

REZULTATELE STUDIULUI DE EVALUARE A ANTIBIOTICOREZISTENȚEI MICROBIENE ÎN CONDIȚIILE REPUBLICII MOLDOVA

Viorel Prisacari – Membru corespondent al AȘM,
Ion Berdeu – dr. în med., Diana Spătaru – doctorand,
Aliona Nastas – doctorand,
USMF „Nicolae Testemițanu”
tel. 069495049

Rezumat

În articol este actualizată problema antibioticorezistenței microbiene la zi. Sunt prezentate rezultatele evaluării gradului de rezistență la antibiotice a microorganismelor – agenți cauzali ai infecțiilor nosocomiale, pe modelul a patru instituții medico-sanitare din republică. S-a constatat că nivelul antibioticorezistenței microbiene în Republica Moldova este înalt, ce determină dificultăți majore în tratamentul și prevenirea infecțiilor. Situația creată necesită fortificarea sistemului de monitoring a antibioticorezistenței la nivel național, cât și implementarea sistemelor funcționale de monitorizare a antibioticorezistenței microbiene la nivel de instituție medicală.

Cuvinte-cheie: infecții nosocomiale, antibioticorezistența microbială

Summary. Study results of the evaluation of the antimicrobial resistance in condition of the Republic of Moldova

In the article is updated the problem of antimicrobial resistance. Presents the results of assessing the antibiotic resistance of microorganisms - causative agents of nosocomial infections, on the model of four medical institutions from the republic. It was found that the level of antimicrobial resistance in Republic of Moldova is high, which causes major difficulties in the treatment and prevention of infections. This situation requires fortification of the monitoring system of antimicrobial resistance at the national level and implementation of functional systems for monitoring of antimicrobial resistance at the level of medical institution.

Key words: nosocomial infections, antimicrobial resistance

Резюме. Результаты оценки микробной антибиотикорезистентности в условиях Республики Молдова

В статье актуализирована проблема микробной антибиотикорезистентности на современном этапе. Приведены результаты оценки степени антибиотикорезистентности микроорганизмов - возбудителей нозокомиальных инфекций, на модели четырех медико-санитарных стационаров республики. Установлено, что уровень микробной антибиотикорезистентности в Республики Молдова высок, что определяет затруднения в лечении и профилактики нозокомиальных инфекций. Созданная ситуация требует усиление системы мониторинга микробной антибиотикорезистентности на национальном уровне и внедрение функциональных систем мониторинга антибиотикорезистентности в каждом медицинском учреждении.

Ключевые слова: внутрибольничные инфекций, микробная антибиотикорезистентность

Actualitatea problemei

Antibioticorezistența microbială reprezintă o problemă globală. Principalele foruri mondiale de sănătate au descris antibioticorezistența ca pe o amenințare catastrofală pentru sănătatea publică din orice țară a lumii [1].

Identificarea agenților patogeni în maladiile infecțioase la sfârșitul secolului XIX a stimulat căutarea de remedii pentru prevenire și tratament. Însă combaterea cu succes a acestora a devenit posibilă doar odată cu descoperirea și utilizarea antibioticelor o jumătate de secol mai târziu [2].

De la implementarea primelor preparate de penicilină G în practica terapeutică în anul 1941 au trecut mai bine de șapte decenii. Descoperirea a numeroase clase noi de antibiotice în perioada dată a extins și diversificat arsenalul chimioterapeutic antibacterian, în prezent fiind înregistrate peste 30 clase, iar numărul de preparate aparte atinge 200 [3].

Concomitent, încă din anii '60 ai secolului trecut s-a observat că mulți agenți patogeni au dobândit rezistență la diferite tipuri și chiar grupe de antibiotice și acest fenomen devine tot mai grav din punct de vedere clinic, epidemiologic și socioeconomic [4,5,6,7].

În rezultatul unui studiu privind antibioticorezistența microbială realizat în Europa (2012), s-a stabilit că în jur de 25000 de pacienți mor anual din cauza infecțiilor cauzate de microorganismele rezistente la antibiotice, iar pierderile economice sunt de 1,5 miliarde de euro anual [8]. În SUA, în anul 2005, un număr estimativ de 94000 infecții cu MRSA au necesitat spitalizare și au fost asociate cu 19000 de decese [9]. Datele furnizate în anul 2013 de către CDC au estimat că cel puțin 2 milioane de îmbolnăviri și 23000 de decese au fost cauzate de antibioticorezistența microbială [1].

În țările cu venituri mari, ratele în creștere de utilizare a antibioticelor în spitale, comunitate și agricultură, au forțat o schimbare către antibiotice mult mai costisitoare și cu spectru larg de acțiune. În țările cu venituri joase și în cele cu venituri medii, consumul de antibiotice este direct proporțional odată cu creșterea

rea veniturilor, ratele înalte de spitalizare și prevalența înaltă a infecțiilor nosocomiale [10].

Un studiu efectuat în anul 2011 în cadrul unei instituții medicale multiprofil, a stabilit că microorganismele izolate de la pacienții cu ISP au manifestat o rezistență înaltă la peniciline (65,40%), cefalosporine (79,40%), nitrofurane (60,90%) și sensibilitate la beta-lactam+inhibitor (64,0%), peneme (78,90%), aminoglicozide (63,30%), chinolone (62,90%) [11].

Începând cu anii '80 ai secolului trecut, nu au existat descoperiri de succes a noi clase de antibiotice, pe când rezistența față de antibioticele tradiționale este în continuă creștere [12].

Continuă să crească și povara economică a antibioticorezistenței microbiene. Se estimează că pierderile economice anuale cauzate de infecțiile provocate de microbi rezistenți la antibiotice, doar în SUA sunt de aproximativ 55 miliarde \$ anual [13], însă economiștii avertizează că aceasta este probabil o subestimare.

În acest context, OMS a elaborat „Strategia globală pentru supravegherea și controlul rezistenței la antibiotice (1984, 1995, 2001, 2005)”. În anul 1995, OMS pentru prima dată a considerat rezistența la antibiotice o „amenințare globală”, iar în anul 2010 raportul OMS privind bolile transmisibile s-a intitulat „Învingerea rezistenței la antibiotice”, iar deja în anul 2011 OMS a anunțat anul luptei cu antibioticorezistența sub sloganul „Nu vom lua măsuri azi – nu vom avea cu ce trata bolnavii mâine” [14,15,16,17].

În anul 1996 a fost creată Comisia Europeană pentru Rezistența Antimicrobiană, iar în anul 1998 a fost instituit Sistemul European de Supraveghere a Rezistenței la antibiotice, care urmărește promovarea unui cadru unitar necesar pentru cunoașterea situației, supravegherea epidemiologică a evoluției rezistenței și realizarea unor măsuri concrete de diminuare a antibioticorezistenței [18].

Monitorizarea rezistenței antimicrobiene poate ajuta la dezvoltarea terapiilor raționale [19]. Datele obținute în urma studiilor pot fi folosite cu scopul de a controla și limita răspândirea microorganismelor rezistente la antibiotice prin achiziționarea și utilizarea rațională a preparatelor antimicrobiene [20]. Datele obținute în urma supravegherii pot spori siguranța pacienților și constituie o sursă esențială de informații cu privire la magnitudinea și tendințele rezistenței [21, 22, 23].

Cu scopul de a optimiza terapia antimicrobiană, de a reduce costul tratamentului, de a îmbunătăți rezultatele clinice și siguranța, și de a reduce ori a stabiliza antibioticorezistența microbiană, multe instituții medicale au elaborat Programe de Administrare a Antibioticelor (ASPs) [24]. În anul 2007, astfel de program a fost elaborat de Societatea Infecționiștilor

din America (IDSA), împreună cu Societatea Epidemiologilor de Spital din America (SHEA) [25]. De obicei, astfel de programe sunt executate de echipe multidisciplinare de utilizare a antibioticelor, în componența cărora intră medici, farmaciști, microbiologi, epidemiologi și infecționiști, cu experiență adecvată în domeniul lor. Mai multe studii au demonstrat că ASPs au potențialul de a limita emergența și răspândirea rezistenței [26].

În Republica Moldova, însă, nu există un sistem organizat de supraveghere a antibioticorezistenței microbiene și de consum al preparatelor antimicrobiene. Totuși au fost realizate mai multe studii independente care confirmă actualitatea problemei [3, 11,27, 28, 29, 30, 31].

Material și metode

În studiu au fost incluse rezultatele investigațiilor bacteriologice ale pacienților cu infecții septico-purulente nosocomiale în 4 instituții medico-sanitare: Institutul de Medicină Urgentă (multiprofil) – [IMU], Institutul de Neurologie și Neurochirurgie (profilul neurochirurgie) - [INN], Spitalul Clinic Traumatologie și Ortopedie - [SCTO], Spitalul Clinic Republican (profilul cardiocirurgie) - [SCR]. În total au fost analizate antibioticogramele a 6518 tulpini, care au fost supuse la 64681 testări față de 67 tipuri de antibiotice din 20 grupe. Pentru izolarea tulpinilor de microorganisme și determinarea sensibilității / rezistenței la antibiotice s-a folosit metoda clasică, inclusiv metoda difuzimetrică cu discuri.

Rezultate

În rezultatul studiului s-a constatat natura poli-etologică pronunțată a infecțiilor septico-purulente care includ microorganisme gram-pozitive, microorganisme gram-negative, cât și diferite specii de fungi (tab. 1).

