

**Έλεγχος μικροβιακής  
αύξησης-Αντιμικροβιακοί  
παράγοντες**

- **Αντιμικροβιακοί παράγοντες** ονομάζονται οι χημικές ουσίες φυσικής ή συνθετικής προέλευσης που θανατώνουν μικροοργανισμούς ή αναστέλλουν την ανάπτυξή τους.
- Οι διάφοροι αντιμικροβιακοί παράγοντες μπορεί να έχουν διαφορετική **επιλεκτική τοξικότητα**.
- Η ευεργετική σημασία των αντιμικροβιακών παραγόντων είναι αποτέλεσμα της εκλεκτικής τοξικότητας έναντι των μικροβίων.
- Ο ιδανικός αντιμικροβιακός παράγοντας θα πρέπει να είναι δραστικός έναντι του μικροβίου-παράσιτου και αδρανής έναντι του ξενιστή.

## Επιδράσεις των αντιμικροβιακών παραγόντων στην αύξηση

- Η προσθήκη κάποιου αντιμικροβιακού παράγοντα σε μια καλλιέργεια βακτηρίων που βρίσκεται στην εκθετική φάση ανάπτυξης μπορεί να έχει 3 διακριτές επιδράσεις:

1. **Βακτηριοστατική**, όταν η επίδραση επιφέρει αναστολή της αύξησης, αλλά όχι τον θάνατο.

- Οι βακτηριοστατικοί παράγοντες είναι συνήθως αναστολείς της πρωτεϊνοσύνθεσης και δεσμεύονται στα ριβοσώματα.

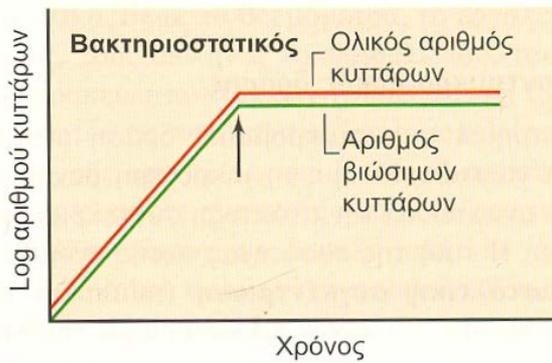
- Ωστόσο, η δέσμευση δεν είναι πολύ σταθερή και αν μειωθεί η συγκέντρωση του παράγοντα, αυτός αποδεσμεύεται από το ριβόσωμα και η βακτηριακή αύξηση ανακάμπτει.

2. **Βακτηριοκτόνο**, όταν ο παράγοντας φονεύει τα κύτταρα χωρίς να προκαλεί λύση.

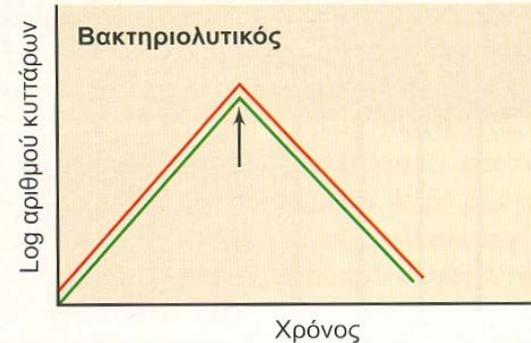
- Οι βακτηριοκτόνοι παράγοντες συνήθως δεσμεύονται στον κυτταρικό στόχο και δεν απομακρύνονται με ενδεχόμενη αραίωσή τους.

### 3. Βακτηριολυτική, όταν η προσθήκη του παράγοντα επιφέρει μείωση του συνολικού αριθμού ζώντων κυττάρων και αύξηση της θολερότητας της καλλιέργειας.

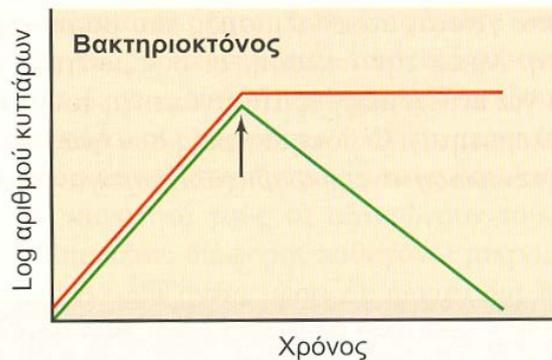
- Στους βακτηριολυτικούς παράγοντες ανήκουν τα αντιβιοτικά που αναστέλλουν τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος (π.χ. πενικιλίνη), καθώς και οι χημικοί παράγοντες που προκαλούν βλάβες στην κυτταροπλασματική μεμβράνη.



(α)



(γ)



(β)

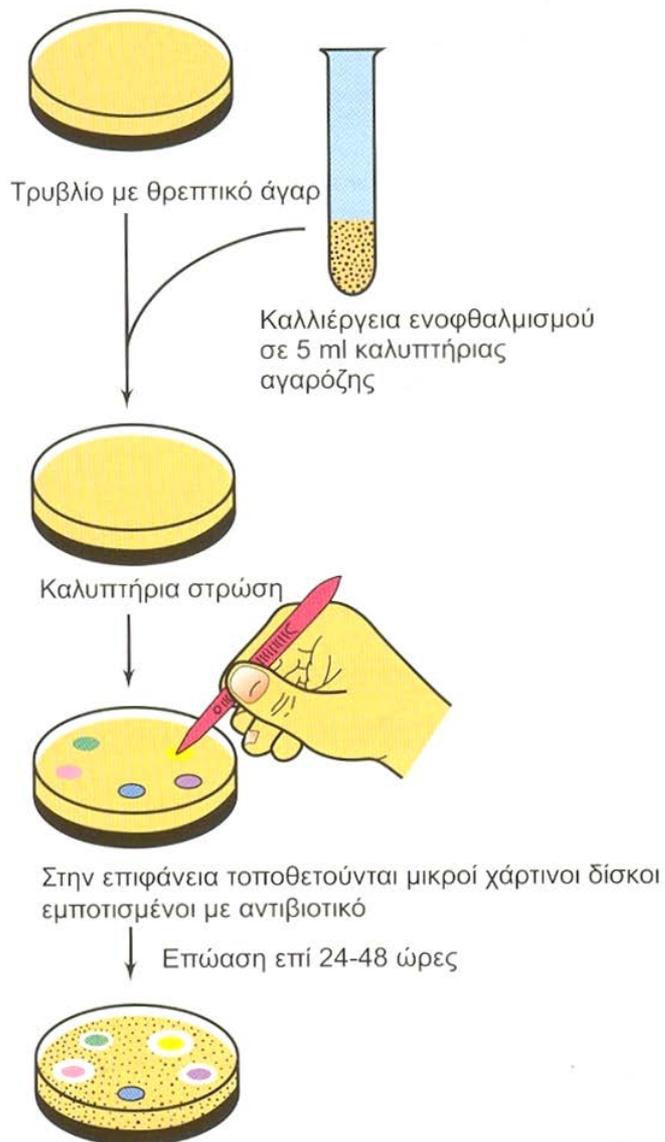
Σχ.300. Οι 3 τρόποι δράσης των αντιμικροβιακών παραγόντων. Ο αντιμικροβιακός παράγοντας προστέθηκε κατά τη φάση εκθετικής ανάπτυξης (χρονική στιγμή που υποδεικνύει το βέλος).

## Μέτρηση αντιμικροβιακής δράσης

- Για την μέτρηση της αντιμικροβιακής δράσης ενός παράγοντα, καθορίζεται η μικρότερη δυνατή ποσότητα που αναστέλλει την ανάπτυξη συγκεκριμένου μικροοργανισμού, γνωστή ως **ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση, MIC**.



Σχ.301. Προσδιορισμός ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης MIC αντιβιοτικού. Κάθε σωλήνας εμβολιάζεται με τον υπό έλεγχο μικροοργανισμό και επωάζεται. Ανάπτυξη εμφανίζεται στους σωλήνες όπου η συγκέντρωση του αντιβιοτικού είναι  $<MIC$ .

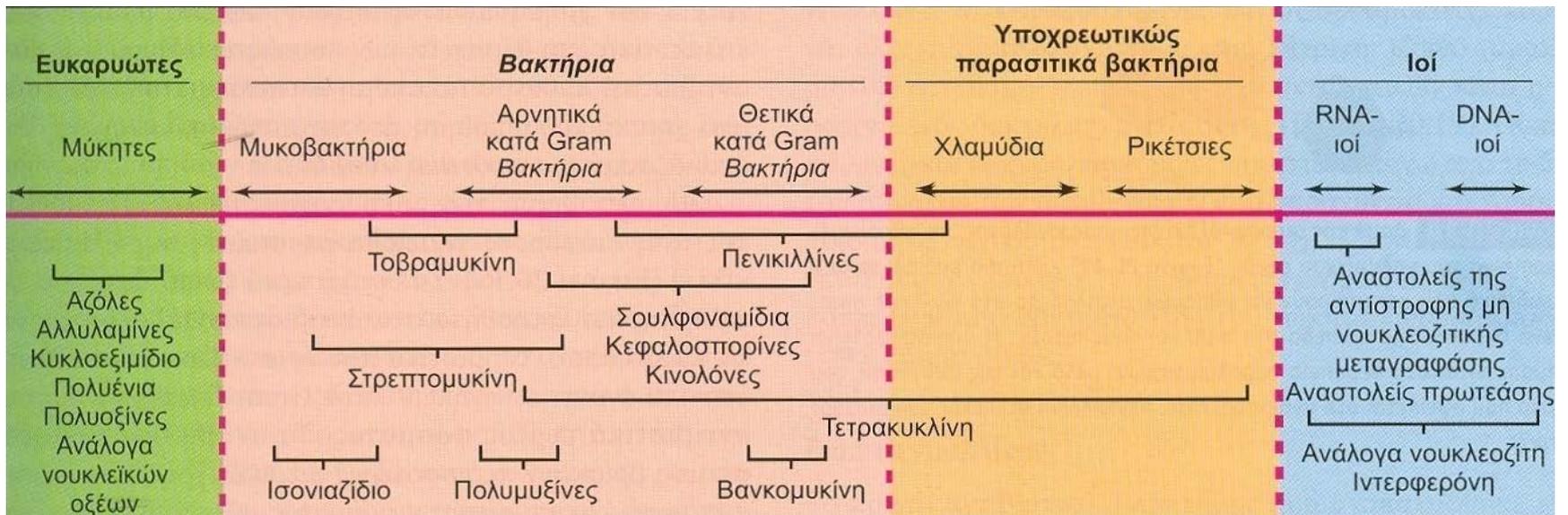


Σχ.302. Προσδιορισμός αντιμικροβιακής δράσης αντιβιοτικού.

