνδελεχὴ γνώση τοῦ μεταβολισμοῦ τῶν μικροβίων, τῆς φαρμακολογίας τῶν ἀντιβιοτικῶν καὶ τῶν δεδομένων τῆς κλινικῆς ἐμπειρίας.

Πέραν ἀπὸ τὸν ἀριθμὸ τῶν ἀντιβιοτικῶν, τὸ σύγχρονο μέγεθος τοῦ προβλήματος τοὺς μαρτυρεῖται ἀπὸ τὸ ὕψος τῆς κατανάλωσής τους καὶ τοῦ κόστους τους. Στίς Ἡν. Πολιτεῖς καταναλώνονται ἀρκετὰ ἑκατομμύρια κιλῶν ἐτησίως, ποὺ ἀξίζουν ὄχι λίγα ἑκατομμύρια δολλαρίων. Τὸ ὑψηλὸ κόστος ὀφείλεται στὴ δύσκολη κατασκευὴ τῶν προσφερομένων γιὰ θεραπευτικὴ ἐφαρμογὴ μορφῶν τους, ποὺ προϋποθέτει: παρασκευὴ καθαρῆς καλλιέργειας τοῦ μικροοργανισμοῦ, μὲ ἐνοφθαλμισμὸ στὸ ὕλικο τῆς ζυμώσεως· ζύμωση *lege artis* γιὰ τὴν παραγωγὴ τοῦ ἀντιβιοτικοῦ· ἀπομόνωση τοῦ ἀντιβιοτικοῦ ἀπὸ τὸ ὕλικο τῆς καλλιέργειας· κάθαρσή του· δοκιμὴ τῆς ἰσχύος του καὶ διερεύνηση τῶν φαρμακολογικῶν του δραστηριοτήτων, ἀρχικὰ σὲ πειραματόζωα καὶ ἔπειτα σὲ ἀνθρώπους· καὶ τὰ λοιπά, μέχρι νὰ ἐπιβληθεῖ στὴν ἀγορὰ μὲ ὄχι ἀπίθανο ἐνδεχόμενο νὰ παραμερισθεῖ γρήγορα ἀπὸ ἓνα νεώτερο, πρὶν προτερηματικόν. Ἔχουν, βλέπετε, καὶ οἱ φαρμακευτικὲς βιομηχανίες τὰ ἐπιχειρήματα τοὺς γιὰ τὶς ψηλὰς τιμὰς τῶν προϊόντων τους.

Ἄς ὑπομνησθεῖ γιὰ σφαιρικότερη κατατόπιση, ὅτι κατὰ τὴν παρελθούσα πεντηκονταετία, ἐφευρέθησαν ἐκτὸς ἀπὸ τὰ ἀντιμικροβιακὰ ἀντιβιοτικά καὶ πολλοὶ ἄλλοι χημειοθεραπευτικοὶ παράγοντες, πολύτιμοι θεραπευτικῶς, ἀντιπαρασιτικοὶ ἀντιμυκητιασικοὶ καὶ ἀντινεοπλασματικοί, κ.τ.λ., ποὺ κατέστησαν εὐρύτατο τὸ φάσμα τῆς χημειοθεραπείας.

Ταξινομήση τῶν ἀντιβιοτικῶν

Ἡ ἐπὶ χημικῆς βάσεως ταξινόμηση, εὐπρόσδεκτη κατ' ἀρχὴν στὴ Βιολογία, εἶναι δυνατὴ προκειμένου περὶ τῶν ἀντιβιοτικῶν, παρὰ τὴ μεγάλη χημικὴ τους ποικιλία. Ὑπάρχουν ομάδες τους μὲ χημικὰ χαρακτηριστικὰ κοινά, πὺν δικαιολογοῦν τὸ διαχωρισμὸν τους.

Στὴν ταξινόμηση πὺν ἀκολουθεῖ (Πίν. 1) ἰσχύει τὸ χημικὸ κριτήριον (8), συγχρόνως ὅμως ὑπάρχει συμπληρωματικὴ ἀναφορά, σὲ κάθε ομάδα, γιὰ τὶς σημαντικὰς φαρμακολογικὰς καὶ θεραπευτικὰς ιδιότητές τους, οἱ ὁποῖες μποροῦν ν' ἀποτελέσουν βάση ἄλλων ταξινομήσεων.

Πίνακας 1

ΧΗΜΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

β-λακτάμης ἀντιβιοτικὰ
 Ἀμινογλυκοσίδες
 Τετρακυκλίνες
 Μακρολίδες
 Λινκομυσίνες
 Πολυπεπτίδες
 Ἀταξινόμητα ἀντιβιοτικὰ

Ἡ ὁμάδα τῆς β-λακτάμης χαρακτηρίζεται χημικῶς ἀπὸ τὸν πασίγνωστο δακτύλιον τῆς β-λακτάμης (τετραμερὲς κυκλικὸ ἀμίδιον). Καὶ ὑποταξινομεῖται σὲ ὁμάδα πενικελλίνης καὶ ὁμάδα κεφαλοσπορινῶν.

Στὴν πρώτη ἀπ' αὐτές, τὴν πενικελλίνη, περιλαμβάνονται περὶ τὰ 15 ἐν χρήσει ἀντιβιοτικὰ, φυσικὰ (ἀπὸ τὸ *Penicillium notatum* καὶ *Pen. chrysogenum*), ἡμισυνθετικὰ καὶ συνθετικὰ, βακτηριοκτόνα, ἀτοξικά, πολὺ ἀποτελεσματικὰ γιὰ τὶς λοιμώξεις ἀπὸ βακτηρίδια θετικὰ κατὰ Gram. Κλασσικὸς ἐκπρόσωπός τους εἶναι ἡ χαρακτηριστικὴ, παραδοσιακὴ, πενικελλίνη G τοῦ Fleming 'benzyl penicilline'.

Ὁ δακτύλιος τῆς β-λακτάμης εἶναι ἡ δρῶσα βακτηριοκτόνος χημικὴ ὁμάδα τους, πὺν ὅταν ἀδραναιοποιεῖται ἀπὸ εἰδικὸ ἐνζύμον τοῦ μικροοργανισμοῦ, τὴν β-λακταμάση, τὸ ἀντιβιοτικὸ παύει νὰ ἐπιδρῶ θεραπευτικῶς.

Ἡ ὁμάδα τῶν κεφαλοσπορινῶν ἔχει σὰν χημικὰ χαρακτηριστικὰ ἓνα ἀκυλικὸ παράγωγον τῆς 6ΑΡΑ καὶ τὸ D-α-αμινοαδιπικὸ ὀξύ. Περιλαμβάνει περὶ τὰ δέκα σὲ καθ' ἡμέραν χρήσιν ἀντιβιοτικὰ, φυσικὰ (ἀπὸ τὸ fungus

cephalosporium) και ήμισυνθετικά, βακτηριοκτόνα, άτοξικά κατά βάση, ευρύτερου φάσματος και με μεγαλύτερη από την πενικελλίνη αντοχή στην ενζυματική αδρονοποίηση. Και είναι ή υπό έντονότερη έρευνα και εξέλιξη ομάδα αντιβιοτικών έτσι ώστε ή μία γενεά κεφαλοσπορινών να διαδέχεται την άλλη (8), (9), (9α), με στόχους τὸ ευρύτερο φάσμα, τὴν εύκολη λήψη και τὴ μειωμένη τοξικότητα.

Ἡ ομάδα τῶν ἀμινογλυκοσιδῶν διακρίνεται χημικῶς διὰ τῶν γλυκοσιδικῶς συνδεμένων ἀμινοξέων της. Κύριες πηγές της εἶναι διάφοροι ἀκτινομύκητες, ιδιαιτέρως τοῦ γένους τῶν στρεπτομυκήτων. Περιλαμβάνει ἕξι φυσικά σὲ θεραπευτικὴ χρήση προϊόντα (στρεπτομυκίνη, καναμυκίνη, νεομυκίνη, παρομομυκίνη, γενταμυκίνη και τομπραμυκίνη) και ἓνα ήμισυνθετικό, τὴν ἀμικασίνη, με εὐρὸν φάσμα δραστηριότητας, κυρίως στοὺς ἀρνητικούς στὴ Gram βακίλλους, ἀλλὰ και με ὑπολογίσιμη ὡτο- και νεφροτοξικότητα. Λόγω τῆς τελευταίας ιδιότητος ή χορήγησή τους ἐπιφυλάσσεται σὲ βαριές και ἀνθεκτικὲς σ' ἄλλους παράγοντες λοιμώξεις. Σύγχρονη ἐρευνητικὴ ἐπιδίωξη εἶναι ή ἀνακάλυψη μορφῶν τους με μεγαλύτερο πηλίκο ἰσχύος - τοξικότητας.

Ἡ ομάδα τῶν τετρακυκλινῶν ὡς εἰδικὸ χημικὸ χαρακτῆρα ἔχει τὸ ὀκτοῦδροναφθανένιο. Και περιλαμβάνει ὀκτὼ αντιβιοτικὰ τῆς καθ' ἡμέρα πράξεως (τετρακυκλίνη, ὀξυτετρακυκλίνη, χλωροτετρακυκλίνη, δεμοκλοσυνκλίνη μεθασυνκλίνη, δεοξυσυνκλίνη, μοσοσυνκλίνη και ρολιτετρασυνκλίνη), φυσικά, ἀπὸ στρεπτομύκητες και ήμισυνθετικά, εὐρέος φάσματος, βακτηριοστατικά και γιὰ τὸ λόγο αὐτὸ μὴ προσφερόμενα γιὰ πολὺ βαριὲς λοιμώξεις.

Ἡ ομάδα τῶν μακρολιδῶν, με εἰδικούς χημικούς χαρακτῆρες τὸν μεγάλο λακτονικὸ δακτύλιο, τὴν κετονικὴ ομάδα και τὸ γλυκοξιδιακὰ ἐνωμένο σάκχαρο περιλαμβάνει δύο αντιβιοτικὰ τῆς θεραπευτικῆς, τὴν ἐρυθρομυσίνη και τὴν ὀλεαντομυσίνη, με φάσμα συγγενὲς πρὸς αὐτὸ πενικελλίνης και φυσικὴ πηγὴ της στὸν *Streptomyke erythreus*.

