

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ - ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

14.1 Γενικά.

Τα αντιμικροβιακά χημειοθεραπευτικά φάρμακα μπήκαν στην υπηρεσία της θεραπευτικής το 1935 από τον Domag ο οποίος παρατήρησε ότι μία ερυθρά χρωστική είχε αντιμικροβιακή δράση. Επίσης ο Paul Ehrlich, ο ερευνητής που, όπως είναι γνωστό, διατύπωσε την θεωρία των υποδοχέων στις αρχές του αιώνα, χρησιμοποίησε τη σαλβαράνη (αντιμικροβιακό φάρμακο) για τη θεραπεία της σύφιλης.

Ο όρος «χημειοθεραπευτικά» οφείλεται στο ότι τα πρώτα αντιμικροβιακά φάρμακα παρασκευάστηκαν με καθαρά χημικές μεθόδους. Πέρασαν πολλά χρόνια για να ανακαλυφθούν τα αντιβιοτικά, ουσίες που προέρχονται από μικροοργανισμούς, και καταστρέφουν άλλους μικροοργανισμούς (κόκκους, βακτηρίδια, μύκητες κλπ.) ή αναστέλλουν την ανάπτυξή τους.

Το πρώτο αντιβιοτικό που χρησιμοποιήθηκε στην θεραπευτική ήταν η πενικιλίνη (1940). Ο Fleming, το 1929, ανακοίνωσε ότι μια ουσία, που προέρχεται από ένα μικροοργανισμό, το μύκητα *penicillium notatum*, αναστέλλει την ανάπτυξη παθογόνων μικροβίων.

Από τότε πολλά χρήσιμα αντιβιοτικά έχουν απομονωθεί από διάφορους μικροοργανισμούς και από τις πιο απίθανες πηγές π.χ. οι κεφαλοσπορίνες απομονώθηκαν για πρώτη φορά από ένα μύκητα, ο οποίος βρέθηκε σε έναν οχετό στη Σαρδηνία.

Η ικανότητα των αντιμικροβιακών φαρμάκων να αναστέλλουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των μικροοργανισμών ή να τους εξοντώνουν, χωρίς να καταστρέφουν τα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού, οφείλεται στο ότι παρεμβαίνουν σε διάφορες λειτουργίες (π.χ. μεταβολικές) των μικροοργανισμών, που δεν πραγματοποιούνται στον άνθρωπο.

Διαιρούνται συνήθως σε δύο κατηγορίες:

- α) στα μικροβιοκτόνα, δηλ. αυτά που θανατώνουν τους μικροοργανισμούς και
- β) στα μικροβιοστατικά, δηλ. αυτά που αναστέλλουν την ανάπτυξή τους.

Τα αντιμικροβιακά φάρμακα ασκούν την δράση τους με ένα από τους παρακάτω τρόπους:

1. Αναστολή της παραγωγής του φολικού οξέος. Τα μικρόβια, σε αντίθεση με τον άνθρωπο, συνθέτουν φολικό οξύ (βιταμίνη), που είναι απαραίτητο για την ανάπτυξή τους.

Οι σουλφοναμίδες (χημικά αντιμικροβιακά φάρμακα), των οποίων η χημική δομή μοιάζει με τη χημική δομή του π — αμινοβενζοϊκού οξέος (PABA), απαραίτητου

συστατικού για τη σύνθεση του φολικού οξέος, ενσωματώνονται στο μόριο του φολικού οξέος αντί του PABA. Το παράγωγο που σχηματίζεται είναι αδρανές, με αποτέλεσμα τα μικρόβια να μην μπορούν να πολλαπλασιασθούν.

2. Αναστολή της συνθέσεως του κυτταρικού τοιχώματος.

Το μικροβιακό κυτταρικό τοίχωμα συντίθεται από διάφορα αμινοξέα, νουκλεοτίδια και μουκονουκλεοτίδια. Διάφορα αντιβιοτικά δρουν αναστέλλοντας την περίπλοκη αυτή κυτταρική σύνθεση, με αποτέλεσμα να θανατώνουν τους μικροοργανισμούς.

3. Αναστολή της πρωτεϊνικής συνθέσεως.

Τα μικροβιακά κύτταρα, όπως και τα άλλα κύτταρα, κατασκευάζουν πρωτεΐνες από διάφορα αμινοξέα στα κυτταροπλασματικά τους ριβοσώματα. Μία ουσία πρωτεϊνικής φύσεως, το αγγελιοφόρο RNA, καθορίζει τη σειρά, με την οποία τα διάφορα αμινοξέα συνδέονται για να σχηματίσουν την πρωτεΐνη, ενώ μία άλλη ουσία, ο μεταφορέας RNA, μεταφέρει τα κατάλληλα αμινοξέα, εκεί που χρειάζονται.

Τα αντιμικροβιακά φάρμακα έχουν την ικανότητα να διαταράζουν αυτή τη διεργασία με πολλούς τρόπους. Έτσι η πρωτεΐνη που σχηματίζεται τελικά περιέχει αμινοξέα λάθος τοποθετημένα, δεν μπορεί να εκπληρώσει τον προορισμό της και το μικρόβιο σταματάει να αναπτύσσεται.

Πολλές φορές τα μικρόβια, παρ' όλη την παρουσία των αντιμικροβιακών φαρμάκων εξακολουθούν να αναπτύσσονται. Το φαινόμενο αυτό καλείται αντίσταση του μικροβίου στα φάρμακα αυτά. Οφείλεται δε σε διάφορους λόγους:

Το φάρμακο μπορεί να αδρανοποιηθεί από ορισμένα ένζυμα, που εκκρίνουν οι μικροοργανισμοί. Π.χ. διάφορα μικρόβια αναπτύσσουν αντίσταση στην πενικιλίνη, επειδή παράγουν ένα ένζυμο, την πενικιλινάση, που είναι βιολογικός ανταγωνιστής της πενικιλίνης και την εξουδετερώνει.