## Αντισηπτικά, απολυμαντικά και αποστειρωτικά

- **Αντισηπτικά** ονομάζονται χημικοί παράγοντες που θανατώνουν μικροοργανισμούς ή αναστέλλουν την ανάπτυξή τους.
- Έχουν χαμηλή τοξικότητα, έτσι ώστε να είναι δυνατή η επάλειψή τους σε ζωντανούς ιστούς.
- Χρησιμοποιούνται για το πλύσιμο των χεριών ή σε επιφανειακές πληγές.
- **Απολυμαντικά** ονομάζονται όσες ενώσεις θανατώνουν μικροοργανισμούς και εφαρμόζονται μόνο σε άψυχα αντικείμενα.
- **Αποστειρωτικά** είναι ουσίες που μπορούν να θανατώσουν κάθε μορφή μικροβιακής ζωής.
- Χρησιμοποιούνται για την αποστείρωση άψυχων αντικειμένων και επιφανειών.





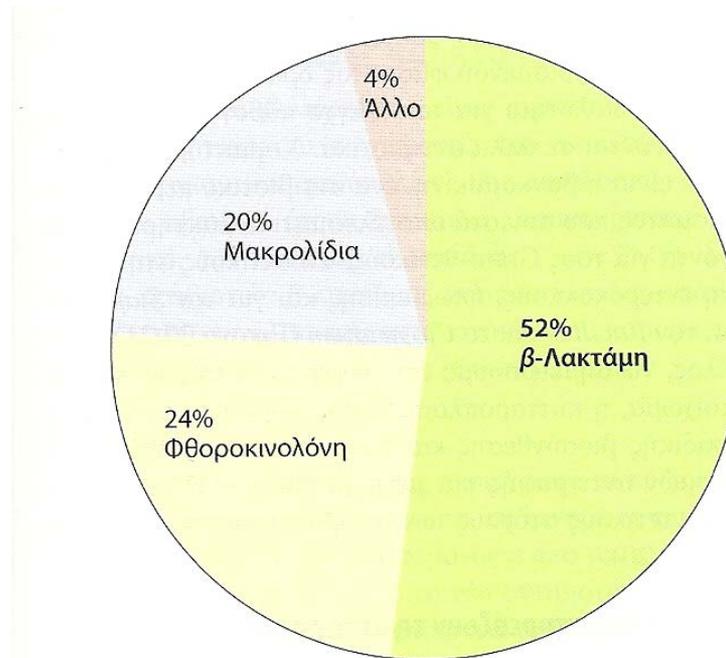
Σχ.304. Αντιμικροβιακό φάσμα δράσης επιλεγμένων χημειοθεραπευτικών παραγόντων.

- Σημαντικό κριτήριο για ένα χημειοθεραπευτικό παράγοντα είναι η **επιλεκτική τοξικότητα**, η ικανότητα δηλαδή να αναστέλλει τη δράση των παθογόνων χωρίς να επηρεάζει δυσμενώς τον ξενιστή.

- Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες ταξινομούνται στους:

1. **Συνθετικούς παράγοντες**, και

2. Στα **αντιβιοτικά**.



Σχ.305.Ετήσια παγκόσμια παραγωγή και χρήση αντιβιοτικών.

## **Συνθετικά αντιμικροβιακά φάρμακα**

Τα συνθετικά αντιμικροβιακά φάρμακα περιλαμβάνουν:

- 1. Τα ανάλογα αυξητικών παραγόντων, και**
- 2. Τις κινολόνες.**

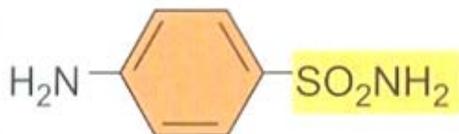
### **Ανάλογα αυξητικών παραγόντων**

- Τα **ανάλογα αυξητικών παραγόντων** είναι συνθετικές ενώσεις που έχουν παραπλήσια δομή με συγκεκριμένους αυξητικούς παράγοντες, όμως λόγω μικρών δομικών διαφοροποιήσεων είναι ανίκανες να μιμηθούν τη δράση των αυξητικών παραγόντων στο κύτταρο.

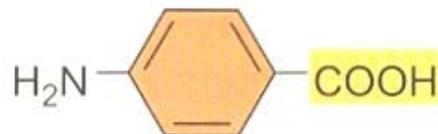
### **Σουλφοναμιδικά φάρμακα**

- Το απλούστερο σουλφοναμιδικό φάρμακο είναι το σουλφανιλαμίδιο, ανάλογο του *π*-αμινοβενζοϊκού οξέος, το οποίο δρα αναστέλλοντας τη σύνθεση του φολικού οξέος, πρόδρομης ένωσης των νουκλεϊκών οξέων.

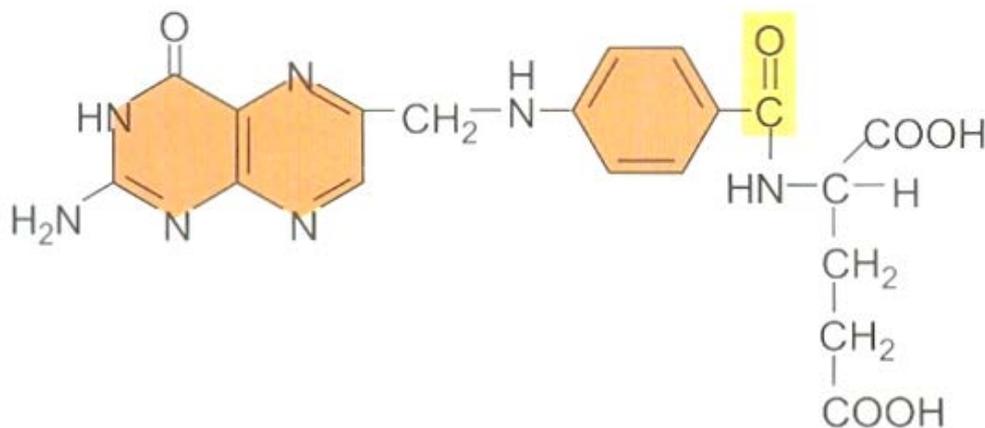
- Το σουλφαναμίδιο δρα στα βακτήρια, αλλά όχι στα ανώτερα ζώα, καθώς τα βακτήρια συνθέτουν φολικό οξύ, ενώ τα ανώτερα ζώα το προσλαμβάνουν με την τροφή τους.



(α) Σουλφαναμίδιο



(β) π-Αμινοβενζοϊκό οξύ

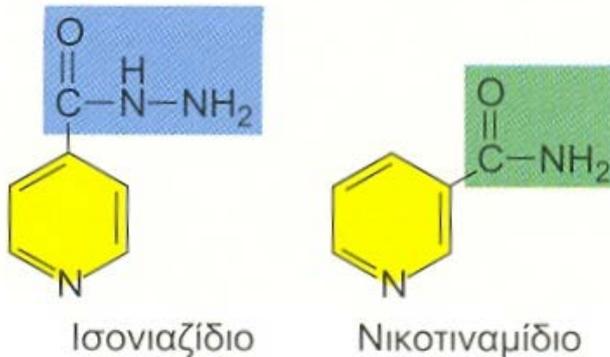


(γ) Φολικό οξύ

Σχ.306. (α) Σουλφαναμίδιο, (β) π-αμινοβενζοϊκό οξύ, (γ) φολικό οξύ.

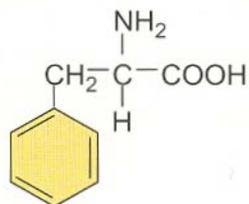
## Άλλα ανάλογα αυξητικών παραγόντων

- Σήμερα υπάρχουν διαθέσιμα ανάλογα αυξητικών παραγόντων για διάφορες βιταμίνες, αμινοξέα, πουρίνες, πυριμιδίνες, κλπ.
- Το **ισονιαζίδιο** είναι ένα ανάλογο αυξητικού παράγοντα με ιδιαίτερη κλινική σημασία.
- Έχει πολύ στενό φάσμα δράσης, καθώς είναι αποτελεσματικό μόνο έναντι του *Mycobacterium tuberculosis*.
- Είναι ανάλογο του νικοτιναμίδιου και η δραστηρότητά του οφείλεται στο γεγονός ότι παρεμβαίνει στη σύνθεση του μυκολικού οξέος (συστατικό του μυκοβακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος).



Σχ.307. Δομή ισονιαζιδίου.