Ἡ ομάδα τῶν λινκομυσινῶν, με ἰδιάζουσα θειοπεριεκτικότητα και πηγὴ φυσικὴ τὸν *Streptomykes lincolnensis*, ἔχει συγγενεῖς πρὸς τὶς μικρολίδες ἀντιβακτηριδιακὲς δραστηριότητες.

Ἡ ομάδα τῶν πολυπεπτιδίων με τὴν ὁμόνυμη πολυπεπτιδικὴ δομὴ τῶν αντιβιοτικῶν της περιλαμβάνει τὴ γραμισιδίνη, πολυμυξίνη και κολιστίνη

καὶ ἔχει ὡς φυσικὴ πηγὴ τὸν *genus bacillus*. Μειονέκτημα τῶν προϊόντων τῆς εἶναι ἡ νεφροτοξικότητα.

Μηχανισμὸς δράσεως τῶν ἀντιβιοτικῶν

Θεμελιώδη σημασία ἔχουν καὶ κατ' ἐξοχὴν ἐντυπωσιακὲς ὑπῆρξαν οἱ πρόοδοι τῆς πρόσφατης πεντηκονταετίας σχετικὰ μὲ τοὺς μηχανισμοὺς δράσεων τῶν ἀντιβιοτικῶν· σχετίζονται δὲ σὰν κλειδί πρὸς κλειδαριὰ μὲ τὶς πρόσφατες κατακτήσεις τῆς βιολογίας ὡς πρὸς τὸν κυτταρικὸ μεταβολισμό, ἐπομένως καὶ τὸ μεταβολισμό τῶν μικροοργανισμῶν.

Ἐνας μικροοργανισμὸς γιὰ νὰ ἀναπτυχθεῖ καὶ πολλαπλασιασθεῖ πρέπει νὰ ἐπιτελεῖ μία σειρὰ διαδοχικῶν μεταβολικῶν ἐπεξεργασιῶν αὐξησης καὶ πολλαπλασιασμοῦ. Καὶ ἓνα ἀντιβιοτικὸ γιὰ νὰ δράσει ἀντιμικροβιακὰ πρέπει νὰ ἐξουδετερώνει μία ἢ περισσότερες ἀπὸ αὐτὲς τὶς μεταβολικὲς ἐπεξεργασίες τοῦ μικροοργανισμοῦ, πὺν λαμβάνουν μὲν χώρα σ' αὐτόν, ὅχι ὅμως καὶ στὰ ἄλλα κύτταρα τῶν διαφόρων ὀργάνων τοῦ φορέως τοῦ μικροοργανισμοῦ. Διότι, ἂν δὲν συνέτρεχε αὐτὴ ἡ προϋπόθεση, τὸ ἀντιβιοτικὸ δὲν θὰ ἦταν ἀξιοποιήσιμο λόγῳ τοξικότητος.

Σύμφωνα μὲ τὶς κλασσικὲς μεθόδους, πὺν σήμερα εἶναι παραδεκτές, ἡ ἀντιμικροβιακὴ δράση τῶν ἀντιβιοτικῶν ἀσκεῖται μὲ ποικίλους τρόπους (Πίν. 2).

Πίνακας 2

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ

Θέση δράσεως	Διακοπτόμενη Ἐπεξεργασία
Κυτταρικὸ τοίχωμα	Σύνθεση βλενοπεπτιδίων
Κυτταρικὴ μεμβράνη	Σύνθεση πεπτιδίων
Ριβοσώμια	Λειτουργία μεμβράνης
Πυρηνικὰ ὀξέα	Ἀκεραιότητα μεμβράνης
DNA καὶ RNA	Σύνθεση πρωτεϊνῶν
κ.τ.λ.	DNA, RNA σύνθεση κ.τ.λ.

Εἶναι σαφὲς ὅτι ἐπὶ διαφόρων ἀντιβιοτικῶν ποικίλλουν τόσο οἱ θέσεις δράσεώς τους (κυτταρικὸ τοίχωμα, κυτταρικὴ μεμβράνη, ριβοσώμια, πυρηνικὰ ὀξέα DNA, RNA), ὅσο καὶ οἱ μεταβολικὲς ἐπεξεργασίες, (σύνθεση βλενοπεπτιδίων, πεπτιδίων, πρωτεϊνῶν, DNA, RNA), τὶς ὁποῖες ἐπηρεάζουν. Καὶ ὅτι ἄλλοτε πρόκειται γιὰ βακτηριοκτόνο καὶ ἄλλοτε γιὰ βακτηριοστατικὴ δραστηριότητα. Ὅπως εἶναι γνωστὸ ἡ

πρώτη θανατώνει τὸ μικρόβιο, ἐνῶ ἡ δεύτερη ἀναστέλλει τὴ λειτουργία καὶ τὸν πολλαπλασιασμό του.

Οἱ ἔρευνες γὰρ τὴ δράση τῶν ἀντιβιοτικῶν φώτισαν πολλές παραμέτρους τοῦ μεταβολισμοῦ τῶν μικροβίων.

*Εὐαίσθησία τῶν μικροοργανισμῶν καὶ φάσμα δραστη-
κότητας τῶν ἀντιβιοτικῶν*

Οἱ δύο αὐτὲς παράμετροι, εὐαίσθησία καὶ φάσμα, — ἡ τρίτη εἶναι ἡ ἄμυνα τοῦ ὄργανισμοῦ — ἐπεσημάνθησαν μὲ σαφήνεια ἤδη ἀπὸ τὴν ἐποχὴ τοῦ Fleming καὶ μελετήθηκαν ἔκτοτε συστηματικὰ μὲ μεθόδους ὅλο πληθυνόμενες καὶ βελτιούμενες (διαλύσεως, διαχύσεως, βακτηριοκτόνου ἢ βακτηριοστατικῆς δράσεως κ.λπ.). Ὁ καθορισμὸς τους ταυτίζεται μὲ τὴν κρηπίδα τῆς ἀντιβιοτικῆς ἀγωγῆς (10), (11).

Ἡ εὐαίσθησία πρὸς τὰ ἀντιβιοτικά ἀφορᾷ στὰ μικρόβια. Καὶ διαφέρει στὰ καθ' ἕκαστα εἶδη μικροβίων, ἀκόμα ὅμως, σὲ ἓνα ποσοστό, καὶ μεταξὺ τῶν μικροβίων τοῦ αὐτοῦ εἶδους ἢ καὶ στὸ ἴδιο τὸ μικρόβιο σὲ διάφορους χρόνους. Κατὰ τὴν ἐκτίμησίν της μετρίεται καὶ ἡ στάθμη συγκέντρωσης τοῦ ἀντιβιοτικοῦ στὸ ὑπὸ ἐξέταση ὑλικό, ὑπὸ τὴν ὁποία ἐπιτυγχάνεται τὸ ἀντιμικροβιακὸ ἀποτέλεσμα (*Minimum inhibitory concentration*) (12). Πρέπει ὅμως νὰ τονισθεῖ ὅτι ἡ *in vitro* εὐαίσθησία δὲν ἀντιγράφει τὴν *in vivo*, ἢ ὁποία καθορίζεται πέρα ἀπὸ τὸν μικροοργανισμό καὶ τὸ φάρμακο καὶ ἀπὸ τὴν ἀμυντικὴ ἰκανότητα τοῦ ὄργανισμοῦ, πὺν δὲν πρέπει ποτὲ νὰ παραβλέπει ὁ κλινικὸς γιατρός.

Τὸ φάσμα εἶναι ιδιότητα τοῦ ἀντιβιοτικοῦ, πὺν ἐμφαίνει σὲ ποῖα εἶδη μικροοργανισμῶν ἀσκεῖται ἡ δραστηκότητά του. Κατὰ τοὺς ἀριθμούς τους δὲν γίνεταί λόγος γιὰ στενὸ ἢ εὐρὸν φάσμα. Ἐννοεῖται ὅτι ἡ δραστηκότητα ἑνὸς ἀντιβιοτικοῦ πάνω στοὺς διάφορους μικροοργανισμούς, πὺν ἐμπίπτουν στὸ φάσμα του, εἶναι διαφορόβαθμη.

Σὲ εἰδικoὺς πίνακες ἐκτίθενται τὰ σύγχρονα κλασσικὰ δεδομένα γιὰ τὴν εὐαίσθησία καὶ τὸ φάσμα, τὰ ὁποῖα μπορεῖ νὰ συμβουλευέται καθένας στὴ θεραπευτικὴ του πράξη (10), (13).

Ἀντιβιοτικοκινητικὴ

Ὅπως γιὰ καθένα φάρμακο, ἔτσι καὶ γιὰ τὰ ἀντιβιοτικά, κατὰ τὰ τελευταῖα πενήντα χρόνια, μελετήθηκε ἔντονα, σὲ βάθος καὶ πλάτος, ἡ κινητικὴ τους στὸν ὄργανισμό ἀπὸ τὴ στιγμὴ πὺν διὰ τῆς μίας ἢ ἄλλης ὁδοῦ εἰσέρχονται σ' αὐτὸν μέχρι πὺν ἔπειτα ἀπὸ τὸ μεταβολισμό τους ἀπομακρύνονται διὰ τῆς μίας ἢ ἄλλης ἀπεκ-

κινητικῆς λειτουργίας (14) (15). Στὰ δεδομένα αὐτῆς τῆς φαρμακοκινητικῆς τους, ὅπως ἀποκαλεῖται, διερεῦνσης, στηρίζονται τόσο ἡ ὀρθή θεραπευτική τους χρησιμοποίηση, ὅσο καὶ ἡ χημικὴ σύνθεση νεωτέρων, περισσότερο προτερηματικῶν, μορφῶν τους (16).