Din numărul total de testări (n = 64681) față de diferite chimio-preparate antibacteriene și antifungice, tulpinile decelate (n = 6518) în 48,81% probe au manifestat sensibilitate, iar în 51,19% – rezistență, fiind diferită pentru diferite tipuri de microorganisme. O rezistență sporită față de antibiotice s-a constatat pentru microorganismele gram-negative – 60,74%, comparativ cu 39,26% probe – sensibile, cât și pentru fungi – 67,19% probe rezistente, în comparație cu 32,81% sensibile. Mai puțin rezistente față de antibiotice s-au dovedit a fi microorganismele gram-pozitive – 43,97% față de 56,03% - sensibile (tab. 1, fig. 1).

Practic, în toate staționarele investigate tulpinile decelate au manifestat rezistență sporită față de antibiotice, variind între 48,26% și 51,44%. Totuși, mai rezistente la antibiotice s-au dovedit a fi microorganismele izolate în cadrul IMU – 51,44%, Cardiocirurgie – 51,19%, comparativ cu 48,26% - în INN și 50,32% în SCTO (tab. 1, fig. 2).

Tabelul 1

Antibioticosensibilitatea / rezistența comparativă a microorganismelor izolate de la pacienții cu ISP

Microorganismele	IMU			INN			SCTO			SCR			Total		
	Nr. testări	S	R	Nr. testări	S	R	Nr. testări	S	R	Nr. testări	S	R	Nr. testări	S	R
		%	%		%	%		%	%		%				
S. aureus	4132	68,34	31,66	293	79,80	20,10	11660	58,50	41,50	301	71,76	28,24	16386	61,61	38,39
S. epidermidis	5191	56,06	43,94	350	65,70	34,30	2775	48,82	51,18	1492	48,40	51,60	9808	53,19	46,81
S. mutans	524	71,56	28,44	-	-	-	-	-	-	-	-	-	524	71,56	28,44
S. saprophyticus	-	-	-	317	59,60	40,40	171	49,12	50,88	296	58,80	41,20	784	57,01	42,99
S. pyogenes	732	79,40	20,60	20	70,00	30,00	13	30,76	69,24	12	91,70	8,30	777	78,51	21,49
S. viridans	332	71,40	28,60	79	69,60	30,40	-	-	-	340	67,95	32,05	751	69,64	30,36
E. faecalis	2241	41,14	58,86	163	32,00	68,00	3682	45,30	54,70	228	26,30	73,70	6314	42,79	57,21
E. faecium	80	72,50	27,50	150	36,70	63,30	374	23,80	76,20	144	31,25	68,75	748	33,02	66,98
Enterococcus sp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	141	24,80	75,20	141	24,82	75,18
Corynebacterium	10	40,00	60,00	132	34,10	65,90	-	-	-	64	67,20	32,80	198	46,46	57,58
Alte microorg.	224	60,27	39,73	175	64,57	35,43	-	-	-	229	77,73	22,27	628	67,83	32,17
Total micr. Gram+	13466	59,75	40,25	1679	58,78	41,22	18675	53,65	46,35	3247	52,82	47,18	37067	56,03	43,97
Acinetobacter sp.	1295	13,13	86,87	358	38,80	61,00	28	14,28	85,72	216	42,12	57,88	1897	21,30	78,70
E. coli	4131	49,90	50,10	163	36,80	63,20	1192	53,02	46,98	194	36,60	63,40	5680	49,75	50,25
E. aerogenes	810	32,00	68,00	123	39,00	61,00	2329	43,24	56,76	476	34,45	65,55	3738	39,54	60,46
E. cloacae	815	40,60	59,40	24	54,10	45,80	14	28,57	71,43	22	36,40	63,60	853	40,80	59,20
K. oxytoca	269	40,50	59,50	21	71,40	28,60	94	55,32	44,68	59	32,20	67,80	443	44,02	55,98
K. pneumoniae	1951	26,65	73,35	173	27,70	72,30	423	35,46	64,54	134	23,13	76,87	2681	27,94	72,06
P. aeruginosa	1985	40,55	59,45	360	33,40	66,50	2823	37,22	62,78	615	12,35	87,65	5783	36,64	63,36
C. freundii	435	51,26	48,74	-	-	-	518	54,05	45,95	29	13,80	86,20	982	51,63	48,37
C. diversus	96	53,12	46,88	-	-	-	1221	35,22	64,78	-	-	-	1317	36,53	63,47
M. morganii	299	53,50	46,50	19	26,30	73,70	-	-	-	-	-	-	318	51,89	48,11
P. mirabilis	855	35,32	64,68	84	52,40	47,60	261	45,22	54,78	40	50,00	50,00	1240	39,03	60,97
P. rettgeri	398	16,60	83,40	26	42,30	57,70	-	-	-	-	-	-	424	18,16	81,84
P. vulgaris	385	50,65	49,35	-	-	-	668	47,75	52,25	18	44,40	55,60	1071	48,74	51,26
N. perflava	91	53,85	46,15	-	-	-	-	-	-	18	16,70	83,30	110	47,27	51,82
P. alcalifaciens	116	6,9	93,10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	116	6,90	93,10
S. marcescens	257	42,00	58,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	257	42,02	57,98
Alte microorg.	98	60,20	39,80	24	95,83	4,17	-	-	-	55	43,84	56,16	177	62,71	37,29
Total micr. Gram-	14286	38,34	61,66	1375	43,13	56,87	9571	42,28	57,72	18576	27,93	72,07	27108	39,26	60,74
C. albicans	326	34,66	65,33	19	52,60	47,36	75	6,67	93,33	-	-	-	420	30,48	69,52
C. krusei	65	47,7	52,30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	65	47,69	52,31
Alte specii	21	33,30	66,70	-	-	-	-	-	-	-	-	-	21	33,33	66,67
Total fungi	412	36,65	63,35	19	52,60	47,36	75	6,67	93,33	-	-	-	506	32,81	67,19
Total	28164	48,56	51,44	3073	51,74	48,26	28321	49,68	50,32	5123	43,70	56,30	64681	48,81	51,19

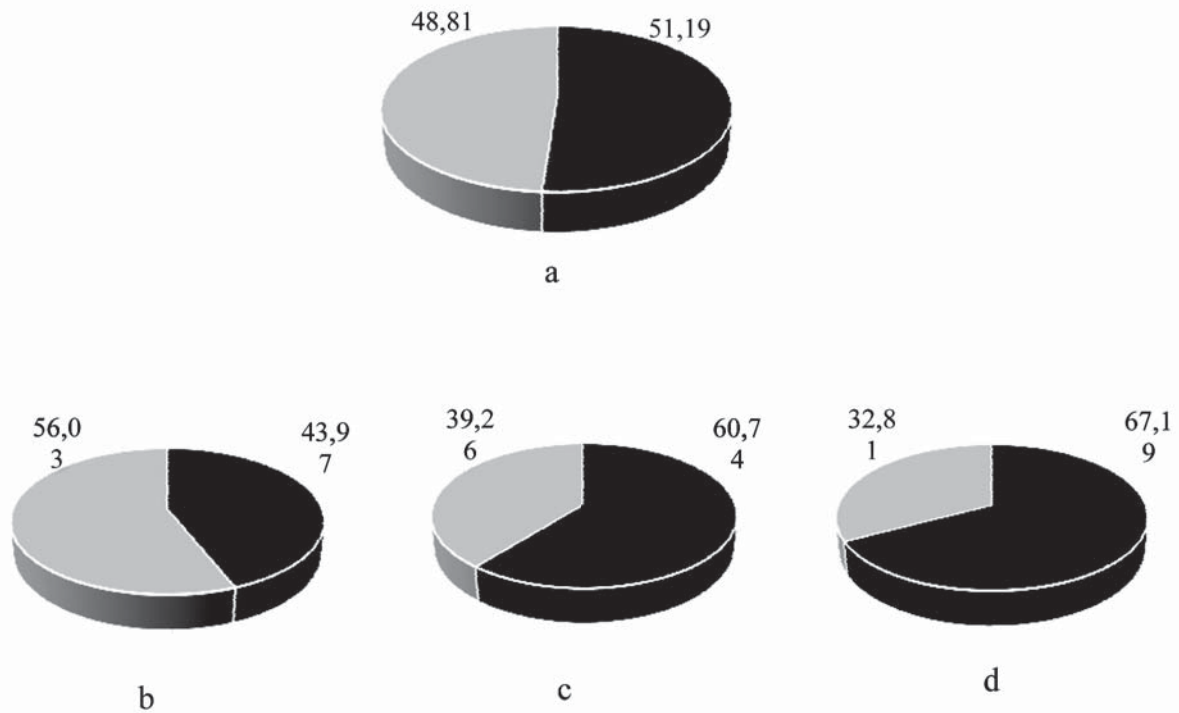


Fig. 1. Sensibilitatea ■ rezistența ■ / tulpinilor de microorganisme:

a) generală; b) microorganisme grampozitive; c) microorganisme gramnegative; d) fungi