Αυξητικός παράγοντας

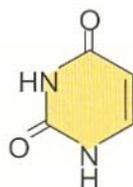


Φαινυλαλανίνη  
(αμινοξύ)

Ανάλογο



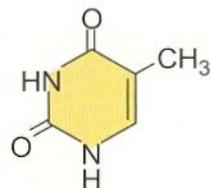
π-φθοροφαινυλαλανίνη



Ουρακίλη  
(βάση του RNA)



5-φθοροουρακίλη  
(ανάλογο της ουρακίλης)



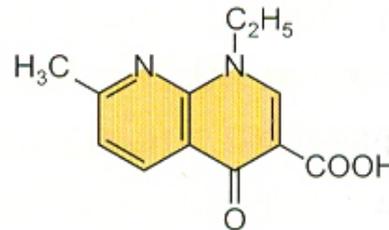
Θυμίνη  
(βάση του DNA)



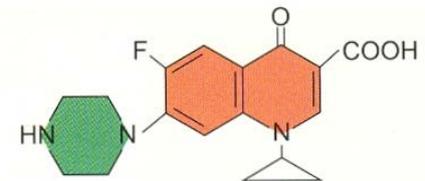
5-βρωμοουρακίλη  
(ανάλογο της θυμίνης)

## Κινολόνες

- Δεν είναι ανάλογα αυξητικών παραγόντων, αλλά συνιστούν μια κατηγορία συνθετικών αντιβιοτικών ενώσεων που αλληλεπιδρούν με τη βακτηριακή DNA γυράση, παρεμποδίζοντας την υπερελίκωση του βακτηριακού DNA.
- Μητρική ένωση των κινολονών είναι το ναλιδιξικό οξύ.
- Τα φθοροκινολονικά παράγωγα του ναλιδιξικού οξέος (π.χ. σιπροφλοξακίνη) χρησιμοποιούνται ευρύτατα για τη θεραπεία λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος του ανθρώπου.



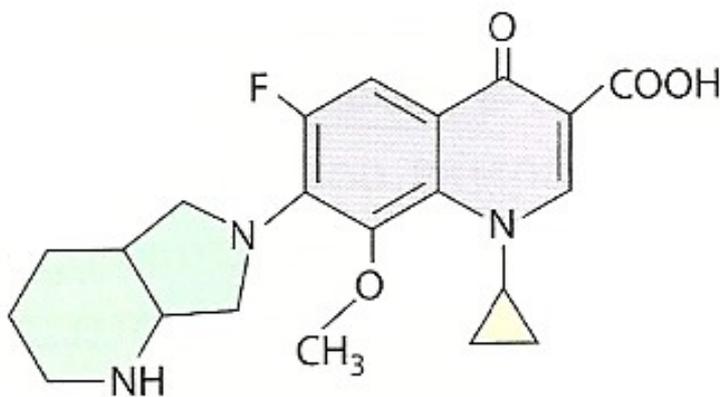
(α)



(β)

Σχ.309. Δομή (α) ναλιδιξικού οξέος και (β) σιπροφλοξακίνης (κινολόνης).

- Η σιπροφλοξακίνη είναι επίσης το συνηθέστερο φάρμακο επιλογής στη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από τα ανθεκτικά στην πενικιλίνη στελέχη του *Bacillus anthracis* (αιτιολογικού παράγοντα της ασθένειας του άνθρακα).
- Επειδή η γυράση του DNA υπάρχει σε όλα τα βακτήρια, οι φθοροκινολόνες είναι αποτελεσματικές στην αντιμετώπιση λοιμώξεων τόσο από Gram (-) όσο και από Gram (+) βακτήρια.
- Η μοξιφλοξακίνη είναι πολύ αποτελεσματική έναντι της φυματίωσης και μπορεί να μειώσει σημαντικά τον χρόνο θεραπείας σε συνδυασμό με άλλα αντιφυματικά φάρμακα (ισονιαζίδιο).



Σχ.310. Δομή μοξιφλοξακίνης (κινολόνη).

## Φυσικά αντιμικροβιακά φάρμακα: Αντιβιοτικά

- Τα αντιβιοτικά είναι χημικές ουσίες που παράγονται από μικροοργανισμούς και αναστέλλουν την αύξηση ή θανατώνουν άλλους μικροοργανισμούς.
- Διαφέρουν από τα ανάλογα αυξητικών παραγόντων γιατί έχουν φυσική προέλευση.
- Αν και έχει ανακαλυφθεί πολύ μεγάλος αριθμός αντιβιοτικών, λιγότερο από το 1% έχει πρακτική ιατρική αξία.
- Πολλά αντιβιοτικά καθίστανται ακόμη αποτελεσματικότερα ύστερα από χημική τροποποίηση στο εργαστήριο (**ημισυνθετικά αντιβιοτικά**).
- Η ευαισθησία των μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά και στους διάφορους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ποικίλλει.

- Τα Gram (+) βακτήρια είναι συνήθως πιο ευαίσθητα στα αντιβιοτικά απ' ότι τα Gram (-).
- Αντιβιοτικά που δρουν τόσο έναντι Gram (-) όσο και έναντι Gram (+) λέγονται **αντιβιοτικά ευρέος φάσματος**.
- Στα βακτήρια, σημαντικοί στόχοι της αντιβιοτικής δράσης είναι:
  1. Το **κυτταρικό τοίχωμα** (βανκομυκίνη),
  2. Η **κυτταροπλασματική μεμβράνη** (πολυμυξίνες),
  3. Η **πρωτεϊνοσύνθεση** (μακρολίδια, τετρακυκλίνες),
  4. Η **σύνθεση νουκλεϊκών οξέων** (ριφαμπίνη).

## Αντιβιοτικά που επηρεάζουν την πρωτεϊνοσύνθεση

- Πολλά αντιβιοτικά αναστέλλουν την πρωτεϊνοσύνθεση αλληλεπιδρώντας με τα ριβοσώματα.
- Αυτές οι αλληλεπιδράσεις είναι αρκετά εξειδικευμένες.
- Η **στρεπτομυκίνη** αναστέλλει την εκκίνηση της πρωτεϊνικής αλυσίδας, ενώ η **πουρομυκίνη**, η **χλωραμφαινικόλη**, το **κυκλοεξιμίδιο**, και οι **τετρακυκλίνες** αναστέλλουν την επιμήκυνσή της.
- Ακόμα και αν δύο αντιβιοτικά αναστέλλουν το ίδιο στάδιο της πρωτεϊνοσύνθεσης, μπορεί να διαφέρουν σημαντικά ως προς τον τρόπο δράσης.
- Η **πουρομυκίνη** δεσμεύεται στη θέση A του ριβοσώματος, με αποτέλεσμα η επιμηκυνόμενη πολυπεπτιδική αλυσίδα να μεταφέρεται στην πουρομυκίνη αντί στο σύμπλοκο αμινοξέος-tRNA.

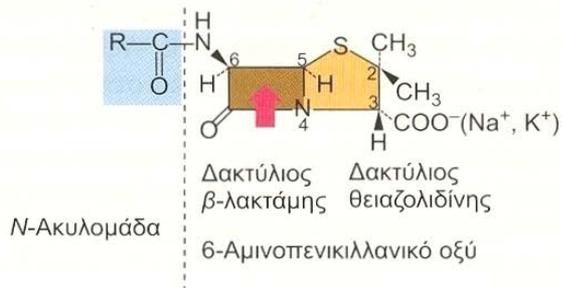
- Στη συνέχεια, το σύμπλοκο πουρομυκίνης-πεπτιδίου απελευθερώνεται από το ριβόσωμα, τερματίζοντας πρόωρα την επιμήκυνση.
- Η **χλωραμφαινικόλη** αναστέλλει επίσης την επιμήκυνση της πεπτιδικής αλυσίδας παρεμποδίζοντας τον σχηματισμό πεπτιδικών δεσμών.
- Πολλά αντιβιοτικά αναστέλλουν τη ριβοσωματική λειτουργία σε έναν ή δύο «φυλογενετικούς» χώρους, π.χ. η χλωραμφαινικόλη και η στρεπτομυκίνη δρουν εξεδικευμένα στα ριβοσώματα των βακτηρίων, ενώ το κυκλοεξιμίδιο επηρεάζει μόνο τα ριβοσώματα των ευκαρύων.

## Αντιβιοτικά που επηρεάζουν την μεταγραφή

- Ορισμένα αντιβιοτικά αναστέλλουν εξειδικευμένα τη σύνθεση του RNA.
- Οι **ριφαμυκίνες** και οι **στρεπτοβαρικίνες** αναστέλλουν τη σύνθεση του RNA επιτιθέμενες στην υπομονάδα  $\beta$  της RNA πολυμεράσης.
- Αυτά τα αντιβιοτικά δρουν εξειδικευμένα σε βακτήρια, χλωροπλάστες, και μιτοχόνδρια.
- Η **ακτινομυκίνη** εισχωρεί στην κοιλότητα της διπλής έλικας του DNA (περιοχές σύνθεσης του RNA) και δεσμεύεται στο DNA (κυρίως σε περιοχές GC), με τελικό αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της επιμήκυνσης του RNA.

## Αντιβιοτικά β-λακτάμης: Πενικιλλίνες και κεφαλοσπορίνες

- Ανήκουν οι **πενικιλλίνες**, οι **κεφαλοσπορίνες**, και οι **σεφαμυκίνες**.
- Κοινό χαρακτηριστικό στη δομή όλων αυτών των αντιβιοτικών είναι η παρουσία δακτυλίου β-λακτάμης.
- Η πενικιλλίνη παράγεται από τον μύκητα *Penicillium chrysogenum*, ενώ η κεφαλοσπορίνη από ορισμένα είδη του μύκητα *Cephalosporium*.
- Το πρώτο αντιβιοτικό β-λακτάμης που ανακαλύφθηκε είναι η **πενικιλλίνη G**, η οποία δρα κυρίως κατά των Gram (+) βακτηρίων, καθώς δεν μπορεί να εισχωρήσει στα Gram (-).
- Ωστόσο, παρασκευάζονται διαρκώς ημισυνθετικές πενικιλλίνες, πολλές από τις οποίες είναι αποτελεσματικές έναντι των Gram (-) βακτηρίων (π.χ. **αμπικιλλίνη**, **καρβενικιλλίνη**, κλπ).
- Οι δομικές διαφορές στις N-ακυλομάδες επιτρέπουν στις ημισυνθετικές πενικιλλίνες να διαπερνούν την εξωτερική μεμβράνη των Gram (-) βακτηρίων.