Ἡ πρώτη φάση τῆς κινητικῆς ἀφορᾷ στὴν ἀπορρόφηση τοῦ ἀντιβιοτικοῦ δι' οἰασδήποτε ὁδοῦ καὶ ἂν χορηγεῖται. Ἐκαστο ἀντιβιοτικὸ ἔχει δική του ἀπορροφητικότητα.

Στὸ δεύτερο στάδιο τὸ ἀντιβιοτικὸ κυκλοφορεῖ στὸ αἷμα· καὶ δι' αὐτοῦ κατανέμεται στὸ σύνολο ἐξωκυτταρικὸ καὶ ἐνδοκυτταρικὸ διαμέρισμα τοῦ ὄργανισμοῦ. Κατὰ τὴ φάση αὕτῃ προέχουσας σημασίας ἔχει δειχθεῖ ὁ βαθμὸς τῆς σύνδεσής του μὲ τὶς πρωτεῖνες τοῦ αἵματος, γιὰτὶ ἀπ' αὕτῃ ἐπηρεάζεται ἔντονα τόσο ἡ συγκέντρωσή του στὸ αἷμα, ὅσο καὶ ἡ ἐξωαγγειακὴ προώθηση καὶ ἡ πειραματικὴ του ἀπέκκριση διὰ τῶν νεφρῶν. Εὐλόγα πολύτιμη εἶναι ἐπίσης ἡ γνώση τῆς κατανομῆς τοῦ ἀντιβιοτικοῦ κατὰ ὄργανα.

Τρίτῃ φάσῃ τῆς κινητικῆς εἶναι ἡ τοῦ μεταβολισμοῦ, ἡ πὺδ δυσκαθόριστη. Σὲ ἓνα κολοσσιαῖο πολυσύνθετο, πολυπαραγοντικὸ, λαβυρινθῶδες, δυναμικὸ χημικὸ σύστημα, ὅπως ὁ ὄργανισμός, προστίθεται μία νέα χημικὴ οὐσία, τὸ ἀντιβιοτικὸ, ποὺ μεταβολίζεται ἄλλοτε σ' ἄλλα, μὲ ποικίλη χημικὴ δομὴ, παράγωγα, ἀπὸ τὰ ὁποῖα ἓνα ἢ περισσότερα ἀσκοῦν τὴν ἀντιμικροβιακὴν δράση καὶ τὰ ὑπόλοιπα ρίπτονται στὸ βιοχημικὸ κορβανά τοῦ Ὄργανισμοῦ γιὰ νὰ λάβουν μέρος σὲ ποικίλες φυσιολογικοχημικὲς ἀντιδράσεις μὲ ἐνδεχόμενες ἰσάριθμες, συνήθως ἀνεπισήμαντες, ἐπιπτώσεις ἢ γιὰ νὰ ἀπεκκριθοῦν ὡς ἄχρηστα προϊόντα ἀπὸ τὸν ὄργανισμό. Ἡ προσπέλαση στὴν κινητικὴ τῶν ἀντιβιοτικῶν συνετέλεσε ἀφ' ἑνὸς στὴν ὀρθολογικότερη ἀντιβιοτικὴ ἀγωγή καὶ ἀφ' ἑτέρου στὴν παραγωγὴ ἀντιβιοτικῶν μὲ περισσότερα πλεονεκτήματα ἀπ' ὅ,τι στὸ παρελθόν. Αὕτῃ δίδει τὰ σύγχρονα μοντέλα στὶς φαρμακοβιομηχανίες.

Τέταρτῃ καὶ τελευταίᾳ φάσῃ τῆς κινητικῆς εἶναι ἡ φάση τῆς ἀπέκκρισης τῶν προϊόντων ἀποικοδόμησης τῶν ἀντιβιοτικῶν διὰ τῶν νεφρῶν καὶ ἥπατος. Ὑπὸ παθολογικὰς συνθήκας τοῦ ἐνὸς ἢ τοῦ ἄλλου ἐκ τῶν ὀργάνων αὐτῶν παρακρατοῦνται τὰ ἀντιβιοτικὰ σὲ ὑψηλότερες στάθμες στὸν ὄργανισμό καὶ κατὰ τὴ φαρμακολογικὴ τους δράση ἀποβαίνουν τοξικά, ἄλλοτε ὑπὸ ἄλλο τύπο. Ὑπάρχουν εἰδικοί πίνακες, περιλαμβάνοντες τὰ κινητικὰ δεδομένα τῶν σὲ χρῆση ἀντιβιοτικῶν, πολύτιμοι στὴν καθ' ἡμέραν πράξη (16), (17).

Ἀντοχή τῶν μικροβίων στὰ ἀντιβιοτικά

Στὸ καντὸ αὐτὸ πρόβλημα τεράστιες εἶναι οἱ πρόσφατες πρόοδοι. Καὶ προσδοκῶνται μεγαλύτερες.

Ἀπὸ τὸν Pasteur στὴ βακτηριδιολογία καὶ τὸν Ehrlich στὴ χημειοθεραπευτικὴ εἶχε ἤδη ἐπισημανθεῖ ἡ προσαρμολογικὴ τῶν μικροοργανισμῶν, ὅταν ἐξετίθεντο σὲ βλαπτικούς παράγοντες. Ἐπειτα ἀπὸ τὴν ἐφεύρεση τῶν σουλφοναμιδῶν διαπιστώθηκε σαφέστερα ἡ ἀντοχὴ (ἢ ἀντίσταση-resistance) τῶν μικροβίων πρὸς αὐτές, σὲ περίπτωσι παρατευνόμενης λήψεως τους. Καὶ ἀκόμα περισσότερο προόδηλη κατέστη ἔπειτα ἀπὸ τὴν ἐπικράτηση τῶν ἀντιβιοτικῶν. Κατὰ τὴν τελευταία δεκαπενταετία, μὲ τὴν ἐμφάνιση βαριῶν ἀνθεκτικῶν λοιμώξεων λόγῳ ἀδξήσεως τοῦ πληθυσμοῦ τῶν ἀνθεκτικῶν στ' ἀντιβιοτικὰ μικροβίων, ἡ ἀντοχὴ πρὸς αὐτὰ ἔγινε ὁ σπουδαιότερος τομέας ἐρεῦνης στὴν ἀντιβιοτολογία.

Ἄς σκιαγραφήσουμε τίς βασικὲς σημερινὲς ἀπόψεις γι' αὐτόν. Ἡ ἄσκηση ἀντιμικροβιακῆς δραστηριότητος ἀπὸ ἓνα θεραπευτικὸν παράγοντα, στὴν προκειμένη περίπτωσι ἀπὸ ἓνα ἀντιβιοτικόν, προϋποθέτει ὕπαρξη ἑνὸς ἢ περισσοτέρων στόχων στὸ σῶμα τοῦ μικροοργανισμοῦ, ἐπὶ τῶν ὁποίων θὰ δράσει τὸ ἀντιβιοτικόν γιὰ νὰ ἀναστείλει ἢ καταστρέφει τὴν ἀνάπτυξιν ἢ τὴ ζωὴ του.

Σύμφωνα μὲ τίς κλασσικὲς παραδεκτὲς ἀπόψεις, οἱ στόχοι αὐτοὶ ταυτίζονται μὲ πολυάριθμες, διαδοχικὲς βιοχημικὲς ἐπεξεργασίες αὔξεσι καὶ πολλαπλασιασμοῦ, οἱ ὁποῖες ἐπιτελοῦνται ὑπὸ ἐποπτεία ἐνζύμων, βηματοδοτουμένων ἀπὸ εἰδικούς γόνους. Κατὰ μὲν τὰ ἀνωτέρω ἡ ἀντιμικροβιακὴ δραστηριότητα εἶναι δυνατὸ νὰ ἀσκηθεῖ ἐπὶ βιοχημικοῦ, ἐνζυματικοῦ καὶ γενετικοῦ ἐπιπέδου. Παρόμοια κατὰ βάση, ἀλλ' ὑπὸ ἀντίθετη κατεύθυνση, εἶναι νοητὴ ἡ σχέση μικροοργανισμοῦ - ἀντιβιοτικοῦ ὑπὸ συνθήκας ἀντοχῆς. Ἐκεῖ οἱ μεταβολικὲς ἐπεξεργασίες τοῦ ὁργανισμοῦ, πὺν δέχεται τὴν ἐπίδραση τοῦ ἀντιβιοτικοῦ, ἐπιτελοῦνται κατὰ τρόπο πὺν συνεπάγεται τὸν μὴ ἐπηρεασμὸ τοῦ ἀπὸ τὸ φάρμακο, ἄρα τὴν ἀντοχὴν τοῦ πρὸς αὐτό.

Στὸν Πίν. 3 ἐμφαίνονται οἱ μηχανισμοί, τῆς ἀντοχῆς, οἱ σήμερα γνωστοί, ἐντοπιζόμενοι σὲ διάφορα μέρη τοῦ μικροβιακοῦ κυττάρου.

Πίνακας 3

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΟΧΗΣ

Ἀμβλυνση ἀνταπόκρισις τοῦ ἐνζύμου τοῦ στόχου.

Μείωσι φυσιολογικῆς σπουδαιότητος τοῦ στόχου.

Μεγάλῃ ἀναπαραγωγῇ ἐνζύμου τοῦ στόχου.

Πρόληψι προσπέλασις στὸ στόχο.

Καταστολὴ μετατροπῆς ἀνεργοῦ παράγοντα σὲ δραστικό.

Σύνθεσι ἐνζύμων: πὺν ἀδρανοποιοῦν τὸ ἀντιβιοτικόν ἢ πὺν ἀναστέλλουν τὴ σύνδεσὴν τοῦ μὲ τὸν ὑποδοχέα.