Ο μικροοργανισμός επίσης κατά τον πολλαπλασιασμό του μπορεί να αλλάξει ορισμένες από τις ιδιότητές του (μετάλλαξη), πράγμα που έχει ως αποτέλεσμα να γίνει ανθεκτικός στη δράση των φαρμάκων (δημιουργία ανθεκτικών στελεχών).

Η ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών μπορεί να επέλθει μετά από μακροχρόνια χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων.

Ακόμα ορισμένα μικρόβια, που αποτελούν την φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα του ανθρώπινου οργανισμού, μπορεί να μεταλλαχθούν και να εισέλθουν στην κυκλοφορία, δημιουργώντας παθολογικές καταστάσεις. Αυτό συμβαίνει όταν η φυσιολογική αυτή χλωρίδα καταστραφεί για διάφορους λόγους. Το φαινόμενο αυτό λέγεται **υπερμόλυνση**.

Η αλόγιστη, λοιπόν, χρήση αντιβιοτικών δημιουργεί ανθεκτικά στελέχη μικροβίων με κίνδυνο να φθάσομε κάποτε στο σημείο να μην διαθέτομε φάρμακα για την εξουδετέρωσή τους.

Για να επιτευχθεί σωστό θεραπευτικό αποτέλεσμα με τη χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων πρέπει τα φάρμακα αυτά:

- α) Να μην είναι τοξικά.
- β) Να μην καταστρέφονται από τα διάφορα ένζυμα.
- γ) Να μην αποβάλλονται γρήγορα και να παραμένουν δραστικά για αρκετό χρό-

νο, ώστε να εμποδίζεται η ανάπτυξη των παθογόνων μικροοργανισμών (χωρίς να προκαλούνται ανωμαλίες στα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού).

δ) Να μην προσβάλλουν τη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα του οργανισμού.

Όταν ένα αντιβιοτικό αναστέλλει ταυτόχρονα την ανάπτυξη πολλών ειδών μικροοργανισμών, τότε το αντιβιοτικό είναι γνωστό ως αντιβιοτικό **ευρέος φάσματος**. Αντιθέτως, υπάρχουν τα **στενού φάσματος αντιβιοτικά**, που περιορίζουν την ανάπτυξη μικρού αριθμού ειδών μικροβίων.

Η εκλογή του κατάλληλου αντιμικροβιακού για την αντιμετώπιση ορισμένης λοίμωξης, πρέπει να στηρίζεται στη μικροβιολογική εξέταση και στα ειδικά **αντιβιογράμματα**, που είναι ο εργαστηριακός έλεγχος της ειδικής ευαισθησίας του μικροοργανισμού στα αντιβιοτικά.

14.2 Σουλφοναμίδες.

Τα φάρμακα αυτά είναι τα παλαιότερα αντιμικροβιακά που παρασκευάστηκαν συνθετικά και κυριάρχησαν στη θεραπευτική μέχρι την ανακάλυψη της πενικιλλίνης και των άλλων αντιβιοτικών.

Οι σουλφοναμίδες που χρησιμοποιούνται συνήθως, είναι η σουλφαδιαζίνη, η σουλφαμεραζίνη, η σουλφαμεθαζίνη, που απορροφώνται πολύ γρήγορα, και οι σουλφισοξαζόλη και σουλφασομίδίνη που δεν απορροφώνται εύκολα. Οι τελευταίες, επειδή ακριβώς είναι δυσαπορρόφητες, χρησιμοποιούνται για τοπική χημειοθεραπεία του γαστρεντερικού σωλήνα.

Κατανέμονται σε όλους τους ιστούς και τα υγρά του σώματος και διαπερνούν όλους τους φραγμούς, αποβάλλονται δε από τα ούρα. Επειδή οι περισσότερες σουλφοναμίδες και τα μεταβολικά τους παράγωγα είναι δυσδιάλυτα στα ούρα, υπάρχει κίνδυνος αποφράξεως των ουροφόρων οδών (αιματοουρία και πόνος).



Σχ. 14.2.
Σουλφοναμίδες (παρενέργειες).

Οι σουλφοναμίδες εξασκούν αντιμικροβιακή δράση, κυρίως εναντίον μικροοργανισμών, που έχουν ανάγκη το παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ (PABA) για να αναπτυχθούν.

Χρησιμοποιούνται εναντίον του μηνιγγιτιδοκόκκου της μηνιγγίτιδας και για την θεραπεία λοιμώξεων των ουροφόρων οδών και του γαστρεντερικού σωλήνα.

Οι κυριότερες παρενέργειες των σουλφοναμιδών οφείλονται στην ανάπτυξη υπερευαισθησίας, κυρίως μετά από τοπική χρήση. Τα χαρακτηριστικά της αλλεργικής αυτής αντιδράσεως είναι δερματίτιδα, πυρετός, αναιμίες και λευκοπενία (μικρός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων) (σχ. 14.2).

14.3 Αντιβιοτικά.

α) Πενικιλίνες.

Οι πενικιλίνες είναι αντιβιοτικά που απομονώθηκαν από διάφορους μήκυτες του είδους *penicillium notatum* και *penicillium chrysogenum*, οι οποίοι αναπτύσσονται συχνά στα φρούτα και στο ψωμί.