- Ενώ η πενικιλίνη G είναι ευαίσθητη στη β-λακταμάση, η οποία παράγεται από μερικά βακτήρια ανθεκτικά στην πενικιλίνη, η **οξακιλλίνη** και **μεθικιλίνη** δεν επηρεάζονται από τη β-λακταμάση.

Περιγραφή	$N$ -Ακυλομάδα
<b>ΦΥΣΙΚΗ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΗ</b> Βενζυλοπενικιλίνη (πενικιλίνη G) δραστική έναντι θετικών κατά Gram βακτηρίων, ευαίσθητη στη β-λακταμάση	
<b>ΗΜΙΣΥΝΘΕΤΙΚΕΣ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ</b>  <b>Μεθικιλίνη</b> σταθερή στα οξέα, ανθεκτική στη β-λακταμάση  <b>Οξακιλλίνη</b> σταθερή στα οξέα, ανθεκτική στη β-λακταμάση  <b>Αμπικιλίνη</b> διευρυμένο φάσμα δράσης (κυρίως έναντι αρνητικών κατά Gram βακτηρίων), σταθερή στα οξέα, ανθεκτική στη β-λακταμάση  <b>Καρβενικιλίνη</b> διευρυμένο φάσμα δράσης (κυρίως έναντι του <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ), σταθερή στα οξέα αλλά αναποτελεσματική σε στοματική λήψη, ευαίσθητη στη β-λακταμάση	   

Σχ.311. Δομή ορισμένων σημαντικών πενικιλινών. Το κόκκινο βέλος υποδεικνύει τη θέση δράσης των περισσότερων β-λακταμασών.

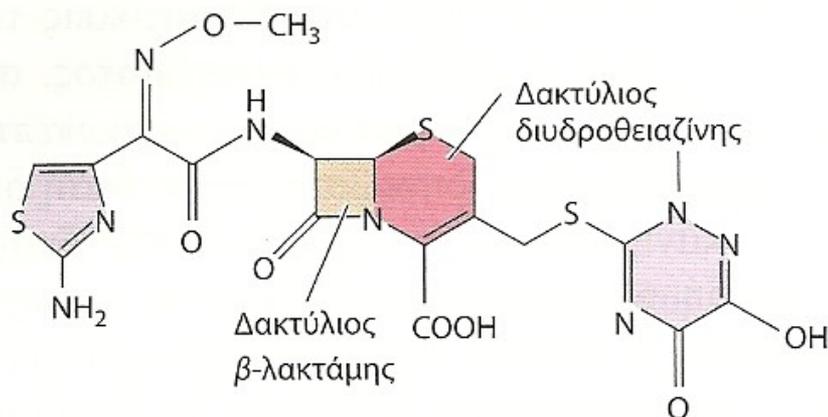
## Μηχανισμοί δράσης

- Τα αντιβιοτικά β-λακτάμης είναι ισχυροί αναστολείς της σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος.
- Οι τρανσπεπτιδάσες που καταλύουν την τρανσπεπτιδίωση με την οποία συνδέονται σταυροειδώς πεπτιδικές αλυσίδες δύο γειτονικών πολυμερών γλυκάνης, συνδέονται με τον δακτύλιο β-λακτάμης (γνωστές ως πρωτεΐνες δέσμησης πενικιλίνης, PBP).
- Η ισχυρή δέσμηση της πενικιλίνης με τις PBP στερεί στις τελευταίες την ικανότητα κατάλυσης της τρανσπεπτιδίωσης.
- Συνεπώς, ο επιμηκυνόμενος σκελετός της πεπτιδογλυκάνης προοδευτικά αδυνατίζει.

- Επιπλέον, το σύμπλοκο αντιβιοτικού-PBP διεγείρει την απελευθέρωση αυτολυσινών που διασπούν το ήδη υπάρχον κυτταρικό τοίχωμα.
- Η **βανκομυκίνη** (γλυκοπεπτίδιο) δεν δεσμεύεται στις PBP, αλλά δρα απευθείας στο ακραίο πεπτίδιο D-αλανυλ-D-αλανίνης των πρόδρομων συστατικών πεπτιδογλυκάνης, αναστέλλοντας την τρανσπεπτιδίωση.
- Τα αντιβιοτικά β-λακτάμης εμφανίζουν υψηλή εξειδίκευση έναντι των βακτηρίων και δεν είναι συνήθως τοξικά έναντι του ξενιστή, αν και ορισμένοι ασθενείς αναπτύσσουν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις ύστερα από εκτεταμένη θεραπεία με αντιβιοτικά.

## Κεφολοσπορίνες

- Είναι αντιβιοτικά β-λακτάμης αν και διαφέρουν ελαφρώς δομικά από τις πενικιλλίνες.
- Έχουν τον ίδιο μηχανισμό δράσης με τις πενικιλλίνες.
- Οι κλινικά σημαντικές είναι ημισυνθετικά αντιβιοτικά ευρύτερου φάσματος και κατά κύριο λόγο ανθεκτικές στη δράση β-λακταμασών.
- Η **κεφτριαξόνη**, καθώς είναι ιδιαίτερα ανθεκτική στις β-λακταμάσες, έχει αντικαταστήσει την πενικιλλίνη στη θεραπεία της *Neisseria gonorrhoeae*, αφού πολλά στελέχη της *N. gonorrhoeae* παράγουν β-λακταμάσες.



Σχ.312. Η κεφτριαξόνη.

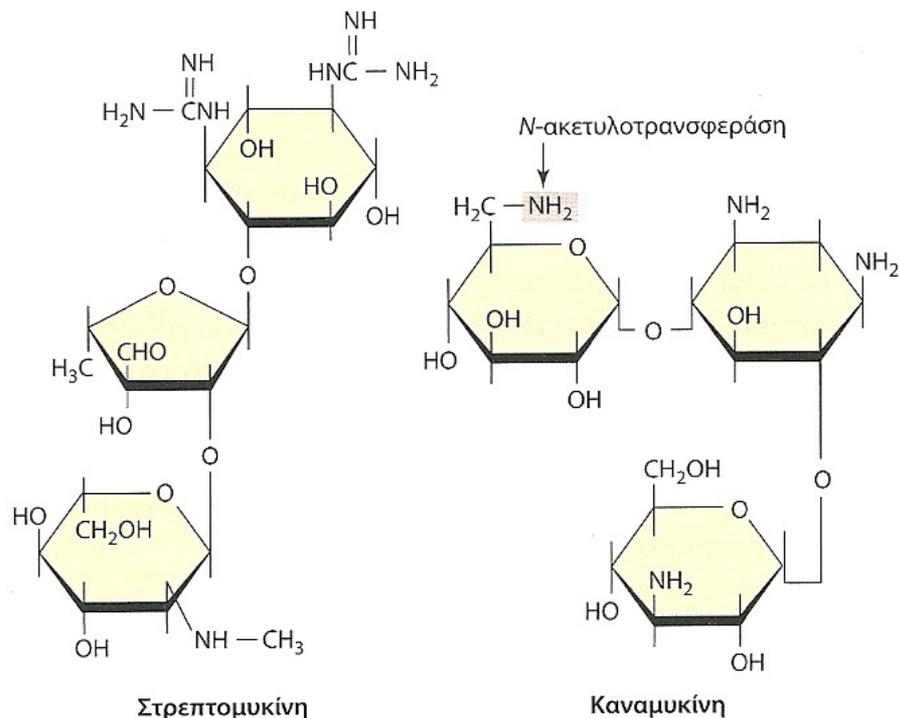
## Αντιβιοτικά από προκαρυώτες

- Πολλά από τα αντιβιοτικά που δρουν έναντι προκαρυωτών παράγονται από προκαρυώτες (αμινογλυκοζίτες, τα μακρολίδια, και οι τετρακυκλίνες).

## Αντιβιοτικά αμινογλυκοζίτη

- Οι αμινογλυκοζίτες περιέχουν αμινοσάκχαρα που συνδέονται μεταξύ τους με γλυκοζιτικό δεσμό.
- Στους αμινογλυκοζίτες ανήκουν η στρεπτομυκίνη (*Streptomyces griseus*), η καναμυκίνη, η γενταμυκίνη, και η νεομυκίνη.
- Δρουν αναστέλλοντας την πρωτεϊνοσύνθεση, επιδρώντας στην υπομονάδα 30S των ριβοσωμάτων και κυρίως χρησιμοποιούνται έναντι των Gram (-) βακτηρίων.
- Η στρεπτομυκίνη έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτατα στη θεραπεία κατά της φυματίωσης, αλλά πλέον έχει αντικατασταθεί από συνθετικές χημικές ενώσεις, διότι προκαλεί σοβαρές παρενέργειες και οδηγεί στην εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών.

- Η χρήση των αμινογλυκοζιδίων έχει μειωθεί μετά την ανάπτυξη των ημισυνθετικών πενικιλινών και τετρακυκλινών.
- Χρησιμοποιούνται σήμερα ως εφεδρικά αντιβιοτικά σε περιπτώσεις που άλλα αντιβιοτικά αποτυγχάνουν (αντιστοιχούν μόλις στο 3% της παγκόσμιας παραγωγής και χρήσης αντιβιοτικών).