Ἡδὴ ὑπάρχουν θετικά στοιχεία γιὰ τοὺς ἀνωτέρω μηχανισμοὺς στὸ σύνολο τῶν μικροοργανισμῶν. Καὶ ὡς σπουδαιότεροι ἀναγνωρίζονται οἱ ἐνζυματικοί, πὺν ἀναστέλλουν τὴ σύνδεση τοῦ ἀντιβιοτικοῦ μὲ τοὺς ὑποδοχεῖς τῶν μικροοργανισμῶν ἢ πὺν ἀδρανοποιοῦν τὶς δρῶσες χημικὲς μονάδες τους, ὅπως ἡ λακταμάση γιὰ τὴν πενικελλίνη καὶ τὶς κεφαλοσπορίνες, ἡ ἀκετυλάση, φωσφορυλάση καὶ ἀδενυλάση γιὰ τὶς ἀμινογλυκοσίδες καὶ ἡ ἀκτετυλτρανσφεράση γιὰ τὴ χλωραμφενικόλη.

Κοινὸ αἷτιο κινητοποίησης τῶν μηχανισμῶν τῆς ἀντοχῆς εἶναι τὰ ἀντιβιοτικά. Ὑπὸ τὴν ἐπίδρασή τους, σὲ ἀρκετὲς περιπτώσεις, μεταβάλλεται ἡ μικροβιακὴ χλωρίδα τοῦ θεραπευόμενου, μὲ σύγχρονη αὔξηση τοῦ ἀριθμοῦ τῆς παθογονικότητας καὶ ἐπιδρομικότητας μικροβίων πὺν ἦσαν πρὶν καλοῖθῃ καὶ τὰ ὁποῖα τώρα μεταβάλλονται σὲ αὐθεντικά.

Ὡς πρὸς τοὺς γενετικούς παράγοντες τῆς ἀντοχῆς ἡ παρέμβασή τους θεωρήθηκε πιθανὴ ἀμέσως μετὰ τὴν εἰσαγωγή τῶν ἀντιβιοτικῶν, μὲ τὴν ἀνέυρεση, *in vitro* καὶ *in vivo*, ἀνθεκτικῶν στελεχῶν σὲ εἶδη μικροοργανισμῶν, ἐξαιρετικὰ ἐδαισθήτων κατὰ κανόνα.

Μὲ τὴν πάροδο ὁμως τῶν ἐτῶν καὶ τὶς προόδους τῆς γενετικῆς προέκυψαν δεδομένα, πὺν μετέτρεψαν τὶς ὑποψίες σὲ βεβαιότητα. Ἡ συμβολὴ τοῦ γενετικοῦ στοιχείου ταυτίστηκε ἀρχικὰ σὲ ἐπεξεργασίες μεταλλαγῆς (*mutation*) (18) ἔπειτα ἀπὸ λήψη σουλφοναμίδων καὶ στρεπτομυκίνης. Κατόπιν διαλευκάνθηκε ὅτι ἡ ἀπὸ γόνους ἀντοχὴ εἶναι χρωματοσωματικὴ ἢ πλασμιδική.

Κατὰ τὴν πρώτη ἢ γενετικὴ πληροφορία, πὺν συνεπάγεται τὴν ἀντοχὴ, ἐδράζεται στὸ ἀνθεκτικὸ κύτταρο. Καὶ ὁδηγεῖ σὲ ἀντοχὴ κατὰ διαφόρους μηχανισμούς.

Ἡ δεύτερη ἔχει ἔδρα τὰ πλασμίδια (18), (19), (20), οὐσίες δηλαδὴ ἐξωχρωματοσωματικοῦ DNA — ἐπομένως γενετικοῦ ὅλικοῦ, μεγέθους 0,03 ἕως 10% (21) τοῦ μεγέθους τοῦ βακτηριδιακοῦ χρωματοσώματος, πὺν ἄλλοτε ἦσαν γνωστὰ ὡς FR (*resistant factors*). Δι' αὐτῶν μεταφέρεται ἡ ἀντοχὴ ἀπὸ ἀνθεκτικὸς μικροοργανισμὸς, οἱ ὁποῖοι τὰ περιέχουν, σὲ μὴ ἀνθεκτικὸς, πὺν δι' αὐτῶν καθίστανται ἀνθεκτικοί. Λόγω τῆς σταθερότητάς τους καὶ τοῦ εὐχεροῦς ἀποικισμού τους σὲ διάφορες κατηγορίες μικροβίων εἶναι κατ' ἐξοχὴν ὑπεύθυνα γιὰ ἐξάπλωση ἀντοχῆς στοὺς μικροβιακοὺς πληθυσμοὺς μὲ ἐπίδρασή τους σὲ διάφορους μηχανισμοὺς πὺν προκαλοῦν τὴν ἀντοχὴ. Ὁμοίως φύσεως γενετικοὶ ἐξωχρωματοσωματικοὶ παράγοντες εἶναι τὰ *transposons* (=εἶδος μεταθετῶν στοιχείων) (22), (23), οἱ ἄλλως καλούμενοι «γόνιοι ἄλτες», πὺν πηδᾶνε ἀπὸ πλασμίδιο σὲ πλασμίδιο καὶ ἀπὸ χρωματόσωμα σὲ πλασμίδιο καὶ εἶναι καὶ αὐτὰ, ὅπως τὰ πλασμίδια, παράγοντες ἐξάπλωσης τῶν ἀνθεκτικῶν σὲ πολλὰ ἀντιβιοτικά μικροοργανισμῶν καὶ κατὰ συνέχεια νοσηρότητας ἀπὸ βαρύντατες, δυσκαταπολέμητες, λοιμώξεις. Ἡ χωρὶς φειδῶ λήψη ἀντι-

βιοτικῶν ἐπηρεάζει δραματικά τὴ συχνότητα καὶ μεταδοτικότητα τῶν γόνων ἀντίστασης τῶν πλασμιδίων καὶ τοῦ ἐξωχρωματοσωματικοῦ ὕλικου καὶ ἐπιφέρει πολυπλασιασμό τῶν ἀνθεκτικῶν λοιμώξεων (24).

Ὑποθέτω ὅτι τὸ ὕλικὸ τῶν πλασμιδίων καὶ τῶν transposons εἶναι χρωματοσωματικὸ ὕλικὸ ἀποσπασμένο ἀπὸ τὰ χρωματοσώματα τῶν μικροβίων, πὺν ἐποπτεύει σημαντικὲς μεταβολικὲς τοὺς ἐπεξεργασίες.

Αὐξηση ἀνθεκτικῶν λοιμώξεων

Νοσοκομειακὲς λοιμώξεις

Κατὰ τὴν πρώτη, μετὰ τὴν ἀνακάλυψη τῆς πενικελλίνης, χρονικὴ φάση ὑπῆρξε δικαιολογημένα, ἔπειτα ἀπὸ τὰ λαμπρὰ ἀποτελέσματα στὴν ἀντιμετώπιση τῶν στρεπτοκοκκικῶν λοιμώξεων, τῆς πνευμονίας, τῆς ἐπιδημικῆς μηνιγγίτιδας, τοῦ τύφου, τῆς φυματίωσης, τῆς σύφιλης κ.τ.λ., ὑπεραισιοδοξία γιὰ προσεχὴ ἐξαφάνιση τῶν λοιμώξεων γενικά. Μὲ τὴν πάροδο ὅμως τοῦ χρόνου διαπιστώθηκε ὅτι οἱ μικροοργανισμοὶ δὲν ἦταν ἓνας εὐάλωτος ἐχθρὸς. Εἶχαν κι αὐτοὶ ὅπλα ἄμυνας καὶ ἐπίθεσης, πολλὰ καὶ σατανικά· κι ἔτσι ἴσως ἐξηγεῖται ἡ διὰ μέσου τῶν αἰώνων ἐπιβίωσή τους, παρὰ τίς ἀέναες μεταβολὲς τοῦ οἰκολογικοῦ συστήματος τοῦ κόσμου.

Γιὰ καθένα ἀντιβιοτικὸ, πὺν εἰσῆχθη στὴ θεραπευτικὴ, μὲ πρώτη τὴν πενικελλίνη, κανόνας ὑπῆρξε ἡ ἔπειτα ἀπὸ βραχὺ ἢ μακρὸ χρόνο ἀνάπτυξη ἀντοχῆς στὴν ἀντιμικροβιακὴ του δραστηριότητα, μὲ ἀποτέλεσμα γενικότερο τὸν πολλαπλασιασμό τῶν βαριῶν, ἀνθεκτικῶν λοιμώξεων μὲ ρυθμὸ ἐπιτεινόμενο.

Οἱ αἰτίες αὐτοῦ τοῦ πολὺν δυσάρεστου γεγονότος εἶναι πολλές.

Πρώτη, ἡ χωρὶς φειδῶ χορήγηση ἀντιβιοτικῶν σὲ καθ' ἕκαστα ἀσθενεῖς καὶ ἰδιαίτερα σὲ νοσηλευομένους σὲ νοσοκομεῖα.

Μ' αὐτὸ τὸν τρόπο μετὰ τὴν ἐξαφάνιση τῆς φυσιολογικῆς χλωρίδας σ' ἐκείνους, οἱ ὅποιοι λαμβάνουν τὰ ἀντιβιοτικά, εὐδοκιμοῦν τὰ ἀνθεκτικὰ μικρόβια καὶ ἀκολουθοῦν βαριὲς λοιμώξεις, ἰδιαίτερα στοὺς νοσοκομειακοὺς χώρους, πὺν διακρίνονται γιὰ τίς εὐνοϊκὲς συνθήκες εὐδοκίμησης καὶ μεταδοτικότητος μικροοργανισμῶν. Συγχρόνως δέ, πράγμα πὺν εἶναι καὶ τὸ σπουδαιότερο, προάγεται ἡ σύνθεση ἀνθεκτικῶν γόνων, πὺν ὑπάρχουν στὰ πλασμίδια καὶ τὸ ἐξωχρωματοσωματικὸ DNA καὶ ἐπομένως πολλαπλασιασμοὺς τῶν ἀνθεκτικῶν στελεχῶν.

Δεύτερη, ἡ αὐξηση τοῦ πληθυσμοῦ τῆς τρίτης ἡλικίας.

Εἶναι γνωστὸ, ὅτι οἱ ἡλικιωμένοι διαθέτουν μειωμένη ἀντίσταση στὶς λοιμώξεις· καὶ ὅτι πάσχουν συχνότερα ἀπὸ χρόνια νοσήματα εὐεπλήφορα πρὸς αὐτές.