Οι διάφορες πενικιλίνες, γνωστές ως πενικιλίνες F,G, K,O,V και X, έχουν παρόμοια χημική δομή και δράση. Από αυτές περισσότερο χρησιμοποιείται η G, γιατί είναι και η πιο δραστική. Είναι οργανικά οξέα με λευκό ή κίτρινο χρώμα, σταθερές σε ξηρά μορφή, αλλά ασταθείς σε διαλύματα. Γι' αυτό πρέπει πάντα στα σκευάσματα των πενικιλινών να σημειώνεται η ημερομηνία λήξεως της δράσεώς τους.

Οι πενικιλίνες διασπώνται, όπως ήδη αναφέρθηκε, από ένζυμα διάφορων μικροβίων, τις πενικιλινάσες και αδρανοποιούνται. Διασπώνται επίσης και από τα διάφορα οξέα, οπότε καταστρέφονται εύκολα από το γαστρικό υγρό. Γι' αυτό χορηγούνται συνήθως μαζί με αντιόξινα φάρμακα, όπως το ανθρακικό ασβέστιο.

Οι πενικιλίνες κατανέμονται εύκολα σε όλους τους ιστούς. Εξάιρεση αποτελεί ο εγκέφαλος, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, ο μυελός των οστών και ο οφθαλμός. Σε περίπτωση όμως φλεγμονής των μηνίγγων, κατανέμονται εύκολα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Το μεγαλύτερο ποσοστό τους αποβάλλεται γρήγορα από τα νεφρά. Μετά από μια ενδομυϊκή ένεση υδατικού διαλύματος πενικιλίνης, το φάρμακο εμφανίζεται στα ούρα σε 10 λεπτά, και το μεγαλύτερο μέρος του έχει αποβληθεί από τον οργανισμό σε δύο ώρες. Για να επιβραδυνθεί ο χρόνος της δράσεώς τους χορηγούνται με τη μορφή διαφόρων αλάτων, όπως είναι η προκαϊνούχος και βενζαθινική πενικιλίνη. Μια ουσία που αναστέλλει την απέκκρισή τους είναι η προβενεσίδη.

Οι πενικιλίνες δρουν αναστέλλοντας τη σύνθεση του μικροβιακού κυτταρικού τοιχώματος και θανατώνουν τα μικρόβια (μικροβιοκτόνα).

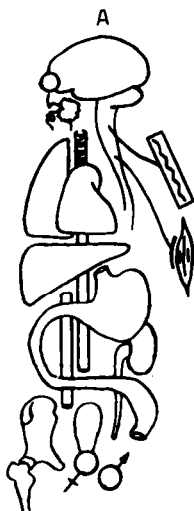
Είναι αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, δρουν εναντίον gram θετικών μικροοργανισμών, των σταφυλοκόκκων, στρεπτοκόκκων, του διπλόκοκκου της πνευμονίας, του βακίλλου του άνθρακα, του κλωστηριδίου του τετάνου και εναντίον gram αρνητικών μικροοργανισμών όπως η ναϊσέρια της γονόρροιας.

Γενικά οι πενικιλίνες δεν είναι τοξικές για τον άνθρωπο και τα άλλα θηλαστικά. Τοξικότητα εμφανίζουν μόνο όταν έλθουν σε άμεση επαφή με το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Έτσι, όταν σε κάποια νευροχειρουργική επέμβαση εγκεφάλου εφαρ-

μοσθεί τοπικά πενικιλίνη, εμφανίζονται πονοκέφαλοι, μυϊκός τρόμος, σπασμοί και κυάνωση.

Μετά από παρατεταμένη και αλόγιστη χρήση πενικιλινών δημιουργούνται ανθεκτικά στελέχη μικροβίων.

Η κυριότερη παρενέργεια των πενικιλινών είναι οι αλλεργικές αντιδράσεις. Οι αντιδράσεις αυτές μπορεί να εμφανισθούν αμέσως μετά τη χορήγησή τους ή μετά από λίγες ώρες ή ακόμα και μετά από μέρες (σχ. 14.3α).



Σχ. 14.3α.
Πενικιλίνες(παρενέργειες).

Οι πιο επικίνδυνες αλλεργικές αντιδράσεις είναι αυτές που εμφανίζονται αμέσως μετά τη χορήγηση. Χαρακτηρίζονται από τοπική αντίδραση στο σημείο της ενέσεως, ουρτικάρια, κνησμό, πυρετό, άσθμα, πολυαρθρίτιδα, αναφυλακτικό shock και μερικές φορές θάνατο. Γι' αυτό πριν από τη χορήγηση πενικιλίνης πρέπει να γίνεται έλεγχος με μικρή ποσότητα πενικιλίνης, που ενίεται υποδερμικώς και ελέγχεται η εμφάνιση ή μη αλλεργικής αντιδράσεως.

Οι ελαφρές αλλεργικές αντιδράσεις αντιμετωπίζονται συνήθως με τη χορήγηση αντιισταμινικών. Σε σοβαρότερες όμως περιπτώσεις, όπως το αναφυλακτικό shock χορηγείται αμέσως αδρεναλίνη και υδροκορτιζόνη.

β) Ημισυνθετικές και συνθετικές πενικιλίνες.

Μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί ικανοποιητική μέθοδος παρασκευής συνθετικής πενικιλίνης. Παρασκευάσθηκαν όμως παρόμοιες με αυτήν ουσίες, με μεθόδους ημισυνθετικές ή συνθετικές. Οι ημισυνθετικές πενικιλίνες είναι σκευάσματα, τα οποία έχουν ως βάση της δομής τους μία ουσία, που παραλαμβάνεται από φυσική πηγή (π.χ. καλλιέργεια μικροβίων) και στην οποία έχει προστεθεί με χημική μέθοδο ένα τμήμα του μορίου. Οι συνθετικές παρασκευάσθηκαν με χημικές μεθόδους.