Σχ.313. Δομή στρεπτομυκίνης και καναμυκίνης (παράγονται από είδη *Streptomyces*). Στη θέση που επισημαίνεται, η καναμυκίνη μπορεί να τροποποιηθεί από την N-ακετυλοτρανσφεράση (πλασμίδιο αντίστασης). Μετά την ακετυλίωση, το αντιβιοτικό απενεργοποιείται.

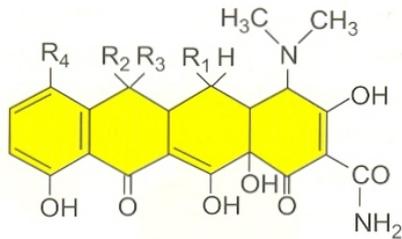
## Μακρολίδια

- Τα μακρολίδια με αντιβιοτική δράση περιέχουν στο μόριό τους μεγάλους δακτυλίους λακτόνης στους οποίους συνδέονται διάφορα τμήματα σακχάρων.
- Το γνωστότερο μακρολίδιο είναι η **ερυθρομυκίνη** (παράγεται από *Streptomyces erythreus*) που αναστέλλει μερικώς την πρωτεϊνοσύνθεση επιδρώντας στην υπομονάδα 50S των ριβοσωμάτων.
- Η μερική αναστολή οδηγεί σε επιλεκτική μετάφραση των πρωτεϊνών, προκαλώντας ανισορροπία στο πρωτεϊνώμα και συνεπώς γενική διαταραχή του μεταβολισμού.
- Η ερυθρομυκίνη χρησιμοποιείται ευρέως αντί της πενικιλίνης ή άλλων αντιβιοτικών β-λακτάμης, ιδιαίτερα έναντι του *Legionella pneumophila*.
- Στην ίδια κατηγορία ανήκουν η **κλαριθρομυκίνη**, **ολεανδομυκίνη**, η **αζιθρομυκίνη**, και η **τελιθρομυκίνη**.



## Τετρακυκλίνες

- Είναι μια σημαντική ομάδα αντιβιοτικών ευρέος φάσματος.
- Η βασική δομή της τετρακυκλίνης αποτελείται από ένα σύστημα δακτυλίων ναφθακενίου.
- Με υποκαταστάσεις σε διάφορες θέσεις της βασικής δομής ναφθακενικών δακτυλίων δημιουργούνται νέα ανάλογα τετρακυκλίνης.
- Η τετρακυκλίνη είναι αναστολέας της πρωτεϊνοσύνθεσης επιδρώντας στη λειτουργία της υπομονάδας 30S των ριβοσωμάτων.

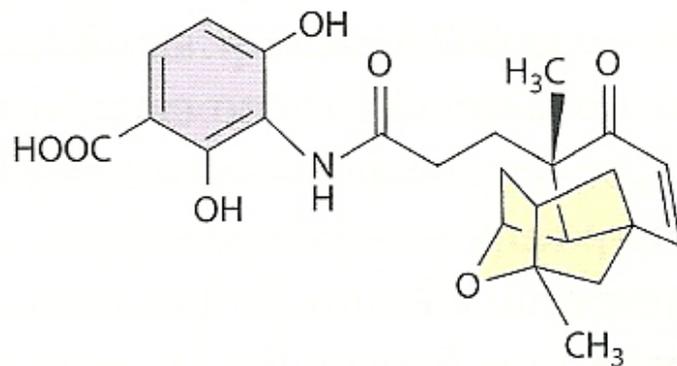


Ανάλογο τετρακυκλίνης	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Τετρακυκλίνη	H	OH	CH <sub>3</sub>	H
7-Χλωροτετρακυκλίνη (χρυσομυκίνη)	H	OH	CH <sub>3</sub>	Cl
5-Οξυτετρακυκλίνη (τερραμυκίνη)	OH / OH		CH <sub>3</sub>	H

Σχ.315. Δομή τετρακυκλίνης και ορισμένα ημισυνθετικά ανάλογα.



- Η **πλατενσιμυκίνη** (παράγεται από *Streptomyces platensis*) αναστέλλει τη βιοσύνθεση των λιπαρών οξέων.
- Είναι αποτελεσματική έναντι μεγάλου φάσματος Gram (+) βακτηρίων, συμπεριλαμβανομένων των σχεδόν μη θεραπεύσιμων λοιμώξεων από τον ανθεκτικό στην μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus*.
- Δεν εμφανίζει τοξικότητα έναντι του ξενιστή.
- Δεν είναι γνωστή μέχρι στιγμής αντίσταση από τα παθογόνα.



Σχ.317. Δομή πλατενσιμυκίνης.

## Αντιϊικά φάρμακα

- Τα φάρμακα που περιορίζουν την ανάπτυξη των ιών και των παθογόνων ευκαρυωτών (π.χ. μύκητες) επηρεάζουν πολύ συχνά τη λειτουργία των ευκαρυωτικών κυττάρων του ξενιστή.
- Κατά συνέπεια, μόνο ενώσεις που επηρεάζουν επιλεκτικά τις μεταβολικές οδούς ή τα δομικά χαρακτηριστικά των παθογόνων είναι χρήσιμες στην θεραπεία των αντίστοιχων λοιμώξεων.
- Καθώς οι ιοί χρησιμοποιούν τους ευκαρυωτικούς ξενιστές για τον πολλαπλασιασμό τους και για τις μεταβολικές λειτουργίες τους, τα αντιϊικά φάρμακα είναι συχνά τοξικά.
- Ωστόσο, υπάρχουν χημικές ενώσεις πιο τοξικές για τους ιούς παρά για τον ξενιστή, καθώς και μερικές ουσίες που παράγονται από τον ξενιστή με στόχο τους ιούς.

## Αντι-HIV παράγοντες

- Οι παράγοντες που έχουν τη μεγαλύτερη επιτυχία είναι τα **ανάλογα νουκλεοζιτών**.
- Η πρώτη ένωση που έγινε καθολικά αποδεκτή είναι η **ζιδοβουδίνη** ή **αζιδοθυμίνη (AZT)**.
- Η AZT αναστέλλει την ανάπτυξη των ρετροϊών (π.χ. HIV).
- Συγγενεύει χημικά με τη θυμίνη, καθώς είναι ένα διδεόξυ παράγωγο από το οποίο απουσιάζει η υδροξυλομάδα της θέσης 3'.
- Η AZT παρεμποδίζει τη σύνθεση του ενδιάμεσου DNA κατά τη διαδικασία της αντίστροφης μεταγραφής.

- Για την καταπολέμηση του HIV έχουν παρασκευαστεί και άλλα ανάλογα νουκλεοζιτών με παρόμοιο μηχανισμό δράσης (**νουκλεοζιτικοί αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης, NRTI**).
- Επειδή τα συγκεκριμένα φάρμακα επηρεάζουν και τη φυσιολογική αντιγραφή των νουκλεϊκών οξέων των ξενιστικών κυττάρων, σχεδόν πάντα έχουν κάποιο βαθμό τοξικότητας.
- Επίσης, με την πάροδο του χρόνου, πολλά από αυτά χάνουν την αντιική δραστηριότητά τους, γιατί επάγουν την ανάπτυξη ανθεκτικών ιικών στελεχών.
- Ορισμένα άλλα φάρμακα δρουν στο επίπεδο της ιικής πολυμεράσης:
  - Η **νεβιραπίνη** είναι **μη νουκλεοζιτικός αναστολέας της αντίστροφης μεταγραφάσης (NNRTI)**, καθώς δεσμεύεται απευθείας στο μόριο της αντίστροφης μεταγραφάσης και αναστέλλει την δράση της,
  - Το **φωσφονομυρμηκικό οξύ** δρα ως ανάλογο του πυροφωσφορικού και αναστέλλει τη φυσιολογική σύνδεση των νουκλεοτιδίων.

- Μια άλλη κατηγορία αντιικών φαρμάκων είναι οι **αναστολείς πρωτεάσης**, οι οποίοι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί έναντι του HIV.
- Οι παράγοντες αυτοί προλαμβάνουν τη μόλυνση μέσω δέσμευσής τους στο ενεργό κέντρο της πρωτεάσης του HIV, αναστέλλοντας την επεξεργασία των ιικών πολυπεπτιδίων και τη διαδικασία ωρίμανσης του ιού.
- Ένα άλλο αντι-HIV φάρμακο είναι η **ενφουβιρίδη (αναστολέας σύντηξης)**.
- Είναι συνθετικό πεπτίδιο 36 αμινοξέων που προσδέεται στην μεμβρανική πρωτεΐνη *gp41* του HIV, μην επιτρέποντας τις στερεοδομικές αλλαγές που είναι απαραίτητες για τη σύντηξη του HIV με τις μεμβράνες των Τ-λεμφοκυττάρων.

## Ιντερφερόνες

- Οι **ιντερφερόνες** είναι αντιικές ουσίες που παράγονται από πολλά ζωικά κύτταρα ως απόκριση στη μόλυνση από συγκεκριμένα είδη ιών.
- Πρόκειται για πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους (MB: 17000) που διεγείρουν την παραγωγή αντιικών πρωτεϊνών στα φυσιολογικά κύτταρα, αποτρέποντας την εξάπλωση της ιικής μόλυνσης.
- Ιντερφερόνες από μολυσμένα κύτταρα αλληλεπιδρούν με υποδοχείς μη μολυσμένων κυττάρων, επάγοντας τη σύνθεση αντιικών πρωτεϊνών που εμποδίζουν την εξάπλωση της ιικής μόλυνσης.
- Οι ιντερφερόνες σχηματίζονται ως απόκριση σε ζωντανούς ιούς, σε ιικά νουκλεϊκά οξέα, αλλά και σε αδρανοποιημένους με ακτινοβολία ιούς.