Καὶ τρίτη, ἡ ἐν γένει ἱατρικὴ πρόοδος.

Χάρη σ' αὐτὴ νοσηλεύονται σὲ νοσοκομεῖα περισσότεροι ἀπ' ὅ,τι προηγουμένως βαριὰ πάσχοντες, χρησιμοποιοῦνται ἐδρύτερα διάφορες μολυνόμενες συσκευές, γίνονται μεγάλες ἐπεμβάσεις, μεταμοσχεύσεις κ.τ.λ.

Ὅλες αὐτὲς οἱ μεταβολὲς συντελοῦν στὴν αὔξηση τῶν ἀνθεκτικῶν μικροοργανισμῶν, ἢ καθε μίᾳ μὲ τὸ δικό της τρόπο.

Ἡ συνεπίδραση τῶν αἰτιῶν τῆς ἀντοχῆς, τὶς ὁποῖες ὑπεμνήσαμε, δικαιολογεῖ τὸ γεγονός ὅτι κατ' ἐξοχὴν καὶ χωρὶς σύγκριση οἱ ἀνθεκτικὲς λοιμώξεις ἀπαντῶνται στὰ νοσοκομεῖα (25), (26), (27). Ἐκεῖ γίνεται ἡ μαζικὴ κατανάλωση τῶν ἀντιβιοτικῶν. Ἐκεῖ νοσηλεύονται οἱ γέροντες καὶ οἱ βαριὰ πάσχοντες. Ἐκεῖ βασιλεύει ἡ μοντέρνα ἱατρικὴ τεχνολογία. Οἱ νοσοκομειακὲς λοιμώξεις, σὲ διαστάσεις ἐνδημικῆς, συνιστοῦν τὸ μεγαλύτερο σύγχρονο κλινικὸ πρόβλημα τῆς ἀντιβιοτολογίας. Στὰ νοσοκομεῖα πρωτοταυτοποιήθηκαν οἱ κυριότεροι γιὰ τὴ βαρύτητά τους μικροοργανισμοὶ τῆς ἐποχῆς μας, ὅπως διάφορα ἀερόβια καὶ ἀναερόβια μικρόβια, μνηκτοβακτηρίδια, μύκητες, παράσιτα, χλαμύδιες κ.τ.λ. Καὶ στὸ περιβάλλον τους καλπάζει ἡ σύγχρονη ἔρευνα γιὰ τὰ ἀντιβιοτικά.

Οἱ νοσοκομειακὲς λοιμώξεις φυσικὰ ἀποτελοῦν τὸν τροφοδότη του μεγάλου ποσοστοῦ τῶν ἐξωνοσοκομειακῶν.

Στὸ κεφάλαιο τῶν ἀνθεκτικῶν λοιμώξεων δὲν ἀναφερθήκαμε σὲ μίᾳ ἐπὶκαιρῇ τέταρτῃ αἰτία, ἐκ τοῦ γεγονότος ὅτι ὁ βαθμὸς τῆς σημασίας της δὲν ἔχει ἀκόμη σαφῶς τεκμηριωθεῖ. Πρόκειται γιὰ τὴ δυνατότητα μόλυνσης τοῦ ἀνθρώπου ἀπὸ ζωοτροφὲς προερχόμενες ἀπὸ ζῶα στὰ ὁποῖα εἶχαν δοθεῖ ἀντιβιοτικά γιὰ προώθηση τῆς αὔξησης τους (28), (29). Εἶναι βέβαιο πλέον ὅτι μίᾳ τέτοια ὁδὸς μόλυνσης εἶναι ἀναμφισβήτητη. Ὑπὸ συστηματικὴ διερεύνηση παραμένει τὸ μέγεθος τῆς συμβολῆς της. Διαπιστώνει κανεὶς ἐδῶ πόσο ἀλληλεξαρτημένα εἶναι τὰ καθ' ἕκαστα οἰκοσυστήματα στὴ φύση. Μοιάζουν μὲ συγκοινωνοῦντα δοχεῖα.

ΜΕΡΟΣ ΙΙΙ

ΤΑ ANTIBIOTIKA ΣΤΗΝ ΠΡΑΞΗ

Ἐπειτα ἀπὸ τὰ ὅσα ἐξετέθησαν γιὰ τὴ βασικὴ βιολογία τῶν ἀντιβιοτικῶν, σκόπιμο εἶναι νὰ γίνῃ λόγος γιὰ τὶς θεμελιώδεις ἀρχὲς τῆς θεραπείας μέσω αὐτῶν καὶ γιὰ τοὺς κανόνες της (10), (30), (31), (32). Ἴδου περὶ αὐτῶν.

Δὲν ἐπιτρέπεται χορήγηση ἀντιβιοτικοῦ χωρὶς ἐπιστημονικὴ ἔνδειξη.

Ὁ κανόνας αὐτός, ὡς γνωστό, ἰσχύει γιὰ καθένα φάρμακο. Καὶ κατ' οὐδένα

λόγο εξαιρούνται τὰ ἀντιβιοτικά. Λαμβάνονται συχνότατα γιὰ τὶς πιὸ ἀσήμαντες λοιμώξεις. Γιὰ τὰ κοινὰ κρυολογήματα ἢ τὸν οἰασθήποτε αἰτιολογίας πυρετό. Ἀκόμα καὶ γιὰ τὸν πονοκέφαλο. Στὶς περισσότερες περιπτώσεις δὲν ἀσκοῦν καμία θεραπευτικὴ ἐπίδραση. Καὶ δὲν λαμβάνονται ὑπ' ὄψη οἱ πολλὲς παρενέργειές τους καὶ ὅσα εἴπαμε γιὰ τὶς ἀνθεκτικὲς λοιμώξεις.

Μόνο ὁ γιατρὸς μπορεῖ νὰ συνιστᾷ τὴ λήψη τῶν ἀντιβιοτικῶν.

Προϋπόθεση γιὰ ἐφαρμογὴ ἀντιβιοτικῆς ἀγωγῆς εἶναι ἡ κλινικὴ διάγνωση.

Μὲ αὐτὴ παρέχεται ἓνας κατὰ τὸ μᾶλλον ἢ ἥττον ἱκανοποιητικὸς προσανατολισμός, πιθανολογεῖται ὁ μικροβιακὸς αἰτιολογικὸς παράγων καί, μὲ γνώση τῆς εὐαισθησίας τῶν μικροοργανισμῶν καὶ τοῦ φάσματος τῶν ἀντιβιοτικῶν, εἶναι δυνατό ν' ἀσκηθεῖ μία κατ' ἀρχὴ ὀρθολογικὴ ἀγωγή, βοηθούσης τῆς ἐμπειρίας τοῦ γιατροῦ, σὲ ὅξεῖς λοιμώδεις νόσους. Δὲν ἔχει ὅμως ἔνδειξη ἡ ἑναρξὴ ἀντιβιοτοθεραπείας σὲ χρόνιες λοιμώξεις, ὅταν λείπει ὁ διαγνωστικὸς προσανατολισμός, γιὰτὶ δὲν κερδίζει κανεὶς κάτι βιαζόμενος νὰ θεραπεύσει πρὶν ἐξαντλήσει τὶς πρόπουσες διαγνωστικὲς ἐξετάσεις. Ἡ παράβλεψη αὐτοῦ τοῦ κανόνα βλάπτει ἀρκετὰ συχνά.

Ἡ μικροβιολογικὴ διάγνωση ἀποτελεῖ μαζὶ μὲ τὴ δοκιμασίαν εὐαισθησίας τὴ βάση τῆς ἀντιβιοτικῆς ἀγωγῆς, διὰ τῆς ἐκλογῆς τοῦ κατάλληλου ἀντιβιοτικοῦ.

Δὲν πρέπει νὰ παραλείπεται ποτὲ ἡ διευκρίνηση τῆς μικροβιακῆς αἰτιολογίας μὲ τὶς κατάλληλες ἐργαστηριακὲς μεθόδους, ὅταν εἶναι δυνατό, ἰδίως ἂν ἡ νόσος, ἢ ἡ συνδρομὴ καλύτερα, μπορεῖ νὰ ὀφείλεται σὲ πολλοὺς μικροοργανισμοὺς (οὐρολοιμώξεις, μηνιγγίτιδες, τραυματικὲς λοιμώξεις). Καὶ ὅπου αὐτὴ εἶναι ἀνέφικτη, χρήσιμος ὁδηγὸς εἶναι ἡ γνώση τῆς συνήθους μικροβιακῆς αἰτιολογίας τῶν καθ' ἕκαστα λοιμωδῶν συνδρόμων.

Στὶς μονομικροβιακῆς αἰτιολογίας ἀσθένειες (ἐρυσίπελας, τύφος, κ.τ.λ.) ἡ ἀναζήτηση τοῦ αἰτιολογικοῦ παράγοντα εἶναι μικρότερης σημασίας.

Σὲ ὅ,τι ἀφορᾷ τὴ δοκιμασίαν εὐαισθησίας αὐτὴ εἶναι ὁ καλύτερος καθοριστικὸς παράγων γιὰ νὰ κάμει ὁ γιατρὸς τὴν ἐκλογὴ τοῦ ἀντιβιοτικοῦ ἢ τῶν ἀντιβιοτικῶν. Ἐν ὅψει μάλιστα τῆς σημερινῆς πληθώρας τῶν ἀνθεκτικῶν μικροβίων, πού δὲν καταπολεμοῦνται μὲ τὰ κλασσικῶς ἐνδεικνόμενα πρὸς ἀντιμετώπισή τους ἀντιβιοτικά, ὁ καθορισμὸς τῆς εὐαισθησίας ἀποβαίνει περισσότερο ἀναγκαῖος. Καὶ εὐκαταίᾳ εἶναι ἡ κατὰ τὸ μέλλον ἐπινόηση πιὸ εὐαίσθητων μεθόδων γιὰ προῤῥιμότερη ἀποκάλυψη τῆς ἀντοχῆς.