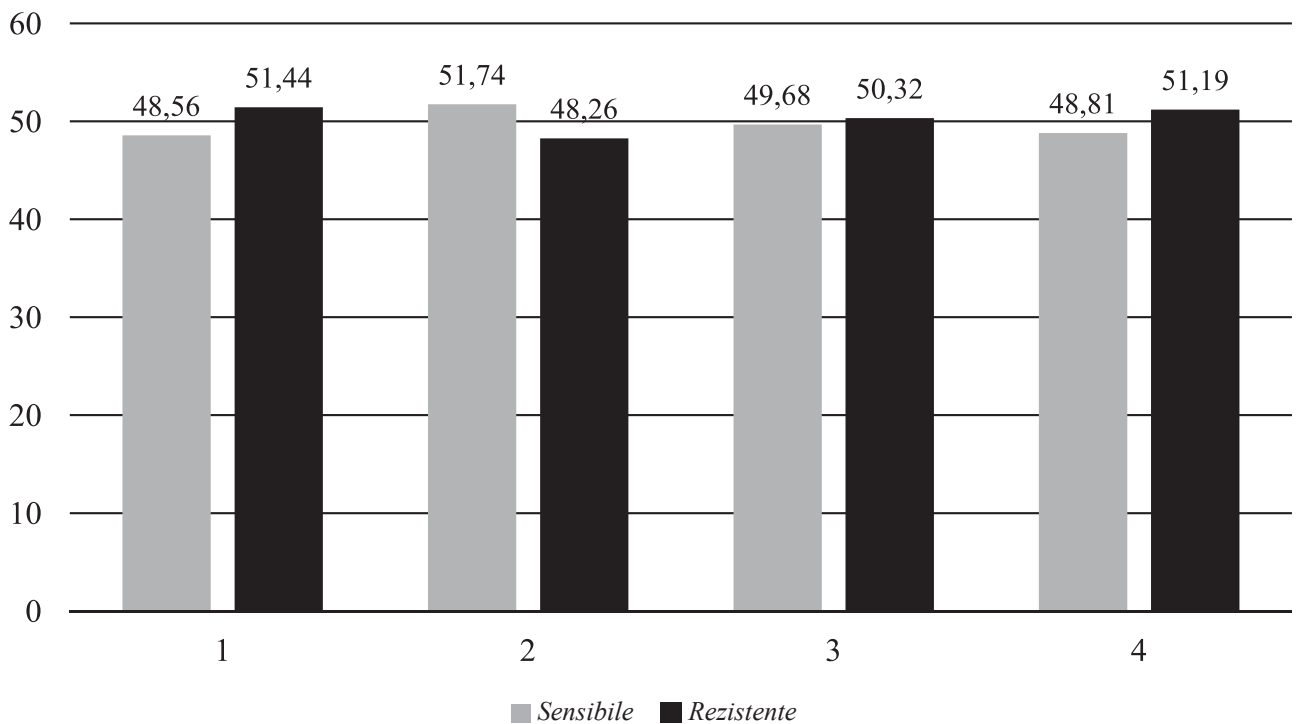
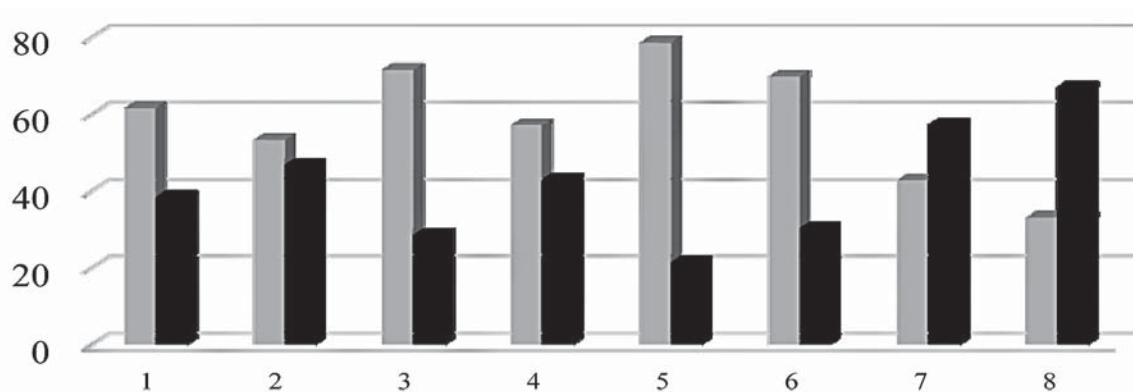


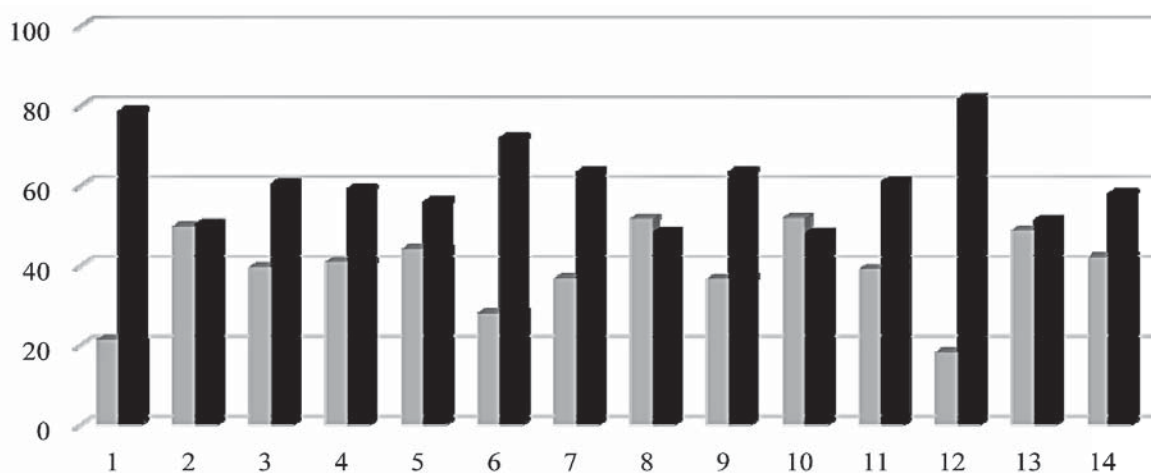
Fig. 2 Sensibilitatea/rezistența tulpinilor de microorganisme:

1) IMU; 2) INN; 3) SCTO 4) SCR



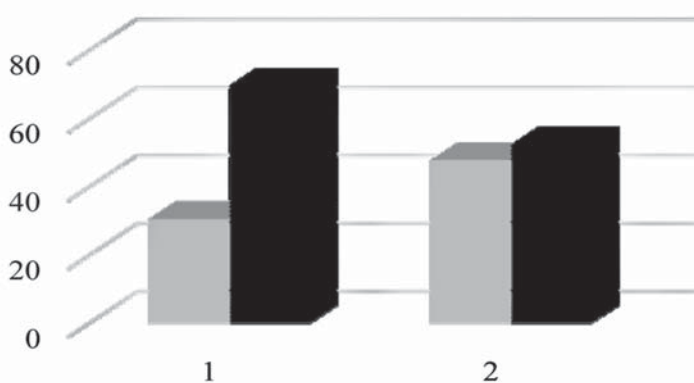
Microorganismele gram-pozitive

- 1) S. aureus; 2) S. epidermidis; 3) S. mutans; 4) S. saprophyticus; 5) S. pyogenes; 6) S. viridans; 7) E. faecalis; 8) E. faecium



Microorganismele gram-negativ

- 1) Acinetobacter sp.; 2) E. coli; 3) E. aerogenes; 4) E. cloacae; 5) K. oxytoca; 6) K. pneumoniae; 7) P. aeruginosa; 8) C. freundii; 9) C. diversus; 10) M. morgani; 11) P. mirabilis; 12) P. rettgeri; 13) P. vulgaris; 14) S. marcescens



Fungi: C. albicans; 2) C. krusei

Fig. 3. Sensibilitatea rezistența agenților cauzali în ISPN în raport cu grupul și tipul microorganismelor

Analiza rezistenței / sensibilității microorganismelor în funcție de specie a constatat că din microorganismele gram-pozitive, cele mai rezistente la antibiotice s-au dovedit a fi tulpinile de E. faecalis

– 57,21%, E. faecium – 66,98%, Enterococcus sp. – 75,18%, iar o sensibilitate sporită au manifestat tulpinile de S. aureus – 61,61%, S. pyogenes – 78,51% și S. viridans – în 69,64% din probe, (tab. 1, fig. 3).