- Ιντερφερόνες παράγονται σε μεγαλύτερες ποσότητες όταν τα ξενιστικά κύτταρα μολυνθούν με ιούς χαμηλής μολυσματικότητας, ενώ παράγονται σε μικρές ποσότητες όταν η μόλυνση οφείλεται σε επιθετικούς ιούς.
- Προφανώς, οι πολύ επιθετικοί ιοί αναστέλλουν την πρωτεϊνοσύνθεση στα κύτταρα πριν προλάβει να παραχθεί ιντερφερόνη.
- Σύνθεση ιντερφερόνης επάγεται ακόμη και από dsRNA, τόσο φυσικής όσο και συνθετικής προέλευσης, καθώς dsRNA δεν απαντά σε μη μολυσμένα κύτταρα, αλλά μόνο σε κύτταρα που έχουν μολυνθεί από RNA-ιούς.
- Οι ιντερφερόνες δεν είναι ιο-ειδικές, αλλά ειδικές ως προς τον ξενιστή, δηλαδή οι ιντερφερόνες τις οποίες παράγουν τα κύτταρα ενός είδους αναγνωρίζουν ειδικούς υποδοχείς μόνο σε κύτταρα του ίδιου είδους.
- Η χρήση τους είναι γενικά περιορισμένη, γιατί η χορήγησή τους πρέπει να γίνεται τοπικά σε υψηλές συγκεντρώσεις προκειμένου να προκαλέσουν την παραγωγή αντιικών πρωτεϊνών.

## Αντιμυκητιακά φάρμακα

- Καθώς οι μύκητες ανήκουν στα ευκάρυα, μεγάλο μέρος των κυτταρικών μηχανισμών τους είναι ίδιο με εκείνο των ζώων και των ανθρώπων.
- Συνεπώς, οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που επηρεάζουν τις μεταβολικές οδούς των μυκήτων εμφανίζουν συχνά τοξικότητα.
- Ωστόσο, υπάρχουν φάρμακα με επιλεκτική τοξικότητα έναντι των μυκήτων.
- Η σημασία των αντιμυκητιακών φαρμάκων αυξάνεται συνεχώς, δεδομένου ότι οι μυκητιάσεις είναι ιδιαίτερα έντονες σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα.

## Αναστολείς της εργοστερόλης

- Η εργοστερόλη αποτελεί για τη μεμβράνη των περισσότερων μυκήτων ότι και η χοληστερόλη για την κυτταρική μεμβράνη των ευκαρυωτικών κυττάρων.

- Δύο κατηγορίες φαρμάκων:

1. **Πολυένια**, ομάδα αντιβιοτικών που παράγονται από είδη *Streptomyces*.

- Δεσμεύονται στην εργοστερόλη και επηρεάζουν τη λειτουργία της μεμβράνης, αυξάνοντας τη διαπερατότητά της και οδηγώντας τελικά σε κυτταρικό θάνατο.

2. **Αζόλες και αλλυλαμίνες**.

- Η θεραπεία με αζόλες οδηγεί σε μη φυσιολογικές μεμβράνες.

- Οι αλλυλαμίνες αναστέλλουν τη βιοσύνθεση της εργοστερόλης (χρησιμοποιούνται μόνο τοπικά, γιατί δεν προσλαμβάνονται εύκολα από τα ζωικά κύτταρα).

## Άλλοι αντιμυκητιακοί παράγοντες

- Υπάρχουν αρκετά άλλα αντιμυκητιακά φάρμακα που αλληλεπιδρούν ειδικά με δομές και λειτουργίες των μυκήτων.
- Οι **εχινοκανδίνες** αναστέλλουν τον σχηματισμό πολυμερών β-γλυκάνης (κυτταρικά συστατικά των μυκήτων).
- Χρησιμοποιούνται έναντι της *Candida*.
- Οι **πολυοξίνες** αναστέλλουν τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος, εμποδίζοντας τη βιοσύνθεση της χιτίνης.
- Αν και οι πολυοξίνες χρησιμοποιούνται στη γεωργία, δεν υπάρχει αναστολέας της χιτίνης που να χρησιμοποιείται κλινικά.
- Η **5-φθοροκυτοσίνη**, ένα ανάλογο νουκλεϊκών οξέων, είναι αποτελεσματικός αναστολέας της σύνθεσης των νουκλεϊκών οξέων των μυκήτων.

- Η αλόγιστη χρήση αντιμυκητιακών φαρμάκων έχει οδηγήσει στην εμφάνιση ανθεκτικών πληθυσμών και «νέων» παθογόνων μυκήτων.
- Τα είδη *Candida*, που υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν είναι παθογόνα, σήμερα προκαλούν νοσήματα σε άτομα στα οποία χορηγούνται αντιμυκητιακά φάρμακα.
- Αυτά τα ανθεκτικά παθογόνα στελέχη της *Candida* είναι αδύνατον να αντιμετωπιστούν με κάποιον από τους υπάρχοντες αντικυκητιακούς παράγοντες.

**Μεμβρανικές λειτουργίες**  
Τα πολυένια δεσμεύονται στην εργοστερόλη και διαταράσσουν την ακεραιότητα της μεμβράνης.

Ενδοπλασματικό δίκτυο

**Σύνθεση εργοστερόλης**  
Οι αζόλες και οι αλλυλαμίνες αναστέλλουν τη σύνθεση.

Πυρήνας

Ριβόσωμα

Μιτοχόνδρια

**Σχηματισμός μικροσωληνίσκων**  
Η γκριζεοφουλβίνη διακόπτει τη συσσώρευση των μικροσωληνίσκων κατά τη μίτωση.

Σύμπλεγμα Golgi

**Σύνθεση νουκλεϊκών οξέων**  
Η 5-φθοροκυτοσίνη είναι ένα ανάλογο νουκλεοτιδίων που αναστέλλει τη σύνθεση των νουκλεϊκών οξέων.

**Σύνθεση κυτταρικού τοιχώματος**  
Οι πολυοξίνες αναστέλλουν τη σύνθεση της χιτίνης. Οι εχινοκανδίνες αναστέλλουν τη σύνθεση της γλυκάνης.

**Σχ.318. Θέση δράσης ορισμένων αντιμυκητιακών χημειοθεραπευτικών παραγόντων.**

## Αντοχή στα αντιμικροβιακά φάρμακα

- Αντοχή, αντίσταση ή ανθεκτικότητα στα αντιμικροβιακά φάρμακα ονομάζεται η επίκτητη ικανότητα ενός οργανισμού να αντιστέκεται στην επίδραση κάποιου χημειοθεραπευτικού παράγοντα, έναντι του οποίου είναι ευπαθής υπό φυσιολογικές συνθήκες.
- Η αντοχή στα αντιβιοτικά οφείλεται σε **γονίδια ανθεκτικότητας**, που μεταφέρονται με μηχανισμούς γενετικής ανταλλαγής (οριζόντια μεταφορά).
- Ένας μικροοργανισμός μπορεί να κωδικεύει γενετικά την αντοχή στα αντιβιοτικά, είτε σε επίπεδο χρωμοσώματος ή σε επίπεδο πλασμιδίου (**πλασμίδα ανθεκτικότητας R**).

## Μηχανισμοί αντοχής

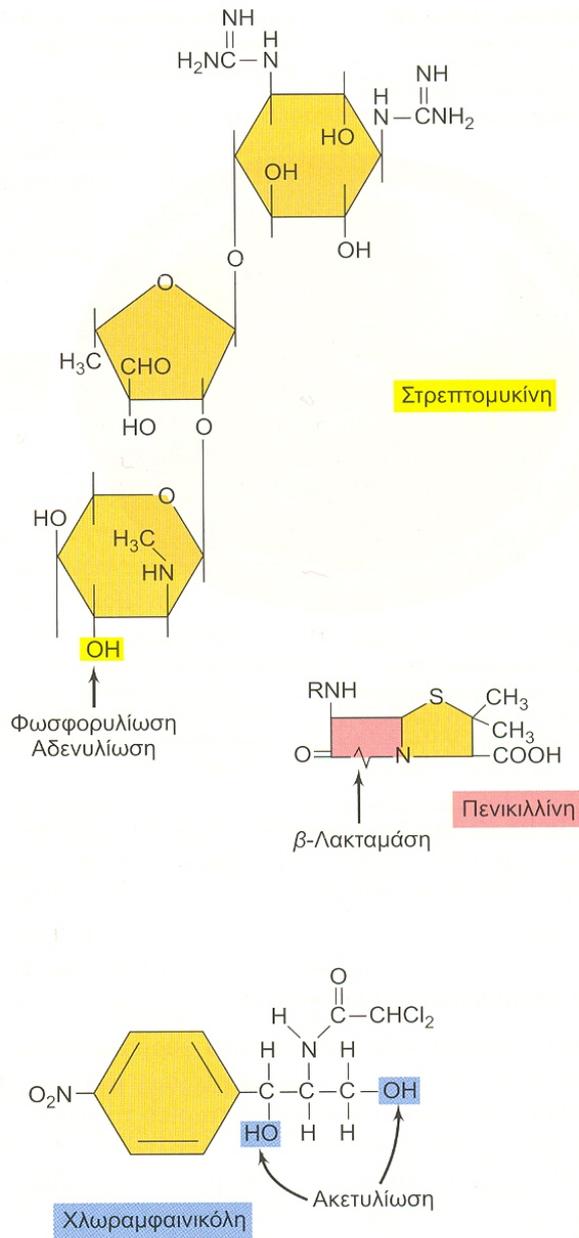
- Ένας μικροοργανισμός μπορεί να έχει εγγενή ανθεκτικότητα σε κάποιο αντιβιοτικό για διάφορους λόγους:

1. Ο μικροοργανισμός μπορεί να μη διαθέτει τη δομή που αναστέλλει το αντιβιοτικό, π.χ. τα μυκοπλάσματα στερούνται τυπικού βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος και συνεπώς είναι ανθεκτικά στην πενικιλίνη.