Η δημιουργία των φαρμάκων αυτών οφείλεται στην ανάγκη να ελαττωθούν όσο γίνεται τα μειονεκτήματα της χορηγήσεως των φυσικών πενικιλινών. Τα

πλεονεκτήματά τους σε σχέση με τις φυσικές πενικιλίνες, είναι ότι δεν καταστρέφονται από τις πενικιλινάσες, δεν διασπώνται από το γαστρικό υγρό και δεν προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις, τουλάχιστον στον βαθμό που τις προκαλούν οι φυσικές πενικιλίνες. Είναι ευρέως φάσματος αντιβιοτικά και έχουν μεγαλύτερη διάρκεια δράσεως από τις πενικιλίνες.

Οι πιο γνωστές είναι η μεθικιλίνη, η εξακιλλίνη, η κλοξακιλλίνη, η φαινεθικιλίνη και η αμπικιλίνη. Όλες σχεδόν χορηγούνται και από το στόμα και παρεντερικώς. Η αμπικιλίνη έχει το πιο ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα.

γ) Στρεπτομυκίνη.

Αρκετά αντιβιοτικά έχουν απομονωθεί από διάφορα είδη στρεπτομυκήτων, τα οποία βρέθηκαν στο έδαφος. Λίγα όμως από αυτά χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική, επειδή είναι πολύ τοξικά και μπορεί να προκαλέσουν κώφωση.

Η στρεπτομυκίνη, που είναι ένα από αυτά, θεωρείται από τότε που ανακαλύφθηκε πολύ σημαντικό φάρμακο κατά της φυματώσεως.

Δεν απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα, γι' αυτό και χορηγείται παρεντερικώς. Διανέμεται σε όλους τους ιστούς του οργανισμού και αποβάλλεται από τα νεφρά.

Η αντιμικροβιακή της δράση στηρίζεται στην ικανότητά της να αναστέλλει το σχηματισμό των πρωτεϊνών των μικροβιακών κυττάρων. Μερικές φορές συνδυάζεται με πενικιλίνη για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών. Χρησιμοποιείται, όπως αναφέρθηκε, κυρίως για τη θεραπεία της φυματώσεως, σε συνδυασμό με άλλα αντιφυματικά φάρμακα, όπως το ΠΑΣ και η ισονιαζίδη. Εμφανίζει όμως δραστηριότητα και εναντίον μικροοργανισμών, που ανθίστανται στην πενικιλίνη. Μετά από επανειλημμένη χορήγηση δημιουργούνται ανθεκτικά στελέχη μικροβίων, με αποτέλεσμα να πάψει να είναι δραστική. Προκαλεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας, που εκδηλώνονται με πυρετό, εξανθήματα και άλλες αλλεργικές εκδηλώσεις. Η χρήση της πρέπει να είναι περιορισμένη και με σύγχρονη ιατρική παρακολούθηση, γιατί όπως ήδη αναφέρθηκε, σε μεγάλες δόσεις προκαλεί κώφωση (σχ. 14.3β).

Η συνδυασμένη χορήγηση στρεπτομυκίνης και άλλων αντιμικροβιακών φαρμάκων με παρόμοια δράση επιβραδύνει τη δημιουργία ανθεκτικών στελεχών.

Τέτοια αντιμικροβιακά φάρμακα είναι η νεομυκίνη, η καναμυκίνη, η παρομυκίνη, η γενταμυκίνη και η φραμυκετίνη. Εμφανίζουν παρόμοιες παρενέργειες με τη στρεπτομυκίνη και χρησιμοποιούνται κυρίως για τοπική χημιοθεραπεία στο δέρμα και στον γαστρεντερικό σωλήνα, επειδή δεν απορροφούνται. Η γενταμυκίνη, ιδιαίτερα είναι δραστική σε διάφορες ουρολοιμώξεις, που οφείλονται στην ψευδομονάδα την αεριογόνο. Επίσης σταφυλόκοκκοι, που είναι ανθεκτικοί σε άλλα αντιβιοτικά, είναι συχνά ευαίσθητοι στη γενταμυκίνη.

δ) Κεφαλοσπορίνες.

Ο βασικός πυρήνας του μορίου των κεφαλοσπορινών μοιάζει με τον αντίστοιχο πυρήνα των πενικιλινών. Η αρχική ουσία, που απομονώθηκε και λέγεται κεφαλοσπορίνη C, εμφανίζει μέτρια αντιμικροβιακή ικανότητα. Η χημική όμως υποκατάσταση ενός τμήματος του μορίου της βελτίωσε την αντιμικροβιακή της δράση και έτσι σήμερα υπάρχουν τρία ημισυνθετικά παράγωγά της στην υπηρεσία της θερα-

πευτικής, η κεφαλοθίνη, η κεφαλοριδίνη και η κεφαλεξίνη. Είναι αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, δραστικά εναντίον του στελέχους σταφυλοκόκκου που είναι ανθεκτικός στις πενικιλίνες, του κολοβακτηριδίου, του πρωτέα και της κλεμψιέλλας. Δρουν καταστρέφοντας το κυτταρικό τοίχωμα των μικροβίων.

Χορηγούνται με ικανοποιητικά αποτελέσματα σε λοιμώξεις του αναπνευστικού, του ουροποιητικού, του γαστρεντερικού συστήματος και του δέρματος.

Το μεγάλο πλεονέκτημά τους είναι ότι δεν καταστρέφονται από τις πενικιλινάσες.