Tabelul 2

Sensibilitatea (S) / polirezistența (P) microorganismelor izolate de la pacienții cu ISPN (%)

Grupa	IMU			INN			SCTO			SCR			Total			
	Nr. tulpini	S	P	Nr. tulpini	S	P	Nr. tulpini	S	P	Nr. tulpini	S	P	Nr. tulpini	S	P	
Microorganisme gram-pozitive	S. aureus	671	65,00	35,00	33	91,00	9,00	789	52,86	47,14	17	64,70	35,30	1510	59,22	40,78
	S. epidermidis	845	71,60	28,40	42	66,70	33,30	191	37,18	62,82	77	20,78	79,22	1155	61,13	38,87
	S. mutans	86	85,72	14,28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	86	85,72	14,28
	S. saprophyticus	-	-	-	25	52,00	48,00	14	57,15	42,85	15	26,70	73,3	54	46,30	53,70
	S. pyogenes	121	88,00	12,00	3	100,0	0	1	0	100,0	1	100,0	0	126	87,68	12,32
	S. viridans	55	86,60	13,40	9	77,80	22,20	-	-	-	19	42,37	52,63	83	76,67	23,33
	E. faecalis	409	45,00	55,00	12	33,40	66,60	257	26,66	73,34	13	23,08	76,92	691	37,57	62,43
	E. faecium	14	70,00	30,00	12	41,70	58,3	20	20,00	80,00	8	0	100	54	34,82	65,18
	Corynebacterium	2	50,00	50,00	13	30,80	69,20	-	-	-	3	33,30	66,70	18	38,91	66,64
	Alte microorg.	34	80,00	20,00	18	72,22	27,78	-	-	-	21	52,40	47,60	73	70,14	29,86
Total microorg. Gram+	2237	64,00	36,00	167	64,08	35,92	1272	44,66	55,34	174	32,75	67,81	3850	56,20	43,80	
Microorganisme gram-negative	Acinetobacter sp.	121	10,00	90,00	32	40,60	59,40	2	0	100,0	12	25,00	75,00	167	16,82	83,18
	E. coli	439	35,50	64,50	13	38,50	61,50	88	48,87	51,13	11	27,28	72,72	551	37,54	62,46
	E. aerogenes	100	28,40	71,60	9	44,50	55,50	174	33,91	66,09	31	19,36	80,64	314	31,02	68,98
	E. cloacae	105	32,20	67,80	3	66,70	33,30	1	0	100,0	1	0	100	110	32,56	67,44
	K. oxytoca	30	45,30	54,70	2	50,00	50,00	7	42,86	57,14	3	0	100	42	41,88	58,12
	K. pneumoniae	211	21,40	78,60	16	25,00	75,00	31	25,81	74,19	7	14,30	85,70	265	21,95	78,05
	P. aeruginosa	255	32,60	67,40	20	30,00	70,00	215	25,12	74,88	33	0	100	523	27,37	72,63
	C. freundii	55	51,40	48,60	-	-	-	39	51,29	48,71	2	50	50	96	51,33	48,67
	C. diversus	10	57,30	42,70	-	-	-	87	24,14	75,86	-	-	-	97	27,56	72,44
	M. morgani	38	52,70	47,30	2	50,00	50,00	-	-	-	-	-	-	40	52,57	47,44
	P. mirabilis	89	24,70	75,30	10	60,00	40,00	20	30,00	70,00	2	50,00	50,00	121	28,91	71,09
	P. rettgeri	44	23,50	76,50	2	0	100,0	-	-	-	-	-	-	46	22,48	77,52
	P. vulgaris	44	56,70	43,30	-	-	-	52	32,70	67,30	1	0	100,0	97	43,25	56,75
	N. perflava	20	67,00	33,00	-	-	-	-	-	-	1	0	100,0	21	63,81	36,19
	P. alcalifaciens	12	26,00	74,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	26,00	74,00
	S. marcescens	34	41,50	58,50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	34	41,50	58,50
Alte microorg.	17	58,30	41,70	4	100,0	0	-	-	-	-	3	0	24	57,96	42,04	
Total microorg. Gram-	1624	35,30	64,70	113	55,28	44,72	716	32,27	67,73	107	14,00	86,00	2560	34,44	65,56	
Fungi	C. albicans	63	37,40	62,60	4	100,0	0	25	12,00	88,00	-	-	92	33,22	66,78	
	C. krusei	12	52,70	47,30	-	-	-	-	-	-	-	-	12	52,70	47,30	
	Alte specii	4	62,40	37,60	-	-	-	-	-	-	-	-	4	62,40	37,60	
	Total fungi	79	37,60	62,40	4	100,0	0	25	12,00	88,00	-	-	-	108	33,99	66,01
Total	3940	42,15	57,85	284	55,28	44,72	2013	39,85	60,15	281	25,62	74,37	6518	41,30	58,72	

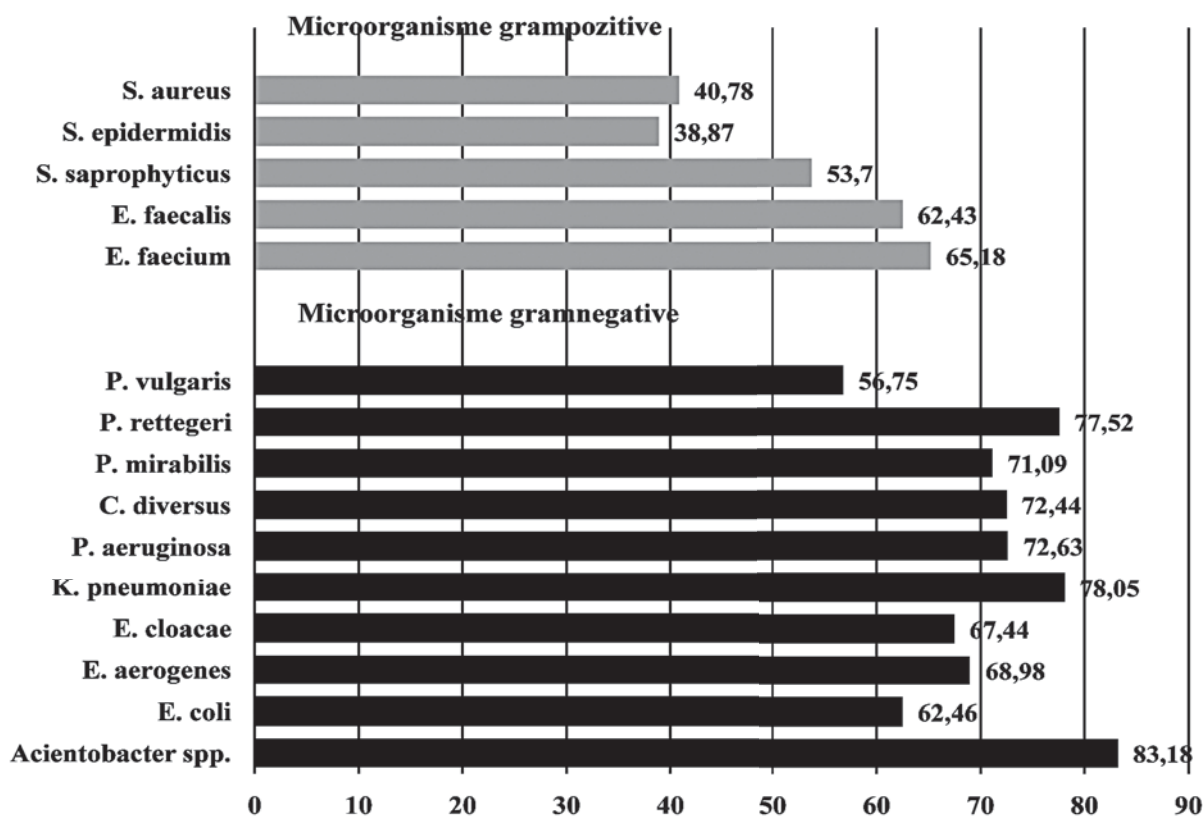


Fig. 4. Polirezistența la antibiotice a speciilor de microorganisme – principali agenți cauzali în ISPN

Spre deosebire de tulpinile de microorganisme gram-pozitive, majoritatea tulpinilor de microorganisme gram-negative au manifestat rezistență sporită la antibiotice, în special cele din genurile *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*. Cele mai rezistente la antibiotice s-au dovedit a fi tulpinile de *P. rettgeri* – 81,84%, *Acinetobacter sp.* – 78,70%, *P. aeruginosa* – 63,36%, *K. pneumoniae* în 72,06% din probe. Din genul *Enterobacter*, rezistență înaltă la antibiotice au manifestat tulpinile de *E. aerogenes* – 60,46% și *E. cloacae* – 59,20% din probe. Microorganismele din genul *Citrobacter* de asemenea au manifestat rezistență sporită la antibiotice, în special tulpinile de *C. diversus* – 63,47%. Din fungi, o rezistență sporită la antifungice au manifestat tulpinile de *C. albicans* – 69,52% și *C. krusei* – 52,31% din probe, și invers – sensibilitate, respectiv în 30,48% și 47,69% din probe (tab. 1, fig. 3). Rezistență sporită față de antibiotice manifestă și tulpinile de fungi – 67,19%, inclusiv *C. albicans* – 69,52%, *C. krusei* – 52,31%, alte specii de fungi – 66,67% (tab. 1, fig. 3).

Analiza sensibilității / polirezistenței tulpinilor de microorganisme izolate de la pacienții cu ISP a constatat că 58,72% din ele au manifestat polirezistență față de antibiotice (la 6 și mai multe antibiotice). Microorganismele gram-negative s-au dovedit a fi poli-

rezistente în mai mare măsură – 65,66%, comparativ cu microorganismele gram-pozitive – 43,80%. Din rândul microorganismelor gram-pozitive, polirezistență mai înaltă au manifestat tulpinile de *E. faecalis* – 62,43%, *E. faecium* – 65,18%, *S. saprophyticus* – 53,70% și *S. aureus* – 40,78%. Spre deosebire, majoritatea tulpinilor de microorganisme gram-negative au manifestat polirezistență înaltă la antibiotice, în special tulpinile de *Acinetobacter sp.* – 83,18%, *K. pneumoniae* – 78,05%, *P. rettgeri* – 77,52%, *P. mirabilis* – 71,09%, *C. diversus* – 72,44%, *P. aeruginosa* – 72,63%, *E. aerogenes* – 68,98%, *E. cloacae* – 67,44% și *E. coli* – 62,46%. Din fungi, polirezistență mai înaltă au manifestat tulpinile de *C. albicans* – 66,78% (tab. 2, fig. 4).