2. Ο μικροοργανισμός μπορεί να είναι αδιαπέρατος όσο αφορά το συγκεκριμένο αντιβιοτικό, π.χ. η πενικιλίνη G αδυνατεί να εισέλθει στο εσωτερικό των περισσότερων Gram (-) βακτηρίων.

3. Ο μικροοργανισμός μπορεί να έχει την ικανότητα να τροποποιεί τη δομή του αντιβιοτικού και να το καθιστά αδρανές, π.χ. πολλοί σταφυλόκοκκοι παράγουν β-λακταμάσες που διασπούν τον δακτύλιο β-λακτάμης των περισσότερων πενικιλινών.

4. Ο μικροοργανισμός ενδέχεται να τροποποιεί τον στόχο του αντιβιοτικού.
5. Υπάρχει πιθανότητα ο μικροοργανισμός να μετατρέπει μέσω γενετικών αλλαγών τη μεταβολική οδό την οποία αναστέλλει ο αντιμικροβιακός παράγοντας, δηλαδή να δημιουργεί μια νέα, ανθεκτική βιοχημική οδό, π.χ. ορισμένα ανθεκτικά στα σουλφοναμιδικά φάρμακα βακτήρια αποκτούν ικανότητα πρόσληψης φολικού οξέος από το περιβάλλον.
6. Ο μικροοργανισμός μπορεί να είναι ικανός να ωθεί εκτός κυττάρου το αντιβιοτικό που εισέρχεται στο εσωτερικό του (εκροή).



Σχ.319. Θέσεις προσβολής των αντιβιοτικών από ένζυμα που κωδικεύονται από πλασμιδιακά γονίδια R.

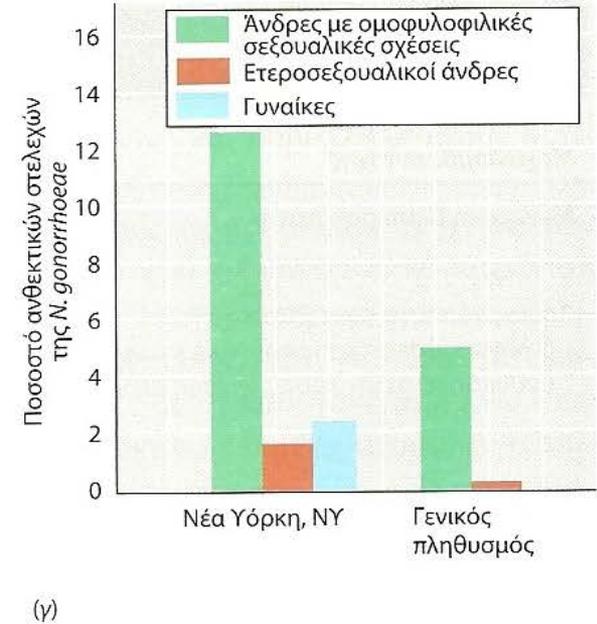
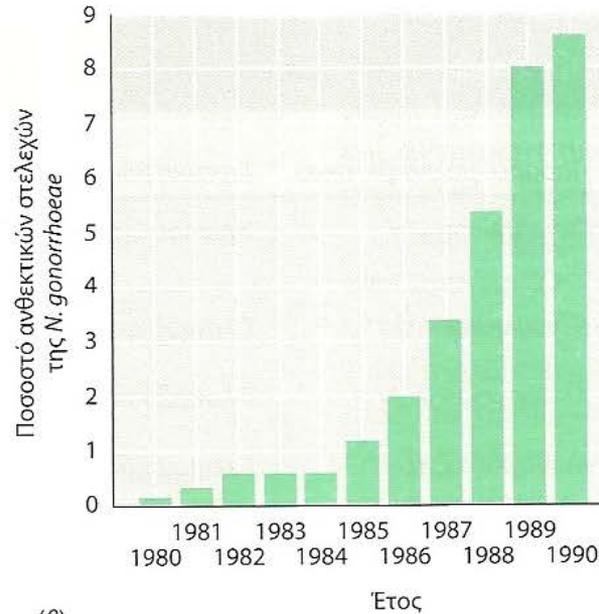
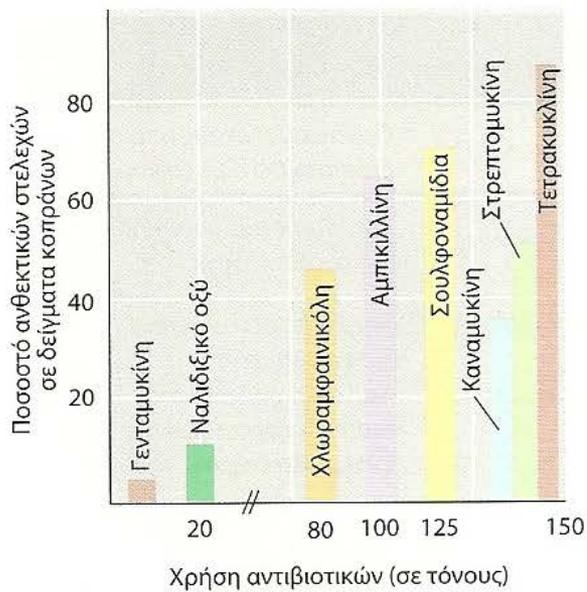
## Προέλευση πλασμιδίων R

- Αν και δεν υπάρχουν σαφείς αποδείξεις για το που οφείλεται η αντοχή στα αντιβιοτικά, τα πλασμίδια R μάλλον προϋπήρχαν της εποχής των αντιβιοτικών.
- Πλασμίδια R με ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά έχουν ανιχνευθεί σε μερικά μη παθογόνα Gram (-) βακτήρια του εδάφους, προσδίδοντας προσαρμοστικά πλεονεκτήματα, δεδομένου ότι πολλοί μικροοργανισμοί που παράγουν αντιβιοτικά (*Streptomyces*, *Penicillium*) είναι μικροοργανισμοί του εδάφους.
- Με την εκτεταμένη χρήση των αντιβιοτικών διαμορφώθηκαν οι επιλεκτικές συνθήκες που επέτρεψαν την εξάπλωσή των πλασμιδίων R (φυσική επιλογή).

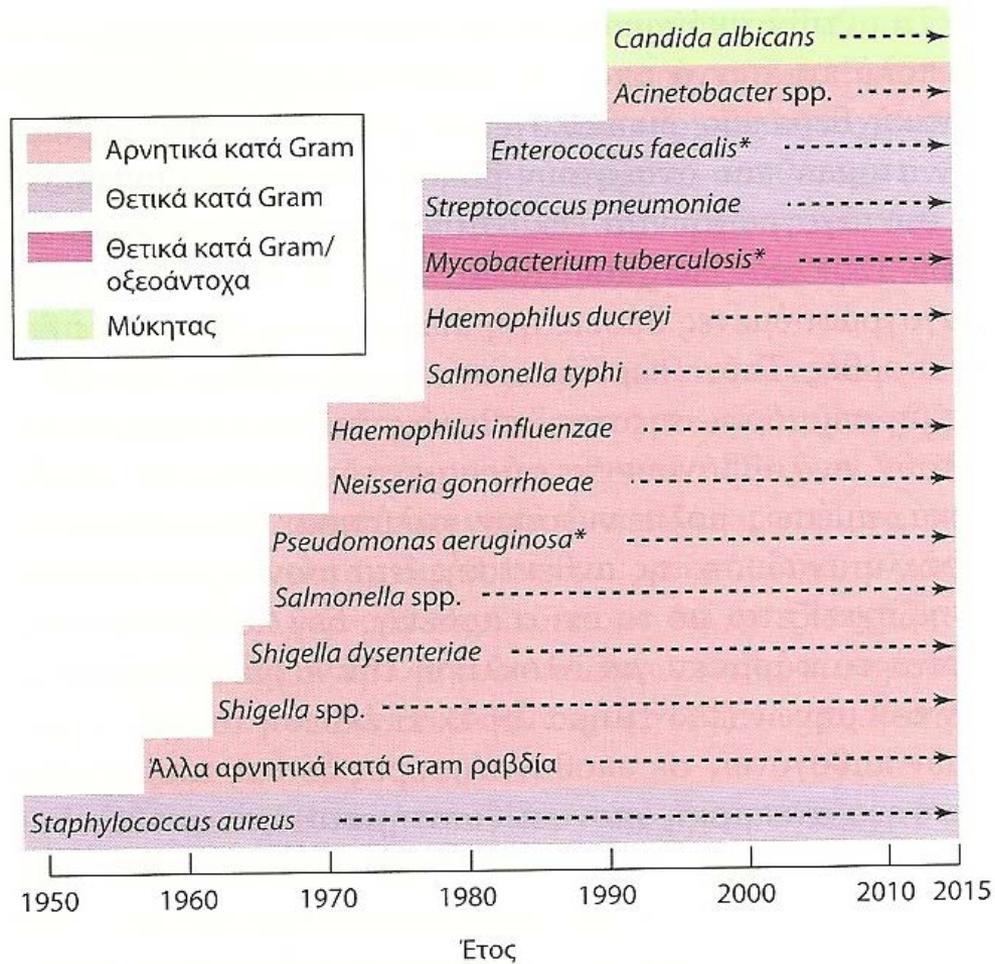
## Εξάπλωση της αντίστασης στα αντιμικροβιακά φάρμακα

- Η εκτεταμένη και ανορθολογική χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων έχει οδηγήσει στην εμφάνιση παθογόνων μικροοργανισμών με εξειδικευμένη αντιβιοτική ανθεκτικότητα.
- Υπολογίζεται ότι αντιβιοτική θεραπεία δικαιολογείται μόνο για το 20% των ασθενών με λοιμώδη νοσήματα.
- Ωστόσο, αντιβιοτικά συνταγογραφούνται για το 80% των περιπτώσεων.
- Η πενικιλίνη δεν συνίσταται πλέον για την καταπολέμηση του *Neisseria gonorrhoeae* (αιτιολογικός παράγοντας της γονόρροιας), καθώς μεγάλο ποσοστό των βακτηρίων παράγουν β-λακταμάσες.
- Ακόμα και μικροοργανισμοί που εξακολουθούν να είναι ευαίσθητοι στην πενικιλίνη (π.χ. *Streptococcus pyogenes*, αιτιολογικός παράγοντας φαρυγγίτιδας, οστρακιάς, και ρευματοειδούς πυρετού), σήμερα απαιτούν σημαντικά μεγαλύτερη ποσότητα πενικιλίνης για τη θεραπεία τους συγκριτικά με μια 10ετία πριν.

