

ISTORICUL TERAPIEI ANTIBACTERIENE

Conf. univ. dr. *Mihaela Idomir*, prof. univ. dr. *Liliana Rogozea*,
prof. univ. dr. *Codruța Nemet*, șef lucr. dr. *Alexandru Bălescu*, șef lucr.dr. *Alina Pascu*
Universitatea Transilvania din Brașov, Facultatea de Medicină

Abstract:

In antiquity, many people have used different natural products, especially moulds, for treating infections. Although, many centuries during the human history were dominated by ignorance regarding the possibilities of fight against the infectious diseases, disasters are having decimated the world population. The first who has observed that some microorganisms can be used for the destructions of other was the scientist Louis Pasteur. A fundamental moment in the therapy of bacterial infections was the discovery of penicillin, in 1928, by Alexander Fleming, opening the era of antibiotics. Initially, there were used only extracts from microorganisms, afterwards this being extended by a wide range of synthetic and semi-synthetic substances with antibacterial properties. In 1943, after only 4 years of production and use of penicillin on a large scale, there were reported resistant strains to this antibiotic. The resistance of bacteria to antibiotics represents a public health issue of great concern in our days.

Keywords: antibiotic, bacterial resistance, bacterial strain.

Încă de la începuturile existenței sale, omenirea a fost preocupată, atât cât a permis nivelul rudimentar al cunoștințelor, de căutarea unor mijloace de păstrare și redobândire a sănătății.

În antichitate, multe popoare foloseau diferite produse naturale în scopul de a trata boli, inclusiv cele definite mai târziu ca având etiologie infecțioasă. Ierburile medicinale și remediile populare erau folosite de vechii egipteni, greci, romani și popoarele asiatice, pe baza experienței transmise din generație în generație, fără a se cunoaște rolul biologic și mecanismul de acțiune ale acestora. Uleiurile aromatice reprezintă cei mai vechi agenți terapeutici cunoscuți fiind folosite în toate civilizațiile antice, pentru toate bolile, datorită proprietăților lor tămăduitoare. Egiptenii au fost primii care au recunoscut valoarea acestor remedii. Aceștia utilizau uleiurile de smirnă, lotus și lemn de santal în ritualurile de purificare iar cele de cuișoare și lămâie ca antiseptice, cu sute de ani înainte de descoperirea substanțelor antiseptice moderne. Erau considerate foarte prețioase. În mormintele faraonilor au fost descoperite rezerve de uleiuri aromatice, acestea fiind folosite în mod curent și în templele egiptene. Pe un papyrus datând din 1500 î.e.n. a fost găsită o listă cu peste 800 de remedii egiptene, alcătuite din mixturi de plante și uleiuri aromatice. Cea mai utilizată era smirna, folosită și la îmbălsămări datorită efectului său antibacterian. Grecii și romanii au contribuit la răspândirea folosirii acestor remedii iar arabii au

reușit să le rafineze prin procesul de distilare.

Europenii au început să producă uleiuri aromatice abia din secolul al XII-lea. Din perioada Evului Mediu au rămas dovezi care atestă că, în timpul unei epidemii de ciumă, o bandă de tâlhari ce jefuiau morții nu au contractat boala datorită faptului că foloseau ierburi aromatice (oregano, scorțișoară, cuișoare). Multe informații privind proprietățile curative ale uleiurilor aromatice au fost pierdute ca urmare a arderii bibliotecii din Alexandria. De asemenea, cei care practicau în această perioadă medicina, foloseau și alte substanțe naturale, mai ales minerale (fier, mercur, antimoniu, etc.).

Medicina chineză antică era învăluită de o atmosferă magică, în care se împletea folosirea unor elixiruri miraculoase cu adoptarea unor anumite comportamente de viață. Legende vorbesc de plante cu proprietăți neobișnuite, capabile să readucă la viață soldații căzuți pe câmpul de bătălie. Cei mai frecvent folosiți ca remedii erau fungii, cu diverse efecte benefice exploatate și în zilele noastre. Chinezii antici foloseau plantele vindecătoare sub formă de mixturi, decocturi, ceaiuri, supe. Acestea aveau, pe lângă proprietățile antibacteriene, acțiuni imunostimulatoare și tonice asupra organismului bolnavului.

Până în jurul anilor 1930, omenirea, bântuită de fantomele sumbre ale marilor epidemii de ciumă, variolă, febră tifoidă, holeră, difterie, etc., nu dispunea de un medicament eficace în lupta împotriva acestor boli teribile. Singurele măsuri posibile erau legate de prevenția apariției

și transmiterii acestora. Încercările îndreptate în acest sens erau practic neglijabile în contextul în care “teoria generațiilor spontane” domina de secole. Cercetările pentru obținerea unor substanțe cu proprietăți bactericide au început dă îi preocupe serios pe microbiologi după anii 1800, când “teoria germenilor”, enunțată de Pasteur, a început să fie unanim acceptată.