Ὅπως ἐλέχθη, βοηθητικοὶ εἶναι κατὰ τὴν θεραπευτικὴν πράξιν οἱ Πίνακες, πὺν δείχνουν τὴν εὐαισθησίαν τῶν κυριωτέρων παθογόνων μικροοργανισμῶν πρὸς τὰ σπουδαιότερα ἀντιβιοτικά (17).

Τὰ δεδομένα τῶν Πινάκων αὐτοῦ τοῦ εἵδους, ἂν ληφθεῖ ὑπ' ὄψιν καὶ ἡ τοξικότητα τῶν διαφόρων εἰδῶν ἀντιβιοτικῶν, ἀποτελοῦν πηξίδα γι' ἄσκηση ἀντιβιοτικῆς ἀγωγῆς.

Κατὰ περίπτωσιν ἄλλοτε πρέπει νὰ χορηγεῖται ἓνα καὶ ἄλλοτε περισσότερα ἀντιβιοτικά.

Κατ' ἀρχὴν ἡ προτίμησις δίδεται στὴ χορήγησιν ἑνὸς ἀντιβιοτικοῦ, ὁρθὰ διαλεγμένου σύμφωνα μὲ τὰ προλεχθέντα. Κι αὐτὸ κατ' ἐξοχὴν ἰσχύει στὶς μονομικροβιακὰς λοιμῶξεις, πὺν ἀνταποκρίνονται σ' ἓνα βακτηριοκτόνον φάρμακον.

Δὲν ἐλλείπουν ὅμως στὴν πράξιν λοιμῶξεις γιὰ τίς ὁποῖες ὑπάρχει ἔνδειξις γιὰ τὴν χορήγησιν συνδυασμοῦ ἀντιβιοτικῶν, ὅπως οἱ πολυμικροβιακὰς, ἡ αὐτὲς, πὺν γιὰ καταπολέμησιν τῶν αἰτιολογικῶν τους παραγόντων δὲν ἀρκεῖ ἓνα ἀντιβιοτικό, ὅπως π.χ. ἡ πυματίωσις, ἡ ἀκόμη ἐκεῖνες, τῶν ὁποίων ἡ βαρύτητα ἐπιβάλλει τὴν χρησιμοποίησιν ἀντιβιοτικῆς φαρέτρας.

Στὴν περίπτωσιν ἐνδείξεως συνδυασμοῦ ἀντιβιοτικῶν καλὸ εἶναι νὰ λαμβάνεται ὑπ' ὄψιν ὁ ἀπὸ τοῦ 1952 νόμος τῶν Jawetz καὶ Gunnison, σύμφωνα μὲ τὸν ὁποῖον δύο βακτηριοστατικά ἢ δύο βακτηριοκτόνα ἔχουν προσθετικὴ ἢ συνεργητικὴ δράσιν ἀντίστοιχα, ἐνῶ ἓνα βακτηριοστατικὸ καὶ ἓνα βακτηριοκτόνον ἀνταγωνίζονται τὸ ἓνα τὸ ἄλλο.

Τὰ στενοῦ φάσματος ἀντιβιοτικά προτιμοῦνται ἀπὸ τὰ εὐρέος (10), (33).

Ὁ κανόνας αὐτός, κατὰ κάποιο τρόπο συμπληρωματικὸς τοῦ προηγούμενου, δικαιολογεῖται ἀπὸ ὅσα ἐκτέθηκαν καὶ θὰ ἐκτεθοῦν γιὰ τὴν ἀντοχή.

Τὰ βακτηριοκτόνα ἀντιβιοτικά προτιμοῦνται ἀπὸ τὰ βακτηριοστατικά σὲ περιπτώσεις ὁμοίας εὐαισθησίας.

Κατ' ἐξοχὴν αὐτὸ πρέπει νὰ λαμβάνεται ὑπ' ὄψιν σὲ βαρὶὰ ἐνδοκαρδίτιδα καὶ σὲ ἀσθενεῖς λευκοπενικὸς ἢ σὲ ἀσθενεῖς πὺν διατελοῦν ὑπὸ ἀνοσοκαταστολῆς. Ἀξίζει ὅμως νὰ ὑπομνησθεῖ ὅτι σὲ πολλὰς περιπτώσεις καὶ ὁ συνδυασμὸς βακτηριοστατικῶν ἀποδεικνύεται ἀποτελεσματικὸς.

Ἡ πρόπουσα δοσολογία καὶ ὁδὸς χορηγήσεως τῶν ἀντιβιοτικῶν ἀποτελοῦν ἀναγκαῖες προϋποθέσεις γι' ἄσκηση ὀρθῆς ἀντιβιοτικῆς ἀγωγῆς (31), (34).

Ὁ καθορισμὸς καὶ τῶν δύο στηρίζεται στὴ γνώση τῆς κινητικῆς τους καὶ τῆς εὐαισθησίας του ὑπὸ ἀντιμετώπιση μικροοργανισμοῦ.

Ἡ κύρια δὲ προϋπόθεση τῆς ὀρθότητος ταυτίζεται μὲ τὴν ἐξασφάλιση τῆς ἐλάχιστης συγκέντρωσης (στάθμης) τοῦ ἀντιβιοτικοῦ στὸ αἷμα, ἢ ὅποια εἶναι ἀπαραίτητη γιὰ ν' ἀναστείλει ἢ φονεύσει τὸν ὑπεύθυνον μικροοργανισμό.

Ὡς πρὸς τὶς ὁδοὺς χορηγήσεως κατ' ἀρχὴν προτιμᾶται ἡ ὁδὸς διὰ τοῦ στόματος, σὲ περιπτώσεις ὅμως βαριῶν λοιμώξεων ἐνδεικνύεται ἡ παρεντερικὴ, ὑποσχόμενη περισσότερο τὶς ἐπιθυμητὰς στάθμης τῶν ἀντιβιοτικῶν στὸν ὄργανισμό.

Ἡ προληπτικὴ χορήγηση ἀντιβιοτικῶν πρέπει νὰ γίνεται μὲ μεγάλη περὶσκεψη.

Κατ' ἐξοχὴν αὐτὴ ἀσκεῖται προεγχειρητικὰ γιὰ τὴν πρόληψη τῆς χειρουργικῆς λοίμωξης (35). Καὶ σύμφωνα μὲ τὶς περισσότερες στατιστικὰς ἔχει τὴν ἐνδειξή της, ὑπὸ τὶς προϋποθέσεις ὅμως νὰ μὴν ἀρχίζει πρὶν οὔτε καὶ νὰ παρατείνεται πέραν ἀπὸ τὸ βιολογικὰ δικαιολογούμενον χρονικὸ ὄριο. Καὶ νὰ καθορίζεται κατὰ τὸν μικροβιακὸ παράγοντα, ὁ ὁποῖος εἶναι πιθανὸ νὰ δημιουργήσῃ τὴ μετεγχειρητικὴ λοίμωξη.

Σὲ χρόνιες ὑποτροπιάζουσες λοιμώξεις, πὺν διατελοῦν ὑπὸ εἰδικὰς συνθήκες, συνιστᾶται περιοδικὴ προληπτικὴ ἀγωγή, ὑπὸ τὸ ἴδιο πάντοτε πνεῦμα.

Ἡ χρῆσις τῶν ἀντιβιοτικῶν εἶναι ἀνάγκη νὰ γίνεται, τόσο κατὰ τὴν κατ' ἄτομον, ὅσο καὶ τὴ νοσοκομειακὴ τους χορήγηση, ὑπὸ ποικιλότροπο ἔλεγχον, ὁ ὁποῖος πρέπει ν' ἀφορᾷ :

- I. Τὴν τοξικότητά τους, ἰδίως ἐπὶ τοῦ ἥπατος καὶ τῶν νεφρῶν.
- II. Τὴν ἀλληλεπίδρασή τους πρὸς ἄλλα φάρμακα.
- III. Τὶς ἀλλεργιογόνες παρενέργειές τους, ὁξέος ἢ χρονίου τύπου.
- IV. Τὸ ἐνδεχόμενον ἀναπτύξεως ἀνθεκτικῶν στελεχῶν.
- Καὶ V. Τὸ κόστος τους (36).

Αὐτὸ εἶναι κολοσσαῖον. Καλύπτει ποσοστὸ 16 % ἕως, ἀκοῦστε, 41 % τοῦ συνολικοῦ κόστους τῶν φαρμάκων. Περίπου 15 % ἀπὸ τὶς ἐκδιδόμενες συνταγὰς

στήν Ἀμερική ἀναφέρεται σὲ ἀντιβιοτικά. Καὶ τὰ λαμβάνουν 28 % τῶν νοσηλευομένων σὲ νοσοκομεῖα.

Καὶ νὰ σκεφθεῖ κανεὶς ὅτι οἱ ἀναγκαῖες ποσότητες θὰ ἔπρεπε νὰ μὴ ξεπερνοῦν τὸ ἓνα τρίτο τῶν παραπάνω ἀριθμῶν. Καὶ ὅτι μὲ τὴν ἀποφυγὴ τῆς ὑπερβολικῆς καὶ κακῆς χρησιμοποίησής τους πολλὰ ἀνεπιθύμητα συμβάντα θὰ μποροῦσαν νὰ προληφθοῦν.

Σὲ καθεμία περίπτωση χορήγησης ἀντιβιοτικοῦ πρέπει νὰ μὴ λησμονοῦμε τὸ ἐνδεχόμενον ἀνάπτυξης ἀντοχῆς.

