

UTILIZAREA ANTIBIOTICELOR ȘI REZISTENȚA ANTIMICROBIANĂ

Doctor în științe farmaceutice **Emilian BERNAZ**
USMF „Nicolae Testemițanu”
Institutul de Medicină Urgentă

ANTIBIOTICS UTILIZATION AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE

Summary. Antibiotics have had a profound impact on humanity's health, by improving our ability to prevent, cure and reduce the transmission of many infectious diseases. However the phenomenon of antimicrobial resistance reduces widespread use possibility of relatively new groups of medical remedies. It is widely known, that the unnecessary or inappropriate use of antibiotics, occurs up to 50% of prescriptions only in the United States and Canada. Fortunately all negative impacts on the human health of irrational use of antibiotics and antimicrobial retention are roughly to imagine.

Based on the conducted research, there were proposed recommendations for improving the rational use of antibiotics and retention of antimicrobial resistance. However we are aware that only a systemic approach to those important problems that is facing mankind and a robust activity everywhere will crown with innovative solutions.

Keywords: antibiotics, antibacterial rezistence, defined daily dose, rational use, occupied-bed days, and hospitals

Rezumat. Antibioticele au un profund impact asupra sănătății umane, prin capacitatea lor de a preveni și reduce transmiterea mai multor maladii infecțioase. Cu toate acestea, apariția fenomenului de rezistență antimicrobiană reduce posibilitatea utilizării pe larg a acestei grupe de remedii medicamentoase relativ noi.

Sunt cunoscute și consecințele consumului irațional al antibioticelor, care reprezintă circa 50 la sută din prescrierile pentru tratament în Statele Unite ale Americii și Canada, de exemplu.

În prezent, impactul negativ al acestui flagel asupra sănătății umane este imens și greu de estimat, constituindu-se într-o problemă de stringentă actualitate la nivel global. În baza studiului efectuat sunt elaborate recomandări pentru soluționarea ei. Cu toate acestea, nu încapе îndoială că doar o abordare sistemică se va încununa cu soluții inovatoare.

Cuvinte-cheie: antibiotice, retenția antimicrobiană, doza definită pe zi, zile pat ocupate, utilizare rațională, spitale.

INTRODUCERE

Astăzi, instituțiile medicale salvează anual zeci de mii și chiar milioane de vieți omenești, în primul rând, cu ajutorul antibioticelor. Totodată, este de menționat faptul că istoricul remediilor medicamentoase antimicrobiene cuprinde o perioadă de timp destul de scurtă. În anii 1930–1940, sunt descoperite sulfonamidele, penicilinele, beta-lactamele și aminoglicozidele, iar în anii 1950–1970 – glicopeptidele, macrolidele, tetraciclinele și trimethoprimul. Urmează o perioadă îndelungată de stagnare, de circa trei decenii, ca în anii 2000 să fie descoperite oxazolidinile și lipopeptidele ciclice [1, 2].

Approape concomitent cu descoperirea antibioticelor apare și fenomenul de rezistență antimicrobiană care reduce considerabil posibilitatea utilizării pe larg a acestei grupe de remedii medicamentoase relativ noi [3]. Actualmente, numai în Statele Unite ale Americii și Canada circa 50 la sută din prescrierile antibioticelor pentru tratament nu-și găsesc justificare [4].

Luând în considerare circumstanțele date și nu

numai, au fost elaborate și puse în aplicare mai multe programe de evaluare [5, 6] și strategii [7, 8] pentru realizarea consumului prudent de antibiotice și controlului asupra rezistenței antimicrobiene. În pofida măsurilor enumerate, impactul negativ asupra sănătății umane din cauza retenției antimicrobiene și consumului irațional de antibiotice este unul imens și în prezent imposibil de estimat [9].

Cu toate că direcțiile antimicrobiană și vaccinare au avansat, infecțiile rămân pe locul al treilea printre cauzele principale ale decesurilor în SUA [10] și pe locul al doilea în lume [11]. Iar printre cele mai multe boli infecțioase recunoscute ca „noi”, rezistența antimicrobiană reprezintă una dintre cele mai mari amenințări la adresa sănătății umane [12].