Οι κυριότερες παρενέργειές τους είναι δερματικές αλλεργικές εκδηλώσεις, θρομβοφλεβίτιδες μετά από ενδοφλέβια ένεση και πόνος μετά από ενδομυϊκή ένεση (σχ. 14.3γ).



Σχ. 14.3β.
Στρεπτομυκίνη (παρενέργειες).



Σχ. 14.3γ.
Κεφαλοσπορίνες (παρενέργειες).

ε) Χλωραμφενικόλη.

Η χλωραμφενικόλη απομονώθηκε αρχικά από ένα στέλεχος του στρεπτομύκητα *venezuelae*, αλλά σήμερα παρασκευάζεται συνθετικά.

Απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα, διανέμεται σε όλους τους ιστούς του οργανισμού και αποβάλλεται από τα νεφρά.

Είναι αντιβιοτικό ευρέος φάσματος, δρα εναντίον gram θετικών μικροοργανισμών και εξασκεί τη δράση της αναστέλλοντας την πρωτεϊνική σύνθεση των μικροβιακών κυττάρων (μικροβιοστατικό).

Θεωρείται το κυριότερο αντιβιοτικό για την καταπολέμηση του τυφοειδούς πυρετού και για τη θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε ρικέτσιες (είδος μικροβίων).

Κυκλοφορεί με διάφορες παρασκευαστικές μορφές, όπως καψάκια, αλοιφές, ενέσιμα και οφθαλμικά διαλύματα.

Περνάει τον αιματοπλακομντιακό φραγμό. Στα νεογνά προκαλεί το καλούμενο φαιό σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από υποθερμία, κυάνωση και διάταση της κοιλιάς. Επειδή παρουσιάζει πολλές και επικίνδυνες παρενέργειες, όπως απλαστική αναιμία, ναυτία, διάρροια και καταστροφή της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας, η χρήση της πρέπει να γίνεται με πολύ προσοχή (σχ. 14.3δ).



Σχ. 14.3δ.

Χλωραμφενικόλη (παρενέργειες).



Σχ. 14.3ε.

Κυκλοσερίνη (παρενέργειες).

στ) Κυκλοσερίνη.

Δρα εναντίον θετικών και αρνητικών κατά gram μικροβίων. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης μαζί με άλλα αντιφυματικά φάρμακα, όπως η ισονιαζίδη. Προκαλεί σοβαρότατες παρενέργειες στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, όπως υπνηλία, διανοητική σύγχυση και επιληπτικές προσβολές (σχ. 14.3ε).

ζ) Τετρακυκλίνες.

Το πρώτο από τα παράγωγα αυτής της ομάδας, η χλωροτετρακυκλίνη, χρησιμοποιήθηκε στη θεραπευτική το 1948.

Παραλαμβάνεται από ένα είδος στρεπτομύκητα και μικρές αλλαγές στο μόριο της έχουν ως αποτέλεσμα τη δημιουργία παραγώγων που χρησιμοποιούνται ευρύτατα, την τετρακυκλίνη και την οξυτετρακυκλίνη.

Είναι δραστικές σε μεγάλη ποικιλία μικροοργανισμών και ασκούν μικροβιοστατική δράση (αναστέλλουν την πρωτεϊνική σύνθεση).

Δεν πρέπει να συνδυάζεται η χορήγησή της με άλλα μικροβιοκτόνα αντιβιοτικά π.χ. με πενικιλίνη.

Χορηγούνται για τη θεραπεία της χρόνιας βρογχίτιδας και σπανίων λοιμώξεων, όπως ο άνθρακας, το τράχωμα, η αεριογόνος γάγγραινα, ο τύφος, η χολέρα, οι αμοιβαδιώσεις, κ.ά.

Οι τετρακυκλίνες απορροφούνται με βραδύ ρυθμό. Αυτός είναι βασικά και ο λόγος που εμφανίζουν ως κύρια παρενέργεια διάρροια.

Προκαλούν επίσης καταστροφή της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας, όπως και την ανάπτυξη ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών.

Σε παιδιά κάτω των 7 ετών και σε έγκυες δεν πρέπει να χορηγούνται τετρακυκλίνες, γιατί ευνοούν την εναπόθεση ασβεστίου στα οστά και στα δόντια και προκαλούν κιτρίνισμα στη δεύτερη οδοντοφυΐα (σχ. 14.3στ).



Σχ. 14.3στ.
Τετρακυκλίνες (παρενέργειες).

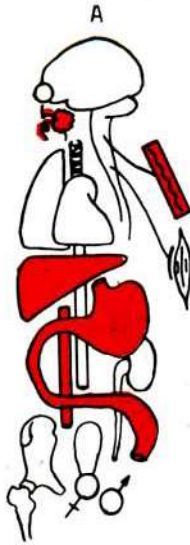
η) Ερυθρομυκίνη.

Η ερυθρομυκίνη παραλαμβάνεται από το στρεπτομύκητα erythreus και έχει φάσμα ενέργειας παρόμοιο με της πενικιλίνης. Γι' αυτό χρησιμοποιείται ιδιαίτερα σε άτομα που παρουσιάζουν ευαισθησία στην πενικιλίνη, καθώς και εναντίον μικροβίων που είναι ανθεκτικά σ' αυτήν. Κυκλοφορεί με τη μορφή δισκίων, σταγόνων, εναιωρημάτων και ενέσεων. Η διάρροια είναι μια από τις πιο κοινές παρενέργειές της και οφείλεται μάλλον στην καταστροφή της εντερικής χλωρίδας, που προκαλεί η χρήση του αντιβιοτικού αυτού. Θεωρείται επίσης τοξική για το ήπαρ. Ένα άλλο αντιβιοτικό με παρόμοιο φάσμα ενέργειας όπως της ερυθρομυκίνης, είναι η ολεανδομυκίνη (σχ. 14.3ζ).