Primul care a observat că anumite bacterii nepatogene ar putea fi utilizate pentru tratarea unor boli produse de alți agenți bacterieni a fost marele savant francez, Louis Pasteur. În 1877, acesta arăta interferența anumitor specii bacteriene (bacilul antraxului și alte specii bacteriene din sol). În anul 1887, Rudolf Emmerich a continuat și extins aceste cercetări. După un an, germanul Freudenreich E. a demonstrat proprietățile antibacteriene ale pigmentului albastru eliberat în culturi de specia numită în epocă *Bacillus pyocyaneus*. De semnalat este și contribuția savantului român Victor Babeș care, în 1885, a observat acțiunea inhibantă pe creșterea bacteriană a unor substanțe produse de microorganisme și a intuit posibilitatea folosirii lor în terapia unor infecții.

Termenul de “antibioză” a fost introdus în anul 1889, de către un discipol al lui Pasteur, Paul Vuillemin, și definea procesul prin care un agent cu activitate biologică poate fi folosit pentru a distruge un microorganism viu. Termenul “antibiotic”, provenit din limba greacă (*anti* = *contra*, *bios* = *viață*), a fost introdus mai târziu și se referea inițial la substanțele cu efecte antibacteriene extrase din microorganisme vii (fungi, bacterii). Cu timpul, utilizarea termenului s-a extins, fiind folosit, în sens larg, și pentru agenții antibacterieni obținuți prin sinteză sau semi-sinteză chimică.

Prima substanță antibacteriană ce poate fi comparată cu un antibiotic cu spectru restrâns a fost Salvarsanul, descoperit în 1909 de chimistul și medicul german (1854-1915), Paul Ehrlich. Deoarece sifilisul era foarte răspândit în epocă, Ehrlich a făcut experimente pe animale infectate cu spirochete, ținând cont și de rezultatele obținute de Robert Koch în combaterea bolii somnului cu compuși pe bază de arsenic. După ce a testat 606 substanțe, a selectat-o pe ultima și, asistat de Hata, un colaborator al său, a făcut sute de experimente pe iepuri care i-au confirmat acțiunea bactericidă pe *Treponema*

pallidum și alte spirochete. A lansat medicamentul, pe care la numit Salvarsan, „arsenul care vindecă”, folosind cuvinte din latină (*salvare* = *a salva*, *sanus* = *sănătos*) care a fost folosit cu succes în terapia sifilisului. A fost lansat apoi și Neosalvarsan, al 914-lea compus cu arsenic testat ce avea un efect mai limitat dar era mai ușor de produs și administrat.

Descoperirea antibioticelor a marcat intrarea medicinei într-o nouă eră. Deschizătorul de drumuri în această direcție a fost omul de știință englez Alexander Fleming. Prima descoperire importantă a acestuia a constat în observația că un compus al secreției lacrimale, pe care l-a numit lizozim, poate liza celulele bacteriene. În 1928, el a descoperit penicilina marcând un pas uriaș în medicina umană. După o absență de câteva zile din laboratorul său, Fleming a remarcat că, pe mediile solide turnate în plăcile Petri pe care cultivase stafilococi, aceste bacterii erau lizate în zonele suprainfectate cu fungi. A dedus că o substanță secretată de fungul respectiv, din specia *Penicillium notatum*, era responsabilă de acest efect. A demonstrat apoi experimental că fungul produce penicilina, denumită după numele acestuia, care difuzează în mediu, de unde poate fi extrasă. A studiat germenii pe care acționează, mijloace de cultivare și toxicitatea fungului pe macroorganisme. Proprietățile antibiotice ale genului *Penicillium* au mai fost observate în 1896 de către un student francez, Ernest Duchesne, care nu a făcut însă corelația cu substanța secretată.

În 1932, germanul Gerhard Domagk, inspirat de cercetările lui Ehrlich, a studiat efectele antibacteriene ale unor coloranți. În acest scop a testat produsul Prontosil pe șoareci suferind de infecții streptococice severe și a obținut rezultate remarcabile. A constat că efectul bactericid nu se datora colorantului ci grupării sulfonamidice atașate. În anul 1935 Domagk a reușit să obțină sulfonamide de sinteză, eliberate în anul următor pe piața farmaceutică.

Deoarece nu a putut obține cantități de penicilină purificată suficiente, Fleming nu a putut testa antibioticul pe animale și oameni. Acest lucru a fost realizat abia după 10 ani, când profesorii de la Oxford Howard Florey și Ernst Chain au reușit să purifice penicilina, au testat-o pe șoareci și, în timpul celui de-al doilea război mondial, finanțați de Statelor Unite ale Americii,

inițial în cadrul unor trialuri clinice, au introdus-o în terapia infecțiilor umane.