Scopul prezentei lucrări este evaluarea consumului de antibiotice, determinarea numărului de doze definite la 1 000 de paturi ocupate (DDD/1000) în concordanță cu cerințele OMS [13], în dinamică per instituție și principalele subdiviziuni ale retenției antimicrobiene, precum și compararea datelor obținute cu cele internaționale, publicate în diferite surse științifice.

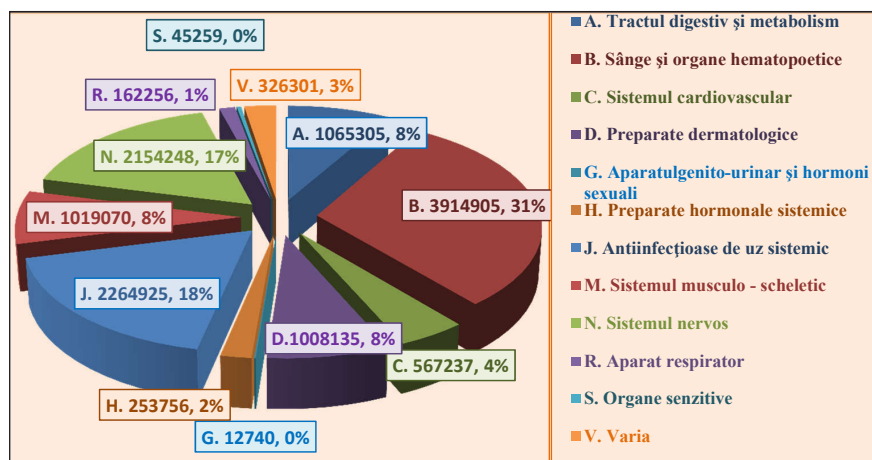


Figura 1. Cota parte a antibioticelor și altor medicamente consumate în IMU în anul 2015

MATERIALE ȘI METODE

Pentru prezentul studiu a fost evaluat consumul de antibiotice, pe o perioadă de șase ani (2009–2014), în Institutul de Medicină Urgentă (IMU) și în principalele sale subdiviziuni care înregistrează un consum mai mare de remedii antiinfecțioase de uz sistemic, precum și retenția antimicrobiană.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Consumul de antibiotice. În figura 1 este prezentată cota de remedii antiinfecțioase sistemice și de alte grupe farmacoterapeutice din totalul de medicamente consumate în IMU în anul 2015. După cum rezultă din datele reproduse, consumul de remedii antiinfecțioase de uz sistemic constituie 2 264 925 de lei sau 18% din totalul de medicamente de 12 794 139 de lei. Specificăm: compararea consumului de antibiotice în IMU cu cel din instituțiile spitalicești ale altor țări se face în baza evaluării în doze definite pentru o zi (DDD), unitate de măsură recunoscută internațional și promovată de Organizația Mondială a Sănătății.

În figura 2, sunt prezentate datele evaluării consumului de antibiotice în Institutul de Medicină Urgentă și în 714 instituții medicale spitalicești din diferite țări ale lumii. Astfel, consumul de antibiotice în IMU, comparativ cu majoritatea spitalelor din țările europene, din Australia și altele este unul intermediar și constituie 464 DDD/1000. Un consum mai mic s-a înregistrat în 351 de spitale din Franța – de circa 420-430 DDD/1000. În alte 216 spitale din țările europene – de la 500 până la 700 DDD/1000. Mai mult de 800 de DDD/1000 înregistrându-se în 237 spitale din Australia și alte țări [14, 15].