Polirezistență mai înaltă au manifestat tulpinile de microorganisme izolate în cadrul SCR (stațiionarul de cardiochirurgie), unde microorganismele gram-pozitive s-au dovedit a fi polirezistente la antibiotice în 67,81%, inclusiv *S. epidermidis* (79,22%), *S. saprophyticus* (73,30%), *E. faecalis* (76,92%), iar microorganismele gram-negative au manifestat polirezistență la antibiotice în 86,0%, inclusiv tulpinile de *P. aeruginosa* – 100,0%, *K. pneumoniae* – 85,70%, *Acinetobacter spp.* – 75,0%, *E. aerogenes* – 80,0%, *E. coli* – 72,72%.

Tabelul 3

Sensibilitatea / rezistența tulpinilor de microorganisme izolate de la pacienții cu ISP în funcție de grupul antibioticelor

Grupul antibioticelor	IMU			INN			SCTO			SCR			Total					
	S*		R**		S		R		S		R		S		R			
	abs.***	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%		
Peniciline	1129	34,60	2135	65,40	194	40,70	283	59,30	2051	62,64	60	16,70	299	83,30	2539	34,75	4768	65,25
Beta-lactam+Inh.	585	64,00	328	36,00	-	-	-	-	-	-	84	33,20	169	66,80	669	57,38	497	42,62
Cefalosp. gen. I	572	25,24	1694	74,76	153	51,90	142	48,10	998	57,25	67	29,26	162	70,74	1537	33,91	2996	66,09
Cefalosp. gen. II	97	6,70	1056	93,30	67	27,00	181	73,00	761	65,89	87	27,20	233	72,80	645	22,43	2231	77,57
Cefalosp. gen. III	547	26,20	1541	73,80	141	34,70	265	65,30	3360	69,35	125	24,10	394	75,90	2298	29,24	5560	70,76
Cefalosp. gen. IV	43	14,50	253	85,50	-	-	-	-	378	66,55	10	37,04	17	62,96	243	27,27	648	72,73
Total Cefalosp.	1259	20,60	4845	79,40	361	38,04	588	61,96	5497	66,15	289	26,40	806	73,60	4723	28,70	11736	71,30
Monobactame	4	2,10	184	97,90	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	2,13	184	97,87
Peneme	359	78,90	96	21,10	133	70,00	57	30,00	21	3,00	280	59,83	188	40,17	1451	80,03	362	19,97
Aminoglicozide	3098	63,30	1796	36,70	217	50,10	216	49,90	1407	33,42	518	56,70	396	43,30	6637	63,50	3815	36,50
Chinolone	3560	62,90	2099	37,10	72	54,10	61	45,90	1384	34,35	504	49,80	508	50,20	6781	62,60	4052	37,40
Lincomicine	878	60,00	585	40,00	72	54,10	61	45,90	832	64,34	21	31,80	45	68,20	1432	48,46	1523	51,54
Fosfomicine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8	61,54	5	38,46	8	61,54	5	38,46
Macrolide	1789	54,20	1513	45,80	103	68,20	48	31,80	510	61,74	64	31,10	142	68,90	2272	50,66	2213	49,34
Nitrofurane	43	39,10	67	60,90	35	58,30	25	41,70	-	-	5	31,25	11	68,75	83	44,62	103	55,38
Oxazolidine	122	93,10	9	6,90	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	122	93,13	9	6,87
Glicopeptide	257	51,40	243	48,60	46	54,80	38	45,20	259	25,88	-	-	-	-	1045	65,93	540	34,07
Rifampicine	-	-	-	-	-	-	-	-	444	49,39	81	62,80	48	37,20	536	52,14	492	47,86
Phenicols	436	58,40	310	41,50	-	-	-	-	412	48,24	94	42,15	129	57,85	972	53,32	851	46,68
Tetraclcline	5	27,80	13	72,20	237	48,0	257	52,0	502	30,65	1	50,00	1	50,00	1379	64,08	773	35,92
Antifungice	151	36,65	261	63,35	27	58,70	19	41,30	368	70,77	-	-	-	-	330	33,74	648	66,26
Total antibiotice	13676	48,56	14489	51,44	1563	47,9	1697	52,10	13687	49,80	2239	43,70	2884	56,30	31280	48,85	32757	51,15

S* - sensibile ; R** - rezistente; *** - număr de probe sensibile sau rezistente la antibiotice

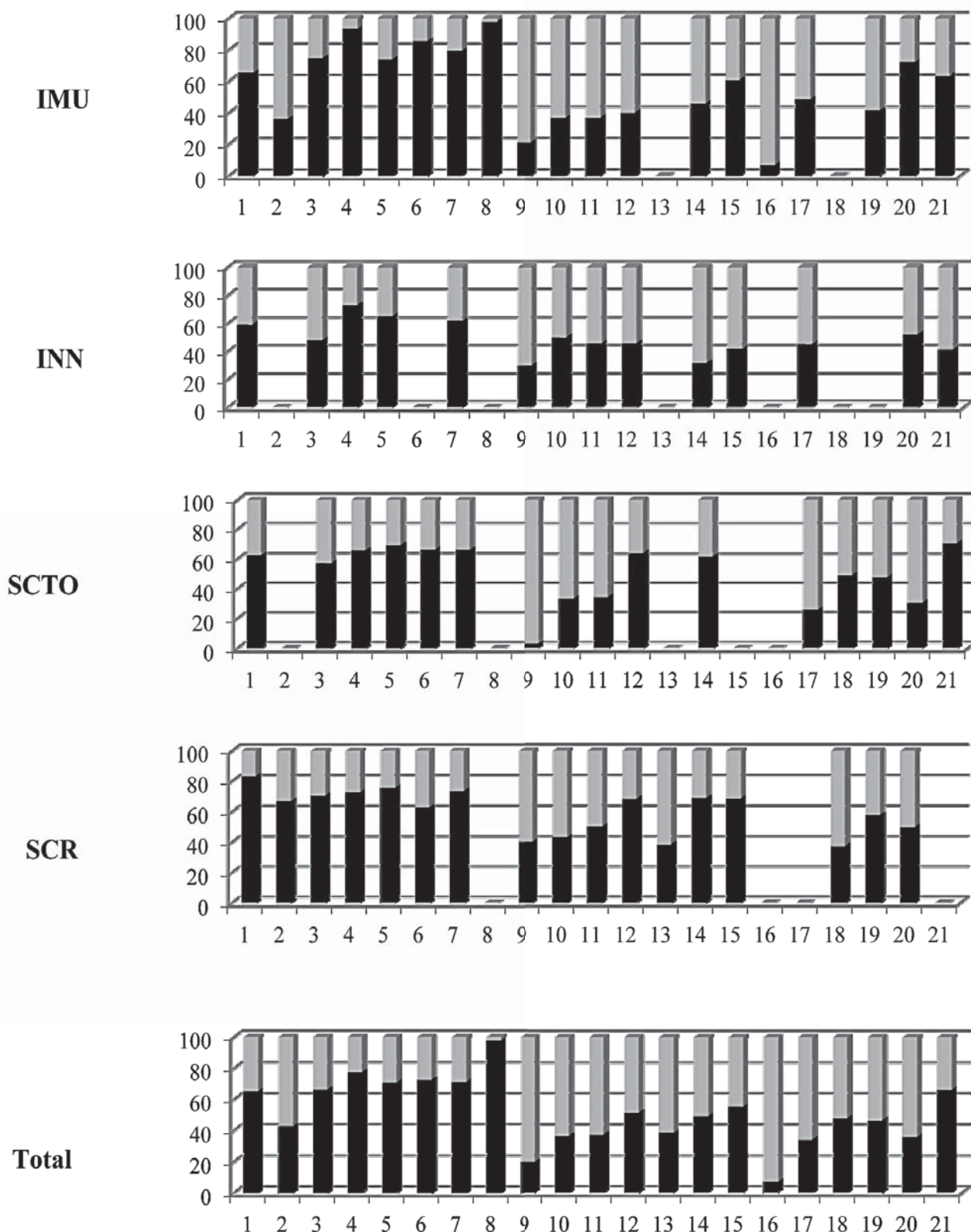


Fig. 5. Rezistența / sensibilitatea microorganismelor izolate de la pacienții cu ISP în funcție de grupele de antibiotice

1) Peniciline; 2) Beta-lactam+Inhib.; 3) Cefalosp. gen. I; 4) Cefalosp. gen. II; 5) Cefalosp. gen. III; 6) Cefalosp. gen. IV; 7) Total Cefalosp.; 8) Monobactame; 9) Peneme; 10) Aminoglicozide; 11) Chinolone; 12) Lincomicine; 13) Tetraciline; 21) Antifungice.Fosfomicine; 14) Macrolide; 15)Nitrofurane; 16) Oxazolidine; 17) Glicopeptide; 18) Rifampicine; 19) Phenicolis; 20)

Microorganismele izolate în cadrul SCTO au manifestat polirezistență în 60,15%, inclusiv microorganismele grampozitive – 55,34%, iar cele gramnegative – 67,37%. Din microorganismele gram-pozitive polirezistență sporită în acest staționar au manifestat: *S. epidermidis* – 62,82%, *E. faecalis* – 73,34%, iar din cele gramnegative – *Acinetobacter* spp. – 100,0%, *P. aeruginosa* – 74,88%, *K. pneumoniae* – 74,19%, *C. diversus* – 75,86%, *P. rettgeri* – 67,3%, *P. mirabilis* – 70,0%. Microorganismele izolate de la pacienții cu ISP din cadrul IMU, o polirezistență mai înaltă au manifestat tulpinile de microorganisme gram-negative, în special *Acinetobacter* sp. – 90,0%, *E. aerogenes* – 71,60%, *K. pneumoniae* – 78,60%, *P. aeruginosa* – 67,40% și *P. mirabilis* – 75,30% (tab. 2).