θ) Βακιτρακίνη και πολυμυξίνες.

Η βακιτρακίνη ανακαλύφθηκε σε μια καλλιέργεια βακίλλου, που απομονώθηκε από μολυσμένη πληγή παιδιού. Είναι δραστική στον αιμολυτικό σταφυλόκοκκο και κυρίως σε gram θετικούς κόκκους.

Δεν απορροφάται από το στόμα, και γι' αυτό χορηγείται παρεντερικώς. Η βακιτρακίνη χρησιμοποιείται κυρίως για διάφορες δερματικές μολύνσεις, σε συνδυα-



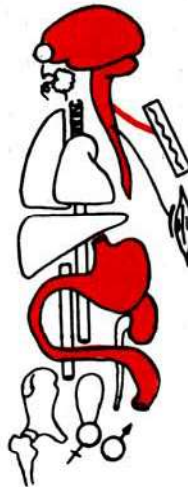
Σχ. 14.3ζ.

Ερυθρομυκίνη και ολεανδομυκίνη (παρενέργειες).



Σχ. 14.3η.

Βακιτρακίνη (παρενέργειες).



Σχ. 14.3θ.

Πολυμυξίνη (παρενέργειες).

σμό με νεομυκίνη και πολυμυξίνη (σχ. 14.3η)

Οι πολυμυξίνες χρησιμοποιούνται κυρίως σε λοιμώξεις, που προκαλούνται από την ψευδομονάδα την αεριογόνο. Είναι λιγότερο τοξικές από τη βακιτρακίνη και χρησιμοποιούνται, όπως και αυτή, για τοπική εφαρμογή στο δέρμα, στα μάτια και σ' αυτά (σχ. 14.3θ).

1) Αντιβιοτικά για ανθεκτικά στην πενικιλίνη μικρόβια.

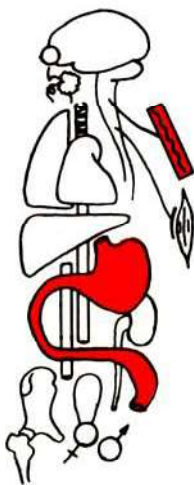
Όπως ήδη αναφέρθηκε, ένα από τα βασικά προβλήματα που αντιμετωπίζονται με τη χρήση των πενικιλινών και των παραγώγων τους είναι η δημιουργία ανθεκτικών στελεχών των μικροβίων. Έτσι, πολλά από τα νεώτερα αντιβιοτικά που παρασκευάστηκαν τα τελευταία χρόνια έχουν ως σκοπό την καταπολέμηση αυτών των στελεχών του σταφυλοκόκκου, ο οποίος είναι ιδιαίτερα ενοχλητικός.

Τέτοια αντιβιοτικά είναι η νοβοβιοκίνη, η λινκομυκίνη, η κλυνταμυκίνη και η βανκομυκίνη. Χορηγούνται από το στόμα, πλην της βανκομυκίνης, που χορηγείται ενδοφλεβίως.

1α) Αντιμυκητιστακά αντιβιοτικά.

Οι μύκητες είναι μικροοργανισμοί που προκαλούν ασθένειες του δέρματος των βλεννογόνων και των ιστών. Πολύ συνηθισμένες μορφές μυκητιάσεως είναι οι καντινιάσεις, που προκαλούνται από τον μύκητα *candida albicans* (ονυχίες, περιο-νυχίες, στοματίτιδα κλπ.), κυρίως όταν καταστραφεί η φυσιολογική χλωρίδα του οργανισμού από τη συχνή χορήγηση άλλων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Οι μυκητιάσεις απαιτούν μακροχρόνια θεραπεία, τοπική ή γενική, και δεν είναι καθόλου σπάνια η ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών των μυκήτων. Αν και μερικά αντιβακτηριακά αντιβιοτικά, όπως οι τετρακυκλίνες, έχουν και αντιμυκητιστακή δράση, σπάνια χρησιμοποιούνται γι' αυτό το σκοπό, μια και υπάρχουν φάρμακα με ειδική δράση στους μύκητες. Τα κυριότερα φάρμακα της ομάδας αυτής είναι η νυστατίνη, η αμφοτερικίνη και η γκριζοφουλβίνη. Η νυστατίνη χρησιμοποιείται μόνο για τη θεραπεία τοπικών λοιμώξεων επειδή δεν απορροφάται ούτε από το στόμα ούτε παρεντερικώς (σχ. 14.3 1).

Η αμφοτερικίνη εφαρμόζεται τοπικά, αλλά χορηγείται και ενδοφλεβίως. Είναι ιδιαίτερα τοξική. Προκαλεί βλάβες στα νεφρά, πυρετό, αναιμία, και τοπικά θρομβοφλεβίτιδα (σχ. 14.3 1α).



Σχ. 14.3ι.
Νυστατίνη (παρενέργειες).



Σχ. 14.3 1α.
Αμφοτερικίνη (παρενέργειες).

Η γκριζεοφουλβίνη είναι δραστική κυρίως στα δερματοφύτα (είδος μυκήτων) των νυχιών και πολλές φορές η θεραπεία τέτοιων καταστάσεων είναι ιδιαίτερα μακροχρόνια. Ο μεταβολισμός της γίνεται στο ήπαρ και ο ρυθμός του αυξάνει από την παρουσία φαινοβαρβιτάλης, με αποτέλεσμα να εξουδετερώνεται γρήγορα η δράση της. Γι' αυτό ασθενείς που παίρνουν βαρβιτουρικά για μεγάλο διάστημα, όπως π.χ. σε περιπτώσεις επιληψίας, χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις γκριζεοφουλβίνης για την αντιμετώπιση παθολογικών καταστάσεων (σχ. 14.3ιβ).