Consumul de beta-lactame și peniciline (ampicilinum, amoxicilina, amoxicillinum + acidul clavulanic) în IMU este de aproximativ cinci ori mai mic decât media în restul spitalelor prezentate în figura 3, iar cel de alte beta-lactame (cefalosporinele din generația I cefalexina, cefazolina, generația II cefuroximul, cefaclorul, generația III cefotaximul, ceftazidimul, ceftriaxona, cefiximul, cefoperazona, cefoperazona + sulbactamul, carbapemenii meropenemul, imipenemul+cilastatinul) viceversa – de circa două ori mai mare. În grupul de spitale cu un consum de până la

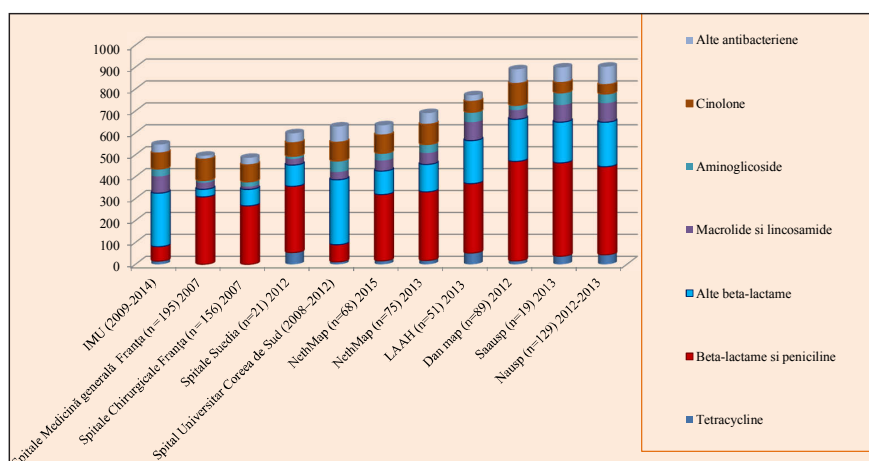


Figura 2. Consumul de antibiotice în DDD/1000 în IMU și în spitale din mai multe țări ale lumii

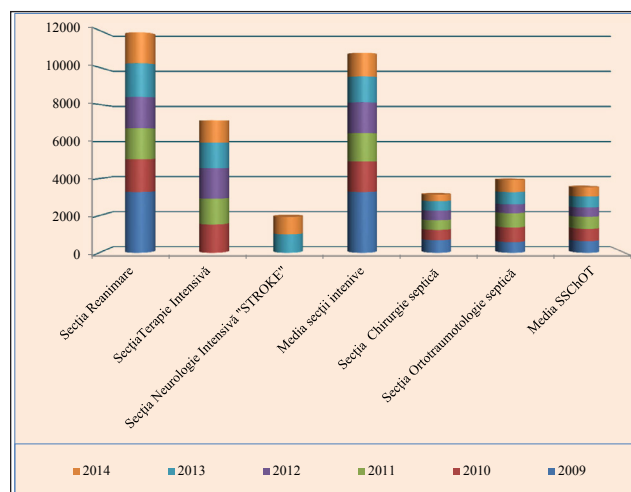


Figura 3. Dinamică consumului de antibiotice în DDD/1000 în principalele secții ale IMU

600 DDD/1000, în număr de 436 sau 61% din cele enumerate în figura 2, utilizarea remediilor antimicrobiene din grupa macrolidelor, lincosamidelor și streptograminelor este în medie de 30,68 DDD/1000 sau de 2,49 ori mai mică decât în IMU și care reprezintă 76,23 DDD/1000 [16, 17, 18, 19, 20].

Un rol tot mai semnificativ în organizarea utilizării raționale a antibioticelor este jucat de cunoașterea consumului acestora în DDD/1000 în cadrul subdiviziunilor instituțiilor spitalicești, unde se utilizează cantități considerabile de antiinfecțioase de uz sistemic, cum ar fi în cazul IMU secțiile de reanimare, terapie intensivă, neurologie „STROKE”, chirurgie și ortotraumatologie septică. Rezultatele evaluării în dinamică pe parcurs de șase ani a consumului de antibiotice în DDD/1000 în secțiile enumerate mai sus sunt prezentate în figura 3.