Analiza rezistenței/sensibilității microorganismelor în funcție de grupul antibioticelor a constatat rezistență sporită față de peniciline (65,25%), cefalosporine (71,30%), inclusiv cefalosporine de I generație (66,09%), generația a II - a (77,57%), generația a III - ea (70,76%) și generația a IV - a (72,73%), monobactame (97,90%), lincomicine (51,54%), macrolide (49,34%), nitrofurane (55,38%) și antifungice (66,26%) (tab. 3, fig. 3). Același fenomen se observă și în rezultatul analizei rezistenței/sensibilității față de antibiotice a microorganismelor izolate de la pacienții cu ISP pe staționare în parte, cu unele excepții. Spre exemplu, microorganismele izolate în cadrul (IMU) s-au dovedit a fi mult mai rezistente la cefalosporine (79,40%), în cadrul staționarului de Cardiochirurgie microorganismele izolate au manifestat rezistență sporită față de beta-lactam+inhibitor (66,80%), lincomicine (68,20%), macrolide (68,90%) și phenicols (57,85%). Microorganismele izolate de la pacienții cu ISP în cadrul SCTO au manifestat rezistență sporită față de lincomicine (64,34%), macrolide (61,74%) și antifungice (70,77%), iar microorganismele izolate în cadrul INN au manifestat rezistență sporită față de peniciline (59,30%) și cefalosporine (61,96%) (tabel 3, figura 5). Totodată, sensibilitate sporită microorganismele au manifestat față de beta-lactam+inhibitor (57,38%), peneme (80,03%), aminoglicozide (63,50%), chinolone (62,60%), oxazolidine (93,13%), glicopeptide (65,93%) și tetraciline (64,08%) (tabel 3, figura 5). Analiza sensibilității/rezistenței microorganismelor izolate de la pacienții cu ISP în funcție

de tipul antibioticului a constatat o rezistență înaltă față de antibioticele (80,0%), ticarcilină (72,87%) și oxacilină (60,60%). Din grupul cefalosporinelor, o rezistență mai înaltă tulpinile date au manifestat față de cefalosporine de generația a II-a: cefoxitin (98,0%), cefaclor (88,76%), cefoperazone (84,80%), cefamandol (72,99%), cefalosporine din a III -ea generație: cefexim (82,39%), cefotaxim (74,10%), ceftazidim (76,88%), cefalosporine din I-a generație: cefazolină (66,27%), cefalexină (68,28%), și cefalosporine din a IV-a generație: cefepim (72,73%). Din grupul penemelor, rezistență înaltă tulpinile date au manifestat față de meropenem (49,77%). Din grupul chinolonelor, o rezistență mai înaltă, tulpinile date au manifestat față de acidul nalidixic (74,80%) și acidul pipemidic (63,43%). De asemenea și față de antibioticele din grupul lincomicinelor, tulpinile de microorganisme izolate de la pacienții cu ISP au manifestat rezistență înaltă, în special la lincomicină (55,64%) și eritromicină (57,87%). La majoritatea preparatelor antifungice, tulpinile date au manifestat rezistență sporită, în special față de fluconazole (81,01%), itraconazole (88,31%), ketoconazole (75,95%) și miconazole (89,47%) (tab. 4, fig. 6).

Sensibilitate sporită, tulpinile de microorganisme izolate de la pacienții cu ISP au manifestat față de amoxicilină/clavulanic acid (57,38%) din grupul beta-lactam+inhibitor, ampicilină (62,23%), gentamicină (68,34%) și netilmicină (65,66%) – din grupul aminoglicozidelor. De asemenea și la antibiotice din grupul chinolonelor: ciprofloxacina – 55,63%, gatifloxacina – 61,59%, norfloxacina – 59,18%, ofloxacina – 74,05% tulpinile date au manifestat sensibilitate sporită. Sensibilitate înaltă, tulpini investigate au manifestat și față de linezolid (93,13%), din grupul oxazolidinelor, vancomicină (67,61%) din grupul glicopeptidelor, cât și față de antibiotice din grupul tetraciclinelor: doxicilină (70,42%) și tetracilină (85,14%), iar din grupul antifungicelor, doar față de nistatină - (83,54%).

Microorganismele izolate de la pacienții cu ISP din cadrul IMU comparativ cu celelalte instituții medicale, au manifestat o rezistență mai sporită în special la cefalosporine de generația a III-ea: ceftazidim (88,10%) și cefotaxim (89,10%), iar la cele din generația a IV-a – la cefepime (85,50%).

Tabelul 4

Sensibilitatea / rezistența microorganismelor în funcție de tipul antibioticului (%)

Tipul antibioticului	Instituția													
	IMU			INN			SCTO			SCR			Total	
	S	R		S	R		S	R		S	R		S	R
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11				
Penicilină	17,70	82,30	22,0	78,00	-	-	100,0	-	18,00	82,00				
Ampicilină	19,60	80,40	30,10	69,90	16,53	83,47	14,60	85,40	20,00	80,00				
Amoxicilină	39,80	60,20	-	-	44,55	55,45	38,46	61,54	42,27	57,73				
Ticarcilină	32,60	67,40	-	-	17,86	82,14	-	-	27,13	72,87				
Oxacilină	46,60	53,40	37,90	62,10	37,36	62,64	16,45	83,55	39,40	60,60				
Azlocilină	-	-	-	-	17,68	82,32	-	-	17,68	82,32				
Piperacilină	-	-	-	-	32,82	67,18	-	-	32,82	67,18				
Carbencicilină	-	-	33,30	66,70	-	-	-	-	33,30	66,70				
Amoxicilină/Clav. acid	64,00	36,00	-	-	-	-	31,70	68,30	57,38	42,62				
Ceftazidim/Clav. acid	-	-	-	-	-	-	46,15	53,85	46,15	53,85				
Cephalotină	33,30	66,70	55,00	45,00	21,05	78,95	50,00	50,00	42,13	57,87				
Cefazolină	11,30	88,70	37,90	62,10	48,08	51,92	29,10	70,90	33,73	66,27				
Cefalexină	34,00	66,00	-	-	22,61	77,39	-	-	31,72	68,28				
Cefoperazonă	7,60	92,40	33,40	69,60	21,47	78,53	35,44	64,56	15,20	84,80				
Cefuroximă	0	100,0	29,75	70,25	-	-	24,48	75,52	33,90	66,10				
Cefamandol	42,90	57,10	-	-	26,35	73,65	-	-	27,01	72,99				
Cefaclor	15,40	84,60	-	-	9,52	90,48	-	-	11,24	88,76				
Cefoxitin	2,00	98,00	-	-	-	-	-	-	1,95	98,05				
Ceftazidim	11,90	88,10	39,85	60,15	27,86	72,14	19,90	80,10	23,12	76,88				
Ceftriaxon	46,80	53,20	34,50	65,50	40,37	59,63	26,03	73,97	40,94	59,06				
Cefotaxim	10,90	89,10	45,65	54,40	33,86	66,14	31,70	68,30	25,91	74,10				
Cefixim	100,0	0	-	-	17,42	82,58	-	100,0	17,61	82,39				
Cefepim	14,50	85,50	-	-	33,45	66,55	37,03	62,97	27,27	72,73				
Aztreonam	2,10	97,90	-	-	-	-	-	-	2,13	97,87				
Imipenem	84,00	16,00	67,40	32,60	97,00	3,00	67,65	32,35	86,26	13,74				
Meropenem	21,60	78,40	61,70	38,30	-	-	51,74	48,26	50,23	49,77				
Amikacină	48,80	51,20	59,65	40,35	83,44	16,56	72,84	27,16	62,23	37,77				
Gentamicină	72,30	27,70	45,85	54,15	65,81	34,19	43,20	56,80	68,34	31,66				
Netilmicină	44,90	55,10	57,75	42,25	70,31	29,69	65,40	34,60	65,66	34,34				
Sisomicină	0	100,0	-	-	-	-	-	-	0,00	100,00				
Tobramicină	47,80	52,20	-	-	71,27	28,73	44,20	55,80	57,05	42,95				