Σχ. 14.3ιβ.

Γκριζεοφουλβίνη (παρενέργειες).

14.4 Φάρμακα κατά των ιών.

Οι ιοί είναι παθογόνοι μικροοργανισμοί, που αναπτύσσονται μόνο μέσα στα ζωντανά κύτταρα. Εισέρχονται στα κύτταρα του οργανισμού και πολλαπλασιάζονται διαφοροποιώντας τις φυσιολογικές λειτουργίες τους. Το σώμα τους αποτελείται βασικά από νουκλεϊνικό οξύ (DNA - RNA), το οποίο καλύπτεται από πρωτεϊνικό περίβλημα. Μετά την ωρίμανσή τους μέσα στο κύτταρο (πολλαπλασιασμός του ιού, τροποποίηση του μεταβολισμού του κυττάρου, εμφάνιση της νόσου) βγαίνουν απ' αυτό. Στη συνέχεια το κύτταρο ή επανέρχεται στη φυσική του κατάσταση ή καταστρέφεται.

Η δημιουργία καταλλήλων φαρμάκων κατά των ιών παρουσιάζει μεγάλες δυσκολίες, ακριβώς επειδή οι ιοί πολλαπλασιάζονται μέσα στα ζωντανά κύτταρα. Τα φάρμακα, λοιπόν πρέπει αφ' ενός να αναστέλλουν την αναπαραγωγή του ιού και αφ' ετέρου να μην επηρεάζουν τη φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων. Άλλη βασική δυσκολία στη χημειοθεραπεία των ιώσεων αποτελεί το γεγονός, ότι η νόσος εμφανίζεται τις περισσότερες φορές μετά τον πολλαπλασιασμό των ιών. Για όλα αυτά είναι προτιμότερο να χορηγούνται φάρμακα για την προφύλαξη του οργανισμού από τους ιούς, παρά για την καταπολέμηση της ήδη εγκαταστημένης ασθένειας.

Τα κυριότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα κατά των ιώσεων είναι η αμανταδίνη, η ιωδοδεσοξουριδίνη (IU DR), το κυτοσινοαραβινοσίδιο, οι θειοσεμικαρβαζόνες και η ιντερφερόνη. Η αμανταδίνη φαίνεται ότι εμποδίζει την είσοδο των ιών στο κύτταρο, και ειδικότερα των ιών της παρωτίτιδας, της ιλαράς, της ερυθράς και της γρίπης του τύπου Α. Χρησιμοποιείται προφυλακτικώς και εμφανίζει ανεπιθύμητες ενέργειες από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (σχ. 14.4). Η ιωδοδεσοξουριδίνη (IU DR) και το κυτοσινοαραβινοσίδιο εφαρμόζονται τοπικά με τη μορφή κολλυρίων και αλοιφών, για τη θεραπεία του απλού έρπητα.



Σχ. 14.4.
Αμανταδίνη (πάρενέργειες).

Τα περισσότερα από τα φάρμακα αυτά βρίσκονται σε πειραματικό στάδιο και η χρήση τους δεν είναι διαδεδομένη.

14.5 Ανθελονοσιακά φάρμακα.

Το πλασμώδιο της ελονοσίας (Laveran 1880) ανήκει στην τάξη των σποροζώων, τα οποία μεταδίδονται στον άνθρωπο από τα δήγματα θηλυκών ανωφελών κουνουπιών.

Όταν τα σπορόζωα αυτά εισέλθουν στον οργανισμό, εξελίσσονται (διαιρούνται, πολλαπλασιάζονται) με αποτέλεσμα κάποια μορφή τους (μεροζωΐδια) να εγκατασταθεί και να παρασιτήσει μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Σε περιοδικά χρονικά διαστήματα τα ερυθρά αιμοσφαίρια σπάζουν και από μέσα βγαίνουν τα μεροζωΐδια. Τότε εκδηλώνονται τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της ελονοσίας, που είναι το ρίγος και ο πυρετός.

Ο καλύτερος τρόπος για την προφύλαξη του πληθυσμού από τη μετάδοση της ενοχλητικής αυτής ασθένειας, είναι η καταστροφή των ανωφελών κουνουπιών με εντομοκτόνα και άλλα μέσα.

Για τη θεραπεία όμως της ελονοσίας χορηγούνται τα ανθελονοσιακά χημειοθε-

ραπευτικά φάρμακα, που με κάποιο τρόπο επιδρούν σε ένα ή περισσότερα σημεία του κύκλου της εξέλιξης του πλασμωδίου, αναστέλλοντας την ανάπτυξή του.

Τέτοια φάρμακα είναι η κινίνη, η προγουανίνη, η πυριμεθαμίνη, η πριμακίνη, η χλωροκίνη και η αμοδιακίνη.

Ορισμένα από αυτά αναστέλλουν την ανάπτυξη των πλασμωδίων πριν από την είσοδό τους στα ερυθρά αιμοσφαίρια, οπότε είναι δυνατό να προληφθεί και η εξέλιξη της ασθένειας. Άλλα ανακουφίζουν τους ασθενείς από τα κλινικά συμπτώματα της νόσου. Γενικά, μετά από πλήρη θεραπεία με ανθελονοσιακά φάρμακα, ο οργανισμός αποκτά ανοσία στο στέλεχος του πλασμωδίου, που προκάλεσε την έλωση.

Η κινίνη, το πιο γνωστό ανθελονοσιακό φάρμακο, είναι αλκαλοειδές που απομονώθηκε από το φλοιό της κίνας. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο φλοιός της κίνας χρησιμοποιήθηκε ως ανθελονοσιακό φάρμακο εμπειρικά από το 17ο αιώνα.