Conform datelor din figura 3, media anuală care reiese din consumul în decurs de șase ani pentru subdiviziunile supuse evaluării este de 5557,19 DDD/1000, din care locurile se repartizează după cum urmează: locul I pentru Secția reanimare cu 1981,22 DDD/1000 sau 35,65%, locul II pentru Secția terapie intensivă cu 1430,19 sau 25,74%, locul III pentru Secția neurologie „STROKE” cu 965,48 or 17,37%, locul IV pentru Secția ortotraumatologie cu 657,32 DDD/1000 sau 11,83% și locul V pentru Secția chirurgie septică cu 522,99 sau 9,41% . Rata con-

sumului în secțiile de asistență medicală intensivă reprezintă 4376,89 DDD/1000 sau 78,76%, iar în secțiile septică chirurgicale și ortotraumatologice, respectiv, 1180,31 DDD/1000 sau 21,24%. Unul din indicatorii calității utilizării raționale a remediilor medicamentoase ține de raportul formelor farmaceutice parenterale și enterale, administrate în tratamentul pacienților spitalizați. În tabelul 1 este prezentată rata formei parenterale și enterale determinate în urma comparării consumului de antibiotice în DDD/1000 în IMU, spitalele din Canada, 500 de spitale din țările UE și două spitale universitare cu aproximativ același volum de activitate.

Rata consumului de antibiotice cu forma enterală a crescut în IMU, în perioada 2001–2014, de la 14,1% până la 25,2%, iar cea cu forma parenterală s-a micșorat de la 85,9 până la 74,8 sau cu 11,1% [15]. După cum reiese din tabelul 1, în majoritatea spitalelor din lume rata consumului de forme parenterale, comparativ cu cea enterală, este de circa 50/50% [21, 22, 23, 24, 25].

În Moldova consumul de antibiotice la 1 000 de locuitori este unul intermediar și constituie 21 de doze definite. Cel mai mare consum este înregistrat de grupa beta-lactame și peniciline de 7,5 DDD, urmat de alte beta-lactame cu 3,2 DDD, iar locul trei aparține cefalosporinelor cu un consum de 2,7 DDD la 1 000 de locuitori [26].

Rezistența antimicrobiană. În anii 1930–1940 sunt descoperite primele antibiotice precum: sulfo-

Tabelul 1

Rata consumului formelor parenterale și enterale în IMU Chișinău și în spitale din alte țări

Spitale/Forma de administrare	IMU, Chișinău	1461 de spitale din Canada	500 de spitale, țările UE	Spital universitar, Amsterdam	Spital universitar, Besancon
Parenteral	74,8%	48,47%	58,79%	47,91%	47,82%
Enteral	25,2%	51,53%	41,21%	52,09%	52,18%

namidele, penicilinele, beta-lactamele și aminoglicozidele. Anii 1950 sunt definiți ca „epoca de aur” în acumularea cunoștințelor despre antibiotice și organizarea utilizării lor raționale, iar în anii 1950–1970 sunt descoperite glicopeptidele, macrolidele, tetraciclina și trimethoprimul. După ce urmează o perioadă îndelungată de stagnare de circa 30 de ani, în anii 2000 sunt descoperite oxazolidinile și lipopeptidele ciclice [27].

Aproape concomitent cu descoperirea antibioticelor apare și fenomenul de rezistență antimicrobiană care reduce considerabil posibilitatea utilizării pe larg a acestei grupe de remedii medicamentoase relativ noi [28].

În IMU, dintre microbii patogeni gram negativi în substratele biologice ale pacienților spitalizați mai des sunt depistați *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* cu *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter aerogenes* + *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Morganella* și *Rettgerella*, iar dintre microbii patogeni gram pozitivi *Streptococcus pyogenes*, *Enterococ*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*.