- Η χρήση των αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία (αυξητικοί παράγοντες στις ζωοτροφές και για προληπτικούς λόγους) επιδεινώνουν την κατάσταση.
- Π.χ. η χρήση φθοροκινολονών στην κτηνοτροφία και πτηνοτροφία οδήγησε στην εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών *Campylobacter jejuni*.
- **Εμφάνιση MRSA *Staphylococcus aureus* (methicillin resistant *S. aureus*).**
- **Εμφάνιση MDR (multi-drug resistant) στελεχών.**
- Η διακοπή χρήσης ενός συγκεκριμένου αντιβιοτικού πιθανόν να οδηγήσει σε αντιστροφή της αντίστασης.



Σχ.320. Αντοχή στα αντιβιοτικά. (α) Σχέση μεταξύ χρήσης αντιβιοτικών και ποσοστού ανθεκτικών σε αντιβιοτικά βακτηρίων που απομονώθηκαν από ασθενείς με διάρροια. (β) Ποσοστό καταγεγραμμένων κρουσμάτων γονόρροιας που προκλήθηκαν από ανθεκτικά στελέχη. Από το 1990 και μετά, η πενικιλίνη δεν συνιστάται για την αντιμετώπιση της γονόρροιας. (γ) Επικράτηση ανθεκτικής σε φθοροκινολόνη *N. gonorrhoeae* σε πληθυσμούς των ΗΠΑ το 2003. Η σιπροφλοξακίνη δεν συνιστάται πλέον για τη θεραπεία λοιμώξεων με *N. gonorrhoeae*.



Σχ.321. Αντιμικροβιακή φαρμακευτική αγωγή σε παθογόνα του ανθρώπου. Οι αστερίσκοι υποδεικνύουν ότι ορισμένα στελέχη δεν μπορούν πλέον να αντιμετωπιστούν με τα γνωστά αντιμικροβιακά φάρμακα.



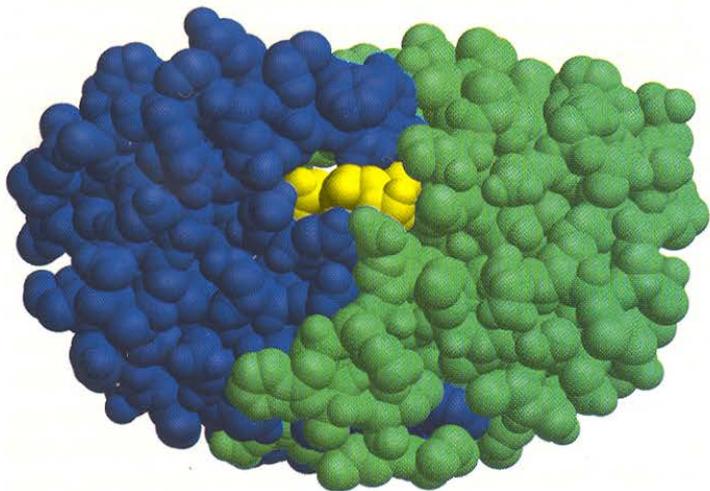
## Η έρευνα για νέα αντιμικροβιακά φάρμακα

### **Νέα ανάλογα υπαρκτών αντιμικροβιακών ουσιών**

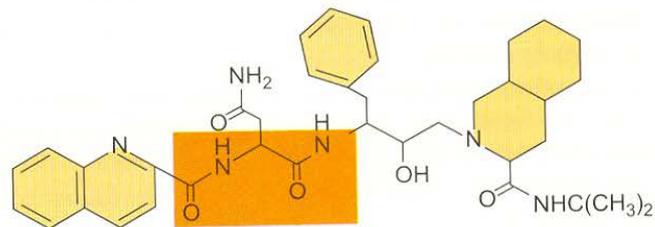
- Η παρασκευή νέων αναλόγων προς ήδη υπάρχουσες αντιμικροβιακές ουσίες αποτελεί διαδικασία συχνά αποτελεσματική, γιατί οι νέες ενώσεις αναπαράγουν τη δομή παλιότερων ουσιών και συνεπώς έχουν προβλέψιμο τρόπο δράσης.
- Η εισαγωγή μικρών τροποποιήσεων στη χημική δομή ενός φαρμάκου ενδέχεται να μεταβάλλει παραμέτρους, (διαλυτότητα, χημική συγγένεια, κλπ), αλλά να μην αλλοιώνει τα τμήματα του μορίου στα οποία εδράζεται η φαρμακευτική δράση.
- Η νέα ουσία μπορεί να είναι δραστικότερη από την αρχική και να μην αναγνωρίζεται από τους παράγοντες ανοθεκτικότητας.
- Σύμφωνα με εκτιμήσεις της φαρμακευτικής βιομηχανίας, η παραγωγή ενός φαρμάκου με κλινική εφαρμογή απαιτείται διαλογή από 7 εκατομμύρια υποψήφιες ενώσεις, ενώ συνήθως απαιτούνται 10-25 χρόνια δοκιμών σε πειραματόζωα και ανθρώπους πριν την τελική έγκριση.
- Ετήσια επένδυση \$4 δις-εκτιμώμενο κόστος \$500 εκ./φάρμακο.

## Σχεδιασμός φαρμάκων στον ηλεκτρονικό υπολογιστή

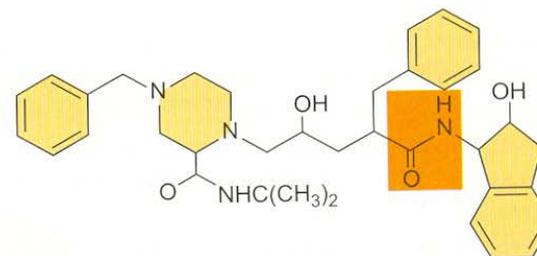
- Σήμερα όμως, η ανακάλυψη ενός νέου φαρμάκου μπορεί να ξεκινήσει από τον υπολογιστή (*in silico*).
- Χαρακτηριστικό παράδειγμα η ανάπτυξη της **σακιναβίρης**, ενός αναστολέα πρωτεάσης που επιβραδύνει τον πολλαπλασιασμό του HIV.
- Η πρωτεάση του HIV διασπά μια πρόδρομη πρωτεΐνη που κωδικεύει ο ιός, η οποία είναι αναγκαία στην παραγωγή του ώριμου ιικού πυρήνα και στην ενεργοποίηση της αντίστροφης μεταγραφάσης.
- Η σακιναβίρη σχεδιάστηκε στον υπολογιστή, έτσι ώστε να «εφαρμόζει» στο ενεργό κέντρο της πρωτεάσης του HIV, με βάση τις υπάρχουσες γνώσεις για την τρισδιάστατη δομή του συμπλόκου πρωτεάση-υπόστρωμα.
- Η σακιναβίρη είναι ένα πεπτιδικό ανάλογο που εκτοπίζει την πρόδρομη ιική πρωτεΐνη (το φυσιολογικό υπόστρωμα της πρωτεάσης), με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η ωρίμανση του ιού και να επιβραδύνεται ο πολλαπλασιασμός του.



(α)



Σακινάβιρη



Ινδινάβιρη

(β)

Σχ.323. Αντικατάφάρμακα που έχουν σχεδιαστεί στον Η/Υ: (α) Η δέσμευση του καταλυτικού κέντρου της πρωτεάσης από το «κίτρινο» πεπτιδίο αναστέλλει την επεξεργασία πρόδρομων ενώσεων και κατ' επέκταση την ωρίμανση του HIV, (β) Ανάλογα πεπτιδίων με στόχο την αναστολή του ενεργού κέντρου της πρωτεάσης. Οι περιοχές με πορτοκαλί χρώμα είναι οι θέσεις που αναλογούν σε πεπτιδικούς δεσμούς.

## Συνδυασμοί φαρμάκων

- Αντιβιοτικά β-λακτάμης συνδυάζονται με αναστολείς της β-λακταμάσης.
- Π.χ. η αμπικιλίνη συνδυάζεται με κλαβουλανικό οξύ (αναστολέας β-λακταμάσης) (Augmentin).
- Για την αντιμετώπιση του HIV συνίσταται θεραπευτικός συνδυασμός νουκλεοζιτικών αναλόγων και αναστολέων πρωτεάσης (πρωτόκολλο HAART, highly active anti-retoviral therapy).
- Η πιθανότητα να αναπτύξει ένας ιός αντοχή σε πολλαπλά φάρμακα είναι σημαντικά μικρότερη από την πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής σε έναν μόνο παράγοντα.