Continuare Tabel 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Canamicină	-	-	-	-	46,92	53,08	-	-	46,92	53,08
Acid nalidixic	27,50	72,50	-	-	-	-	7,14	92,86	25,20	74,80
Nitroxolin	61,00	39,00	-	-	-	-	18,18	81,82	56,90	43,10
Acid pipemidic	38,50	61,50	-	-	-	-	16,70	83,30	36,57	63,43
Ciprofloxacină	55,00	45,00	49,70	50,30	57,13	42,87	45,50	54,50	55,63	44,37
Gatifloxacină	61,50	38,50	-	-	58,33	41,67	37,16	62,84	61,59	38,41
Levofloxacină	73,50	26,50	-	-	56,41	43,59	49,30	50,70	59,81	40,19
Moxifloxacină	49,50	50,50	-	-	-	-	52,90	47,10	51,32	48,68
Norfloxacină	51,40	48,60	-	-	64,97	35,03	-	-	59,18	40,82
Ofloxacină	80,40	19,60	48,00	52,00	74,54	25,46	41,10	58,90	74,05	25,95
Pefloxacină	0	100,0	-	-	0	100,0	-	-	0,00	100,00
Lomefloxacină	-	-	-	-	-	-	66,70	33,30	66,67	33,33
Fosfomicină	-	-	-	-	-	-	61,54	38,46	61,54	38,46
Clindamicină	73,50	26,50	-	-	52,27	47,73	35,40	64,60	63,41	36,59
Lincomicină	56,10	43,90	41,90	58,10	33,03	66,97	22,20	77,80	44,36	55,64
Roxitromicină	-	-	-	-	-	-	33,30	66,70	33,33	66,67
Azitromicină	62,80	37,20	63,75	36,25	-	-	31,40	68,60	62,07	37,93
Eritromycină	45,80	54,20	33,65	66,35	38,26	61,74	28,00	72,00	42,13	57,87
Claritromicină	-	-	-	-	-	-	39,50	60,50	56,58	43,42
Oleandomicină	55,40	44,60	-	-	-	-	-	-	55,43	44,57
Furazolidon	0	100,0	-	-	-	-	-	-	0,00	100,00
Furadonin	-	-	-	-	-	-	22,20	77,80	22,22	77,78
Nitrofurantoin	42,00	58,00	-	-	-	-	42,86	57,14	42,06	57,94
Nitrofurazon	50,00	50,00	-	-	-	-	-	-	50,00	50,00
Linezolid	93,10	6,90	-	-	-	-	-	-	93,13	6,87
Vancomicină	51,40	48,60	75,85	24,15	74,42	25,58	74,30	25,70	67,61	32,39
Rifampicină	-	-	61,80	38,20	50,61	49,39	62,80	37,20	52,74	47,26
Cloramfenicol	58,40	41,60	33,30	66,70	-	-	55,16	44,84	51,77	48,23
Doxiciclină	27,80	72,20	40,15	59,85	85,24	14,76	55,16	44,84	70,42	29,58
Tetraciclină	-	-	-	-	85,24	14,76	50,00	50,00	85,14	14,86
Clotrimazol	50,60	49,40	-	-	29,23	70,77	-	-	32,05	67,95
Fluconazol	19,00	81,00	-	-	-	-	-	-	18,99	81,01
Itraconazol	11,70	88,30	-	-	-	-	-	-	11,69	88,31
Ketoconazol	24,10	75,90	-	-	-	-	-	-	24,05	75,95
Miconazol	10,50	89,50	-	-	-	-	-	-	10,53	89,47
Nistatină	83,50	16,50	-	-	-	-	-	-	83,54	16,46
Total	48,56	51,44	54,55	50,45	50,20	49,80	43,70	56,30	49,00	51,00

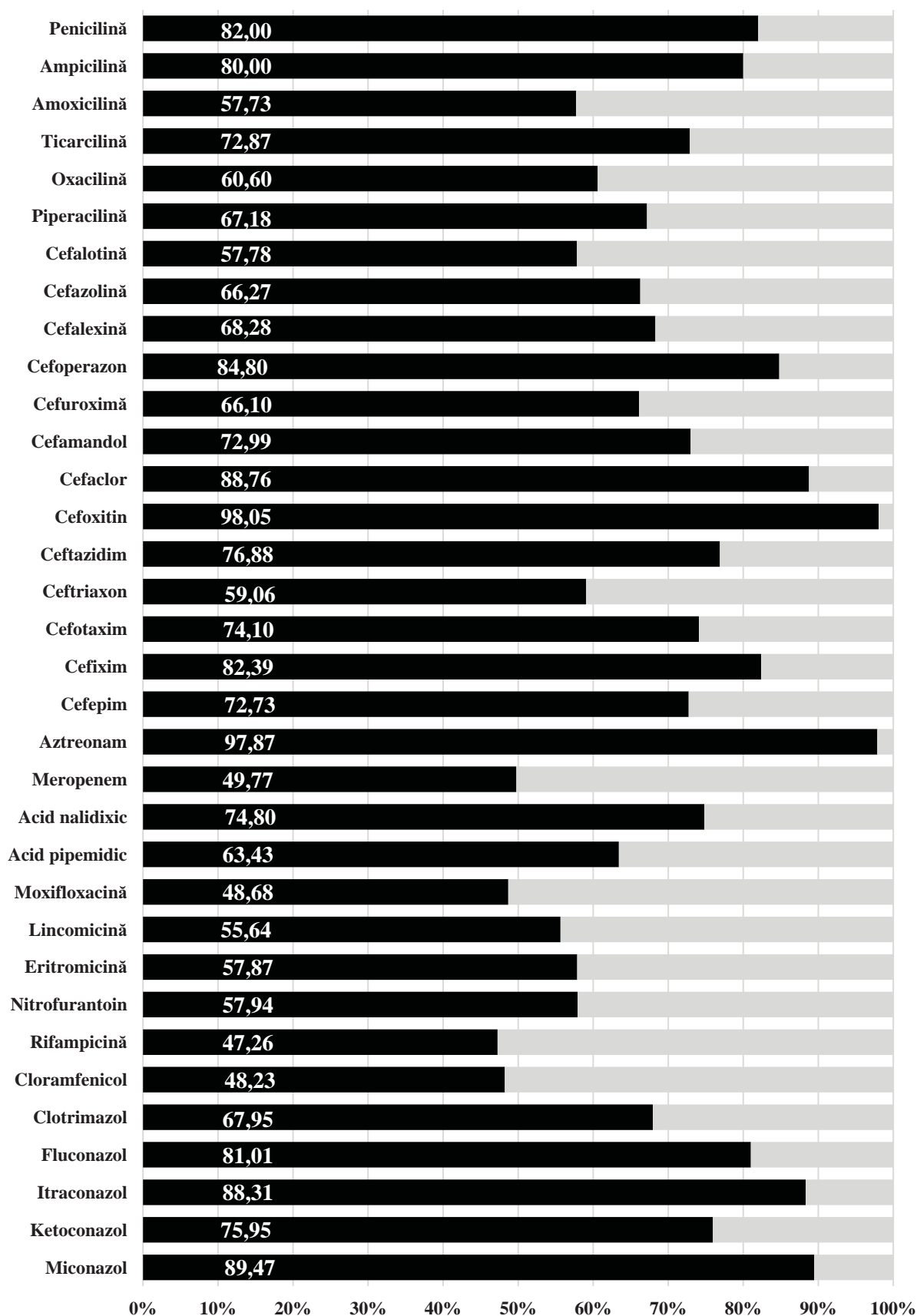


Fig. 6. Tipurile de antibiotice față de care tulpinile izolate au prezentat rezistență sporită

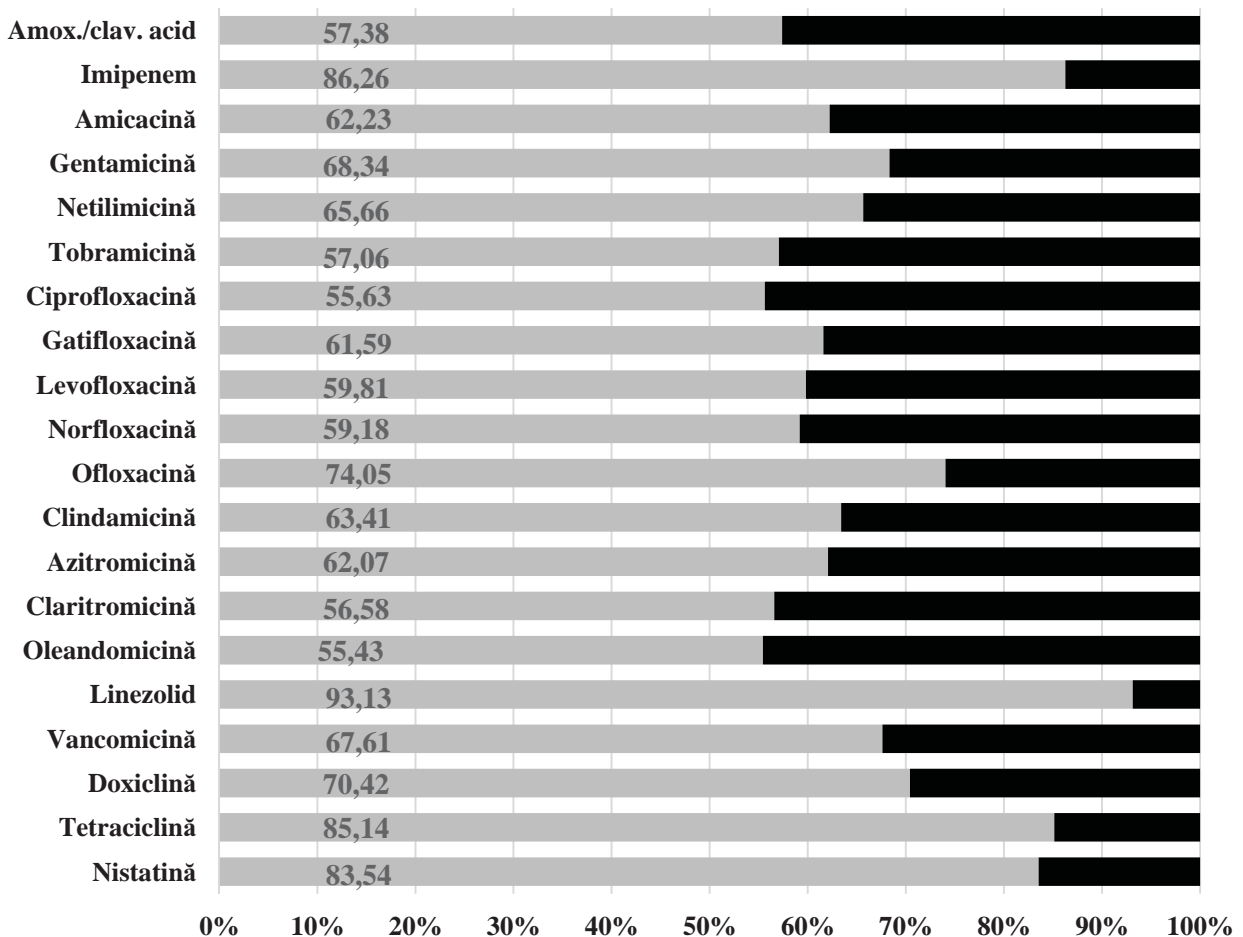


Fig.7. Tipurile de antibiotice față de care tulpinile izolate au prezentat sensibilitate sporită