După 1940, producția penicilinei s-a extins la scară mondială, fiind considerată un „glonț magic” care salva milioane de vieți. Acest rezultat a condus la intensificarea eforturilor în direcția descoperirii de noi antibiotice și eliberării lor pe piața farmaceutică mondială.

Din anii care au urmat descoperirii penicilinei și până în prezent, au fost introduse în terapia infecțiilor umane numeroase antibiotice, cu un ritm de 1-6/an. Primele substanțe antimicrobiene descoperite și utilizate au fost streptomicina (1944), cloramfenicolul (1949), eritromicina (1952), tetraciclina (1955), vancomicina (1955), metilicina (1960), ampicilina (1961), etc.

Încă din 1945, într-un interviu, Fleming avertiza lumea medicală că o utilizare abuzivă a penicilinei ar putea conduce la selectarea unor tulpini bacteriene rezistente la acest antibiotic. Într-adevăr, până la sfârșitul deceniului, peste 50 % din tulpinile de *Staphylococcus aureus* izolate din prelevatele bolnavilor dobândiseră rezistență. Treptat, au început să fie semnalate tulpini devenite rezistente la antibiotice (1950 – *E. coli*: la sulfonamide, 1953 – *Shigella*: la sulfonamide, tetraciline, streptomycină, cloramfenicol, etc.). Din 1970, fenomenul rezistenței la antibiotice a început să atragă atenția lumii medicale. Euforia nejustificată și relativa relaxare instalate în rândul specialiștilor ca urmare a victoriilor repurtate în fața infecțiilor au făcut loc, mai ales în ultimele decenii, unei îngrijorări crescândă privind viitorul acestui domeniu medical. Cele mai dificile probleme terapeutice se corelează în prezent cu infecțiile cu germeni care au dezvoltat mecanisme redutabile de rezistență la antibiotice ca MRSA (Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*), VRSA (vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*), VISA (vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*), VRE (vancomycin resistant *Enterococcus*), MRCNS (Methicillin resistant coagulase negative staphylococci), enterobacterii ESBL (extended spectrum β -lactamases).

Bolile infecțioase domină încă patologia în unele regiuni de pe glob. În prezent se poate discuta despre emergența și re-emergența unora dintre acestea și de dificultățile de terapie pe care le implică. În viitor sunt necesare eforturi

susținute și convergente pentru descoperirea unor noi antibiotice și pentru utilizarea cu maxim discernământ al celor deja introduse în folosință pentru terapia bolilor umane, veterinare și vegetale, în agricultură sau în alte domenii. Programele de supraveghere a rezistenței microbiene la antibiotice, în scopul cunoașterii pattern-urilor din fiecare regiune geografică, sunt esențiale pentru implementarea unor măsuri și practici care să reducă dezvoltarea și răspândirea acestui fenomen.

Bibliografie

1. Amábile-Cuevas C. - New Antibiotics and New Resistance. *Am Scien*, 2003, 91(2): 138.
2. Baron S. – Medical Microbiology. University of Texas Medical Branch, 2003.
3. Hamilton-Miller J.M. - Antibiotic resistance from two perspectives: man and microbe. *Int J Antimicrob Agents.*, 2004, 23(3):209-212.
4. Kaiser G. – Microbiology, The Community College of Baltimore County, 2003.
5. Kingston W. – Antibiotics, invention and innovation, *Research Policy*, nr. 29, 2000, pg. 679–710.
6. Kardar S. - Approaches to a historical problem, <http://www.actionbioscience.org/>
7. Masterton R., Turner P.J. - Trends in antimicrobial susceptibility in UK centres: the MYSTIC Programme (1992-2002), *Intern Journal of Antimicrob Agents*, nr. 27, 2006, pg. 69–72.
8. Miller E. L. – The penicillins: a review and update, *Journal of Midwifery & Women's Health*, vol. 47, no. 6, 2002.
9. Monaghan R.L., Barrett J.F. - Antibacterial drug discovery - Then, now and the genomics Future, *Biochemical Pharmacology*, nr. 71, 2006, pg. 901– 909.
10. Paustian T. – Microbiology, Webbed Out. University of Wisconsin-Madison, 2003.
11. Todar K. – Prokaryotic microbiology, University of Wisconsin- Madison, 2003.
12. The history of penicillin <http://inventors.about.com/od/pstartinventions/a/ Penicillin.htm>
13. The history of antibiotics http://www.herbs2000.com/medica/2_antibioticsH.htm
14. The History of Antibiotics <http://ezinearticles.com/>