Η κινίνη χορηγείται είτε από το στόμα είτε ενδοφλεβίως. Προκαλεί τοπική αναισθητική, αναλγητική και αντιπυρετική ενέργεια.

Στις συνηθισμένες θεραπευτικές δόσεις δεν προκαλεί σημαντικές παρενέργειες, εκτός από ζάλη, κεφαλαλγίες, βούισμα των αυτιών και φώτοφοβία. Σε μεγάλες δόσεις όμως μπορεί να προκαλέσει απώλεια της συνειδήσεως, κώμα και το θάνατο (σχ. 14.5).



Σχ. 14.5.
Κινίνη (παρενέργειες).

Η χλωροκίνη, η πριμακίνη και η αμοδιακίνη, που είναι συνθετικά ανθελονοσιακά φάρμακα, δεν προκαλούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Μετά όμως από μακροχρόνια χορήγηση προκαλούν αμφιβληστροειδοπάθεια, λευκοπενία και χρώση των νυχιών. Συνδυασμένη χορήγηση πριμακίνης και χλωροκίνης οδηγεί σε ικανοποιητικά θεραπευτικά αποτελέσματα.

14.6 Χημειοθεραπευτικά του «καρκίνου».

Ο καρκίνος, όπως είναι γνωστό, αποτελεί το σοβαρότερο πρόβλημα της θεραπευτικής, αφού δεν έχει βρεθεί μέχρι σήμερα ριζικός τρόπος για την αντιμετώπισή του.

Σε μερικά όμως είδη καρκίνου, και αφού γίνει έγκαιρα η διάγνωσή του, επιτυγχάνονται ικανοποιητικά θεραπευτικά αποτελέσματα με τη χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία και χειρουργικές επεμβάσεις.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη «χημειοθεραπεία» του καρκίνου είναι κυρίως τα αλκυλιούντα φάρμακα. Ονομάζονται έτσι γιατί παραχωρούν ομάδες αλκυλίων στις πρωτεΐνες ή στα πυρηνικά οξέα ζώντων κυττάρων, με αποτέλεσμα την ανατροπή της φυσιολογικής τους λειτουργίας.

Τα φάρμακα αυτά παρουσιάζουν μία εκλεκτική δράση σε κύτταρα που πολλαπλασιάζονται με πολύ έντονο ρυθμό (όπως είναι τα νεοπλασματικά κύτταρα) και έτσι διακόπτουν τον πολλαπλασιασμό τους.

Σήμερα χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική οι αζωθυπιρίτες, όπως η μεχλωραιθιμίνη, η τριμουστίνη, η κυκλοφωσφαμίδη, η χλωραμβουκίλη και οι αιθυλενιμίνες, όπως η τριαιθυλενεμιλαμίνη, η τριαιθυλενοφωσφοραμίδη, η τριαιθυλενεθειοφωσφοραμίδη και η βουσουλφάνη.

Εμφανίζουν ικανοποιητικά θεραπευτικά αποτελέσματα σε ορισμένα είδη καρκίνου, όπως η λεμφική λευχαιμία, οι νεοπλασίες μαστών, ωοθηκών και πνευμόνων.

Τα φάρμακα αυτά παρουσιάζουν δυστυχώς πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες, που μερικές φορές μπορεί να είναι και ιδιαίτερα επικίνδυνες: Καταστέλλουν τον ανοσολογικό μηχανισμό και οι άνθρωποι που χρησιμοποιούν τέτοια φάρμακα είναι ιδιαίτερα ευπαθείς σε μικροβιακές προσβολές. Αναστέλλουν την παραγωγή των ερυθρών συστατικών του αίματος, των σπερματοζωαρίων και των ωαρίων. Λόγω της χημικής ομοιότητας τους με την ακετυλοχολίνη, εμφανίζουν και χολινεργική δράση.

Επίσης διεγείρουν το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και προκαλούν ναυτία, εμετό, ζαλάδα αλλά και παράλυση όταν λαμβάνονται σε μεγάλες δόσεις.

Ακριβώς επειδή παρουσιάζουν τόσες πολλές παρενέργειες, πρέπει να χορηγούνται περιοδικά και με σύγχρονο εργαστηριακό έλεγχο.

14.7 Ερωτήσεις.

1. Πώς ασκουν την δράση τους τα αντιμικροβιακά φάρμακα;
2. Τι καλείται αντίσταση ενός μικροοργανισμού σε ένα αντιμικροβιακό φάρμακο και πού οφείλεται;
3. Τι είναι υπερμόλυνση;
4. Τι ιδιότητες πρέπει να έχει ένα καλό αντιμικροβιακό φάρμακο;
5. Πώς δρουν οι σουλφοναμίδες;
6. Ποιες είναι οι παρενέργειες των σουλφοναμιδών;
7. Ποια είναι η κυριότερη παρενέργεια των πενικιλινών;
8. Ποια είναι τα πλεονεκτήματα των ημισυνθετικών και συνθετικών πενικιλινών;
9. Πού χρησιμοποιείται κυρίως η στρεπτομυκίνη και ποια η βασική της παρενέργεια;
10. Πού χορηγούνται οι κεφαλοσπορίνες;
11. Ποια είναι η κυριότερη δράση της χλωραμφενικόλης και ποιες οι παρενέργειές της;
12. Γιατί δεν πρέπει να χορηγούνται οι τετρακυκλίνες σε μικρά παιδιά και σε έγκυες;
13. Πού χρησιμοποιούνται τα αντιμυκητιασικά αντιβιοτικά;