Spre deosebire, microorganismele izolate în cadrul INN, au manifestat rezistență sporită la cefalosporinele de generația a I-a și a II-a: cefazolină (62,10%), cefoperazon (69,60%) și cefuroxim (70,25%). Microorganismele izolate de la pacienții cu ISP în cadrul SCTO au manifestat rezistență sporită la cefalosporinele de toate generațiile, în special la cefalotină – 78,95%, cefoperazon – 78,53% și cefaclor – 90,48% și cefexim – 82,58%. Microorganismele izolate de la pacienții cu ISP în cadrul staționarului de cardiocirurgie au manifestat rezistență sporită la cefalosporinele de generația a III-ea: ceftazidim (72,14%) și cefixim (82,58%).

Rezistență sporită față de meropenem (78,40%), amicacină (51,20%) și netilmicină (55,10%), din grupul aminoglicozidelor, au manifestat tulpinile de microorganisme izolate în cadrul IMU. Rezistență sporită față de gentamicină, din grupul aminoglicozidelor, s-a constatat la tulpinile de microorganisme din cadrul INN (54,15%) și staționarul de cardiocirurgie (56,80%). Microorganismele izolate de la pacienții cu ISP în staționarul de cardiocirurgie au manifestat rezistență sporită și față de clindamicină (64,60%) și

lincomicină (77,80%), dar și față de macrolide – azitromicină (68,60%), eritromicină (72,00%), claritromicină (60,50%). Rezistență mai înaltă microorganismele izolate de la pacienții cu ISP în cadrul IMU, au manifestat la antifungice, în special la fluconazole (81,00%), itraconazole (88,30%) și ketoconazole (75,90%).

Concluzii

1. În rezultatul studiului s-a constatat fenomenul de rezistență sporită a microorganismelor – agenți cauzali ai ISPN față de antibiotice. Din totalul de teste în mai bine de jumătate (51,19%) tulpinile de microorganisme au manifestat rezistență față de antibioticele luate în studiu (n=67), polirezistența tulpinilor la antibiotice constituind 58,62% din totalul de tulpini investigate (n=6518).

2. În rândul microorganismelor cu spectru larg de rezistență la antibiotice predomină: *E. faecium* – 66,98%, *E. faecalis* – 57,21%, *Enterococcus* spp. – 75,18% (microorganisme gram pozitive); *Acinetobacter* spp. – 78,70%, *P. rettgeri* – 81,84%, *K. pneumoniae* – 72,06%, *P. aeruginosa* – 63,36%, *E. aero-*

genes – 60,46% (microorganisme gram-negative); *C. albicans* – 69,52% (fungi) – microorganisme predominante în structura etiologică a infecțiilor nosocomiale.

3. Rezistență sporită a tulpinilor de microorganisme – agenți cauzali ai ISPN s-a constatat față de peniciline (65,25%), cefalosporine (71,30%) și antifungice – 66,26% – chimopreparate pe larg utilizate în practica medicală.

4. Fenomenul de rezistență a microorganismelor la antibiotice determină dificultăți majore în tratamentul și prevenirea infecțiilor, în special al celor nosocomiale.

5. Pentru diminuarea antibioticorezistenței microbiene este necesar de a fortifica sistemul de supraveghere și monitoring a antibioticorezistenței. Un element important în realizarea supravegherii epidemiologice a antibioticorezistenței microbiene este crearea și implementarea sistemelor funcționale de monitorizare a antibioticorezistenței la nivel de instituție medicală.

Bibliografie

1. *Antibiotic Resistance Threats in the United States*, 2013. CDC, p. 5.
2. Davies J., Davies D.: *Origins and evolution of antibiotic resistance*. Microbiology and molecular biology reviews, 2010: 417-433.
3. Prisacari V. *Rezistența la antibiotice*. Ghid de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale. Ed. II, Chișinău, 2009: 182-194.
4. Norrby SR, Nord CE, Finch Roger. *Lack of development of new antimicrobial drugs: a potential serious threat to public health*. Lancet Infect Dis. 2005, 5: 115–119.
5. Zoutman DE, Ford BD. *The relationship between hospital infection surveillance and control activities and antibiotic-resistant pathogen rates*. Am J Infect Control, 2005, 33(1): 1–5.
6. Blot S, et al. *Measuring the impact of multidrug resistance in nosocomial infection*. Curr Opin Infect Dis 2007, 20: 391-396.
7. Титов Л.П. Антибиотикорезистентность бактерий: Потребление анти-микробных препаратов, ассоциация с резистентностью и вирулентностью. Матер. Респ. науч.-практич. конф. «Профилактика и лечение госпитальных инфекций. Резистентность микроорганизмов к химиопрепаратам. Минск, 2006: 7-17.
8. *Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union*. November 2013: 2-3, 5-6, 8 - 10.
9. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, et al, for the Active Bacterial Core surveillance (ABCs) MRSA Investigators. *Invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in the United States*. JAMA 2007; 298: 1763–71.
10. Laxminarayan R, Heymann DL. *Challenges of drug resistance in the developing world*. BMJ 2012; 344: e1567.
11. Prisacari V., Berdeu I. *Antimicrobial resistance in septic-purulent infections*. The medical- surgical journal. Iași, România, 2013, 117 (2): 457-464.
12. Patel G, Bonomo RA: „*Stormy waters ahead*”: *global emergence of carbapenemases*. Front Microbiol, 2013, 4:48.
13. Smith R, Coast J. *The true cost of antimicrobial resistance*. BMJ, 2013, 346:f1493.
14. *World Health Assembly resolution WHA37.33 on the rational use of drugs*. Geneva, World Health Organization, 1984.
15. *World Health Assembly resolution WHA51.17 on emerging and other communicable diseases: antimicrobial resistance*. Geneva, World Health Organization, 1998.
16. *World Health Assembly resolution WHA54.11 on WHO medicines strategy*. Geneva, World Health Organization, 2001.
17. *World Health Assembly resolution WHA58.27 on improving the containment of antimicrobial resistance*. Geneva, World Health Organization, 2005.
18. Ivan A. *Antibioticorezistența antibacteriană – problemă majoră de sănătate populațională, mereu actuală*. Revista medico-chirurgicală. Iași, 2002, 1: 31-32.
19. Hawser S., author. *Surveillance programmes and antibiotic resistance: Worldwide and regional monitoring of antibiotic resistance trends*. Antibiotic Resist, 2012, 211: 31–43.
20. Daneman, N., et al. *At the threshold: defining clinically meaningful resistance thresholds for antibiotic choice in community-acquired pneumonia*. Clin. Infect. Dis, 2008, 46: 1131–1138.
21. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe*, 2012. 218 p.
22. Bissell, M. G. *The effect of benchmarking clinical practice with the clinical laboratory. An institutional case study*. Clin. Lab. Med., 1999, 19: 867–876.
23. Fridkin, S. K., et al. *Monitoring antimicrobial use and resistance: comparison with a national benchmark on reducing vancomycin use and vancomycin-resistant enterococci*. Emerg. Infect. Dis, 2002, 8: 702–707.
24. Owens R.C. Jr. *Antimicrobial stewardship: Concepts and strategies in the 21st century*. Diagn. Microbiol. Infect. Dis, 2008, 61: 110–128.
25. Dellit T.H.; et al. *Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship*. Clin. Infect. Dis, 2007, 44: 159–177.
26. Drew R.H. *Antimicrobial stewardship programs: How to start and steer a successful program*. J. Manag. Care Pharm. 2009, 15: S18–S23.
27. Prisacari V. *Problema infecțiilor nosocomiale*. Curierul medical, 2005, 3: 47-52.
28. Ețco L., ș.a. *Bazele supravegherii rezistenței la antibiotice a microorganismelor și organizarea sistemului conceptual de utilizare a preparatelor antibacteriene*. Sănătate Publică și Management în Medicină, 2008, 2 (24): 41-45.

29. Prisacari V., Leu E. *Antibioticorezistența microorganismelor în infecțiile septico-purulente de profil neurochirurgical*. Anale științifice USMF “Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2008, 2: 23-29.
30. Prisacari V., Spătaru D. *Antibioticorezistența / sensibilitatea în infecțiile septico-purulente nosocomiale de profil ortopedo-traumatologic*. Curierul Medical, 2013, 56 (6): 99-106.
31. Burduniuc O. *Problema rezistenței E. Coli, implicată în patologia urinară*. Curierul Medical, 2010, 3(315), p.48-50.