Εἶναι πασίγνωστο ὅτι κατὰ τὴν τελευταία, ἰδίως, δεκαετία, λόγω τῆς χωρὶς διάκριση καὶ χαλινὸ χρησιμοποίησης τῶν ἀντιβιοτικῶν, μετεβλήθη ἡ οἰκολογία τῶν βακτηριδιακῶν λοιμώξεων καὶ σημειώθηκε ἐντυπωσιακὴ αὐξηση τῶν ἀνθεκτικῶν στελεχῶν τῶν μικροβίων, ἰδίως τῶν Gram ἀρνητικῶν. Καὶ ὅτι παρὰ τὶς προσαρμογὰς τῆς Φαρμακολογίας, ποὺ ἐξασφάλισαν σωρεῖα νεωτέρων ἡμισυνθετικῶν καὶ συνθετικῶν ἀντιβιοτικῶν, τὸ πρόβλημα τῆς ἀντοχῆς παραμένει ὡς τὸ ὑπ' ἀριθμὸν ἓνα κλινικὸ ἀντιβιολογικόν, ἀφοῦ κάθε ἡμέρα ἀνακαλύπτονται διάφορα μικρόβια, ἀνθεκτικὰ καὶ σ' αὐτὰς τὶς νεώτατες κεφαλοσπορίνες.

Ἐπὶ τοῦ παρόντος χρυσὸς κανόνας εἶναι ἡ χρησιμοποίησις τῶν ἀντιβιοτικῶν σύμφωνα μὲ τοὺς ὅρους ποὺ καθορίστηκαν ἤδη τόσο κατὰ τὴν προληπτικὴν ὅσο καὶ τὴν θεραπευτικὴν ἀγωγὴν. Φειδῶ λοιπὸν στὴν χρησιμοποίησίν τους καὶ ἀδυστηρὴ ἐπιλογὴν τους.

Κατὰ τὴν ἀγωγὴν μὲ ἀντιβιοτικά πρέπει νὰ λαμβάνεται ὑπ' ὄψιν ἡ ἄμυνα τοῦ ὁργανισμοῦ (37), (38), (39), (40).

Ὁ κανόνας αὐτὸς ἔχει ἰδιάζουσα σημασία στὶς περιπτώσεις ἀνοσολογικῆς ἀνεπάρκειας τοῦ ὁργανισμοῦ, ὅποιουδήποτε τύπου καὶ ἂν εἶναι αὐτὴ (χημικὴ, κυτταρικὴ, πολύμορφο ἢ μονοκυτταρικὴ) καὶ σὲ ὅποιαδήποτε νοσηρὴ συνδρομὴ καὶ ἂν ὀφείλεται.

Γι' αὐτὰς τὶς καταστάσεις ἐφαρμόζεται εἰδικὴ ἀντιβιοτικὴ καὶ εἰδικὴ ἀνοσολογικὴ ἀγωγὴ, κατὰ τὸν τύπο τῆς ὑποκείμενης ἀνοσολογικῆς ἀνεπάρκειας.

Αὐτά, Κύριε Πρόεδρε, γιὰ τὶς ἐξελίξεις στὰ ἀντιβιοτικά, καὶ τὶς θαυμαστὰς βιολογικὰς καὶ θεραπευτικὰς ἐπιπτώσεις, ἀλλὰ καὶ τοὺς ἀναρίθμητους ἀντίστοιχους προβληματισμούς.

Θεωρῶ σκόπιμο νὰ κλείσω τὴν ὁμιλίαν μου μὲ μία συμπερασματικὴ ἐπίκριση καὶ ἀναφορὰ στὴν μελλοντικὴ πορεία.

Μὲ τὰ ἀντιβιοτικά ἐδρεγέθηκε ἡ ἀνθρωπότητα στὸν τομέα τῶν λοιμώξεων

κατὰ φανταστικό βαθμό καὶ ἡ ἔρευνά τους πλούτισε τὴ βιολογία μὲ βασικά δεδομένα κολοσσιαίας σημασίας σὲ πολλοὺς τομεῖς τῆς Ἱατρικῆς, μ' ἐπικεφαλῆς τὸ μεταβολισμό, τὴ Χημειοθεραπεία καὶ τὴ μικροβιολογία.

Ὡστόσο οἱ λοιμώδεις νόσοι παραμένουν ὡς ἓνα νοσολογικὸ πρόβλημα τεραστίου μεγέθους. Ἡ ἀντοχὴ στὰ ἀντιβιοτικά εἶναι σήμερα σὲ κλίμακα ἀνιούσα· καὶ ὡς ἀποτέλεσμα, οἱ ἀνθεκτικὲς λοιμώξεις πληθύνονται, ἰδίως στοὺς νοσοκομειακοὺς χώρους. Καθημερινὰ ἀνακαλύπτονται νέοι μηχανισμοὶ ἀντοχῆς καὶ ἐπιπολάζουν ἀπειλητικοὶ μικροοργανισμοί, ἡ νοσολογικὴ σημασία τῶν ὁποίων κατὰ τὸ παρελθόν ἦταν χωρὶς ἰδιαίτερη σημασία. Ἡ ἀντοχὴ πρὸς τὰ σημαντικότερα ἀντιβιοτικά, τὶς πενικελλίνες, κεφαλοσπορίνες καὶ ἀμινογλυκοσίδες, εἶναι σὲ προφανῆ αὔξησιν. Καὶ ἔχει ἀποβεῖ ἡ μεγαλύτερη ἀπειλὴ γιὰ τὴ θεραπευτικὴ ἰσχὺ τῶν ἀντιβιοτικῶν κατὰ τὸ μέλλον. Ὁφθαλμοφανὴς εἶναι ἡ ἀνάγκη ὡφελιμότερης κατασταλτικῆς καὶ προληπτικῆς ἀντιμετώπισης. Καὶ αὕτῃ προϋποθέτει σειρὰ βιολογικῶν, κλινικοεργαστηριακῶν καὶ ὁργανωτικῶν προσαρμογῶν.

Βιολογικὰ εἶναι ἐπιθυμητὴ ἡ βαθύτερη διείσδυση στὴ δομὴ, τὶς βιοχημικὲς ἐπεξεργασίες, τῆς αὔξεσης καὶ τοῦ πολλαπλασιασμοῦ τῶν μικροβίων· καὶ στοὺς ἐνζυματικοὺς καὶ γενετικοὺς παράγοντες, οἱ ὁποῖοι τὶς ἐποπτεύουν. Πρέπει νὰ ταυτοποιηθοῦν ἐκεῖνες, οἱ τόσο πολλὲς καθορίζουσες βαθμίδες τους, πάνω στὶς ὁποῖες ἐπιδροῦν οἱ δρῶσες χημικὲς μονάδες τῶν ἀντιβιοτικῶν ἢ καὶ ἄλλες ἐξουσίες κατὰ τρόπο ἄλλοτε ἐπωφελῇ ὁπότε ἀκολουθεῖ θεραπευτικὸ ἀποτέλεσμα, καὶ ἄλλοτε ἐπιζήμιο, ὁπότε ἐξουδετερώνεται ἡ ἐπίδραση τοῦ ἀντιβιοτικοῦ καὶ ἀναπτύσσεται ἡ ἀντοχή. Ἡ ἐπισήμανσή τους θὰ ἐπιτρέψει προσαρμογὴ τῆς χημικῆς δομῆς τῶν ἀντιβιοτικῶν κατὰ τρόπο πὺν νὰ παύουν νὰ ἐπιφέρουν ἀνάπτυξη ἀντοχῆς, τοῦλάχιστον *in vitro*. Καὶ θὰ καταστεῖ δυνατὴ ἡ παραγωγὴ νεωτέρων ἡμισυνθετικῶν καὶ συνθετικῶν μορφῶν τους, οἱ ὁποῖες, ἐνῶ θὰ ἀσκοῦν βακτηριοκτόνο δράση στοὺς παθογόνους μικροοργανισμούς, δὲν θὰ καταστρέφουν τοὺς μικροοργανισμούς, οἱ ὁποῖοι οἰκολογικὰ προλαβαίνουν τὴν εὐδοκίμηση τοξικῶν, ἀρνητικῶν συνήθως στὴ Gram, μικροβίων (41), (42), (43), ἀποικίζοντες τὸν ἐντερικὸ βλεννογόνο (44).

Τὴ βιολογικὴ διερεύνηση πρέπει ν' ἀκολουθεῖ ἄφογος, *in vivo*, στὸν ἄνθρωπο, κλινικοεργαστηριακὸς ἔλεγχος κάθε νέου ἀντιβιοτικοῦ, γιὰ τὴ χωρὶς αὐτὸν ἓνα ἀντιβιοτικὸ δὲν δικαιούται τὸν τίτλο «δραστικό».

Μάλιστα, κατὰ τὴν ἀποψη βετεράνων ἀντιβιοτολόγων εἶναι ἀπίθανη ἡ ἀνακάλυψη κατὰ τὸ μέλλον ἐνὸς ριζικὰ νέου ἀντιβιοτικοῦ μὲ βάση τὸ θεωρητικὸ λογισμό. Καὶ σωστὸς δρόμος εἶναι ἡ λελογισμένη χρῆσις τῶν γνωστῶν ἀντιβιοτικῶν, ἡ ὁποία στηρίζεται στὴ γνώση τοῦ πότε καὶ ποῖο ἀντιβιοτικὸ θὰ χρησιμοποιηθεῖ. Πιθανολογεῖ κανεὶς ὅτι μόνον μία ἐξ ἴσου παρατηρητικῆ μεγαλοφρονία σὰν αὕτῃ τοῦ Fleming

θὰ χαράξει κάποτε μία νέα καθοριστική προοδευτική πορεία πάνω στην αντιμικροβιακή ἀγωγή, μὲ ἀπόδειξη μία μόνο θεραπεία ὅλων λοιμώξεων. Ἀποστολή τοῦ κλινικοεργαστηριακοῦ ἔλεγχου πρέπει νὰ εἶναι ἡ ἀδιάπτωτη παρακολούθηση στοὺς νοσοκομειακοὺς χώρους τῆς ἐνδαισθησίας τῶν μικροβίων καὶ τῆς δραστικότητος τῶν ἀντιβιοτικῶν, ποὺ χρησιμοποιήθηκαν, γιὰ νὰ ἀναγνωρίζονται ἔγκαιρα, τόσο τὰ ἔπειτα ἀπὸ τὴν ἀντιβιοτική θεραπεία ἀνθεκτικὰ στελέχη, ὅσο καὶ τὰ πράγματι δραστικὰ ἀντιβιοτικά. Καὶ νὰ ἀκολουθοῦν οἱ ἐνδεικνύμενες προσαρμογές.

Ἡ κατὰ τ' ἀνωτέρω βιολογική καὶ κλινικοεργαστηριακή προσπέλαση τῶν λοιμώξεων φαντάζεσθε ὅτι εἶναι νοητὴ μόνο ὑπὸ ἄφογη ὀργάνωση. Μέσα στὰ μεγάλα νοσοκομεῖα καθεμιᾶς χώρας πρέπει νὰ λειτουργοῦν εἰδικές μονάδες ἀντιβιοτικῶν, μὲ συνεργασία εἰδικὰ προσανατολισμένου μικροβιολόγου, κλινικῶν γιατρῶν, ἀδελφῶν νοσοκόμων, ἐπιδημιολόγου καὶ ἐκπροσώπου τοῦ διοικητικοῦ προσωπικοῦ, μὲ ἔργο τὴ συντονισμένη ἀντιμετώπιση τῶν λοιμώξεων κατὰ τὸ σύγχρονο πνεῦμα καὶ μὲ τὴ βοήθεια ἠλεκτρονικῶν ὑπολογιστῶν καὶ συστήματος καταγραφῆς. Οἱ μονάδες αὗτὲς θὰ πρέπει, νὰ διατελοῦν ὑπὸ διανοσοκομειακῆς συνδέσεως ὑπὸ τὴν ὑψηλὴ ἐπιτεία ἀνώτερης κρατικῆς ἐπιτροπῆς. Καὶ νὰ ἐκπαιδεύουν συστηματικὰ τόσο τοὺς γιατροὺς, προπτυχιακὰ καὶ μεταπτυχιακὰ, γιὰ τὰ τροποποιούμενα ἀντιβιοτικά θέματα, ὅσο καὶ τὸ νοσηλευτικὸ προσωπικὸ (45). Δὲν νομίζω ὅτι εἶναι ὑπερβολὴ τὸ νὰ ὑποστηρίξω τὴν ἀνάγκη γιὰ τὴν καθιέρωση εἰδικότητος ἀντιμικροβιακῶν χημειοθεραπευτῶν ἢ ἀντιβιολόγων κατὰ τὸν τύπο τῶν χημειοθεραπευτῶν τῶν κακοήθων νεοπλασιῶν.

Στὴ χώρα μας γιὰ τὴν ἀντιμετώπιση τοῦ προβλήματος τῶν ἀντιβιοτικῶν ἔχει συμβάλει πολλαπλῶς ἤδη ἐπὶ μία τριακονταετία καὶ περισσότερο ὁ Καθηγ. κ. Δάϊκος. Αἰσθάνομαι τὴν ἀνάγκη νὰ τονίσω ὅτι κάθε ἔπαινος γιὰ τὸν ἴδιο καὶ τὴ Σχολὴ του εἶναι μικρὸς γιὰ νὰ ἐκφράσει τὸ ἔργο ποὺ ἔχει ἐπιτελεσθεῖ. Ἀναμφισβητήτως ἔσωσε πολλὰς ζωές. Ἡ προσπάθεια ὅμως πρέπει νὰ συνεχισθεῖ ἐνδυνάστευτα ὑπὸ συστηματικότερες ἐκπαιδευτικὲς καὶ ὀργανωτικὲς προϋποθέσεις, κατὰ τὰ πρότυπα ποὺ συνιστῶνται ἀπὸ τὸν Παγκ. Ὁργ. Ὑγείας καὶ διὰ συνεργασίας σὲ διεθνή κλίμακα, γιὰτὶ τὸ πρόβλημα τῶν λοιμώξεων μὲ τὴ σύγχρονη μαζικὴ ἀλληλεπικοινωνία τῶν λαῶν παίρνει διεθνεῖς οἰκολογικὲς διαστάσεις.

Κύριε Πρόεδρε, Κυρία Φλέμιγκ, Κυρίες καὶ Κύριοι.

Ἡ ἐπιστημονικὴ πρόοδος σὲ κάθε τομέα τοῦ ἐπιστητοῦ ἐπιτελεῖται σὲ ἀλληλοδιάδοχες ἐφευρετικὲς συμβολές, μεγάλες ἢ μικρές. Ἡ καθεμία ἀπ' αὐτὲς συμπληρώνει ἢ διορθώνει τὶς προηγούμενες καὶ φωτίζει τὶς ἐπόμενες. Οἱ μεγάλες ἐφευρέσεις διανοίγουν μεγάλες λεωφόρους, τὶς ὁποῖες ἐδρύνουν οἱ μικρὲς γιὰ τὴν ἐπιτυχία τοῦ ἐπιστημονικοῦ στόχου.

Με την απαράμιλλη ανακάλυψη του Fleming ανοίχθηκαν κατά την πρόσφατη τεσσαρακονταετία μεγάλες λεωφόροι στη Μικροβιολογία, τη Θεραπευτική, και τη Βιολογία, των οποίων η εϋρυνση συνεχίζεται συστηματικά σὲ διεθνή κλίμακα μὲ πολλοὺς προβληματισμούς, ἐπ' ἀγαθῷ τῆς ἀνθρωπότητας.

Μὲ συναίσθημα βαθύτατης εὐγνωμοσύνης θὰ εἶναι συνδεδεμένος μαζί του αἰωνίως ὄχι μόνο καθένας γιατρός, μὰ καὶ καθένας ἄνθρωπος, γιὰ τὴ χωρὶς προηγούμενο ἐπιστημονικὴ καὶ κοινωνικὴ του δημιουργία καὶ προσφορά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ν. Λοῦρος, Πρακτικά Ἀκαδημίας Ἀθηνῶν 1985.
2. Γ. Μερίκας, Πρακτικά Ἀκαδημίας Ἀθηνῶν 1979, 69 - 83.
3. G. Domack, Dtsch. Med. Wschr. 1935, 61, 250.
4. P. Vuillemin, Ass. Franc. avance sc., 1889, part 2, 525 - 543.
5. R. J. J. Dubos, Exp. Med. 70, 1 - 11.
6. S. A. Waksman and H. A. Lechevalier, The actinomyces, Vol. 3, 1962, London, Baillière.
7. A. Kucers and N. Mck Bennet, The use of antibiotics, 1979, 3d Ed.
8. A. R. Martin, Antibiotics, 224 - 294.
9. A. B. Cunha and A. M. Ristuccia, Med. Cl. N. Amer, 1982, 66, 283 - 291.
- 9a. I. M. Gould, Br. M.J. 1985, 290, 878.
10. P. A. Gross, Choice of antimicrobial agent. In: Infectious diseases in general medical practice.
11. L. P. Garrot and F. O'Grady, Antibiotic and Chemotherapy, 1971 (Livingstone).
13. L. P. Garrot and F. O'Grady, Antibiotic and Chemotherapy, 1971.
14. J. J. Schentag and F. M. Gengo, Med. Cl. N. Amer. 1982, 66, 39 - 49.
15. G. M. Eliopoulos and R. C. Moellering. Med. Cl. N. Am. 1982, 66, (Jan), 3 - 17.
16. A. Whelton, Med. Cl. N. Am. 1982, 66, (Jan), 267 - 281.
17. S. J. Rehm and M. C. Mc Henry, M.Cl. N. Am. 1983, 67, (Jan), 57 - 98.
18. H. M. Grieco, Med. Cl. N. Am. 1982 (Jan) 66, 25 - 27.
19. H. C. Neu, Am. J. Med. 1984, 77, 11 - 23.
20. S. B. Levy, Infection Control, 1983, 4, 195 - 197.
21. Falkow, Infections multiple drug resistance, London, 1975.
22. T. J. Foster and N. Klecker, N. York Acad. Press, 1981, 207 - 225.
23. K. Towner and Oth. Antimicrob. agents Chemother. 1982, 21, 336 - 338.
24. G. G. Jackson, Leading articles. J. Antimicrob. Chemotherapy (1979), 5, 1 - 15.
25. Proceeding of a Symposium. Am. J. Med. 1984 (May), 76, 1 - 240.
26. Edit. N. Engl. J. Med. 1984, 311, 663 - 664.

27. S. M. Finegold and W. M. Kirby. *Am. J. Med.* 1984, 77, 1 - 2.
28. M. Sun, *Science* 1984, 226, 144 - 146.
29. S. D. Holmberg and Oth, *Science* 1984, 225, 833 - 835.
30. M. C. Mc Henry and A. J. Weinstein, *Symposium on infections in office practice*; p. 3 - 13.
31. S. J. Rehm and M. C. Mc Henry, *Symposium on infections in office practice*; p. 37 - 85.
32. Buckworld and A. R. Ronald, *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 1979 5, 129 - 136.
33. S. Levin, *Leading articles J. Antimicrob. Chemotherapy* 1982, 9, 247 - 251.
34. C. R. Moellering, *Am. J. Med.* 1984, 77, 1.
35. W. R. Sandusky, *Symposium on surgical infections. Surg. Cl. N. Amer.* 1980, 60, 83 - 92.
36. J. G. Cow, *Leading Article. J. Antimicrob. Chemotherapy* 1981, 7, 589 - 591.
37. T. E. Miller, *Editorial. Eur. J. Clin. Microb.* 1984 (August), p. 285 - 287.
38. P. K. Peterson, *Am. J. Med.* 1984, 76, 2 - 10.
39. H. C. Neu, *Am. J. Med.* 1984, 76, 240 - 243.
40. *Proceedings of a Symposium. Impact of the patient at risk on current and future antimicrobial therapy, Am. J. Med.* 1984, 76, 240 - 243.
41. E. A. Swabb, *Am. J. Med.* 1985, 78, 11 - 18.
42. Aztreonam. Neu, H. C. *Am. J. Med.* 1985, 78, 1.
43. F. W. Grady, *B.M.J.* 1982, 284, 369 - 370.
44. Dirk van der Waaij, *The importance of colonization resistance* (1983).
45. D. Cooke and Oth, *J. Antimicrob. Chemotherapy* 1980, 6, 435 - 443.