Cea mai pronunțată rezistență la antibiotice demonstrează microbii patogeni *Enterobacterul*, urmat de *Klebsiella pneumoniae*, pe locul al treilea plasându-se *Pseudomonas aeruginosa* care în mare măsură manifesta o retenție similară la remediile antimicrobiene sistemice. Rezistența *Acinetobacterului* pe teritoriul țărilor Uniunii Europene este prezentată în figura 4, mai exact ponderea de colonii de *Acinetobacter* izolate cu o rezistență comună la florocinolone, aminoglicozide și carbapemeni [29].

Vom menționa faptul că în România rezistența *Acinetobacterului spp.* la fluorocinolone constituie 90,5% (în IMU 100%), la aminoglicozide 80,3% (în IMU la gentamicină 96,62% și amikacina 93,57%), a *Klebsiellei pneumoniae* la cefalosporinele de generația III 66,4% (în IMU 90-100%), a *Pseudomonas aeruginosa* la fluorocinolone 45,2% (în IMU de la 75 până la 100%). Rezistența totală a microbilor patogeni negativi și pozitivi la antibiotice reieșind din rezultatele evaluărilor în cadrul IMU este prezentată în figura 5.

Din figura 5, putem deduce că microbii patogeni depistați din biosubstratul pacienților tratați în IMU la cele 42 de remedii antiinfecțioase de uz sistemic utilizate au următoarea sensibilitate:

Înaltă – medie (1<5% – 10<25%) la șase remedii: vancomycina, amoxicilina, colestinul, moxifloxacina, ofloxacina, amoxyclavul sau 14,3%;

Satisfăcătoare (25<50%) la 17 remedii: azitromicina, lincomycina, cefuroximul, clotrimazolul, cefotaxima, oxacilina, chloramfenicolul, benzilpenicilina, clindamycina, meropenemul, nitroxolina, nistatina,

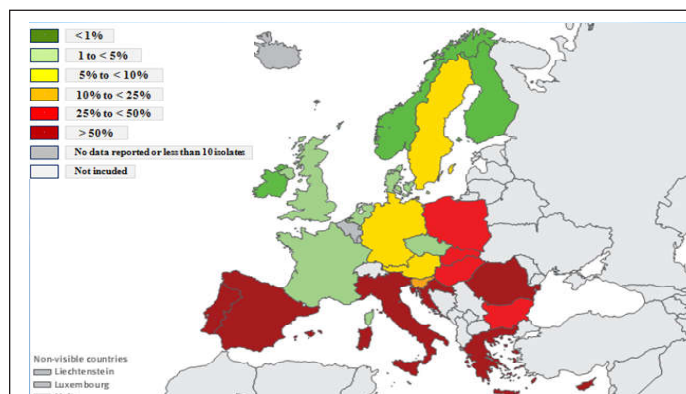


Figura 4. Procentul rezistenței comune a coloniilor de *Acinetobacter* izolate la fluorocinolone, aminoglicozide și carbapemeni în țările Uniunii Europene

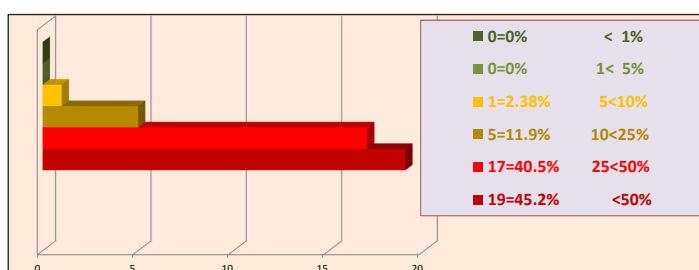


Figura 5. Retenția antimicrobiană în IMU

cefalexina, imipenemul, amikacina, tetracyclina, trimethoprimul sau 40,5%;

Critică (<50%) la 19 remedii: tobramycina, levofloxacina, ceftazidimul, acidul pipemidic, ceftriaxona, ticarcilina, furaghinul, cefoperazona, ampicilina, rifampicina ș.a. sau 45,2%.

Rezultatele rezistenței microbilor patogeni la antibiotice în Republica Moldova conform prezentărilor specialiștilor din domeniul sănătății la conferințele

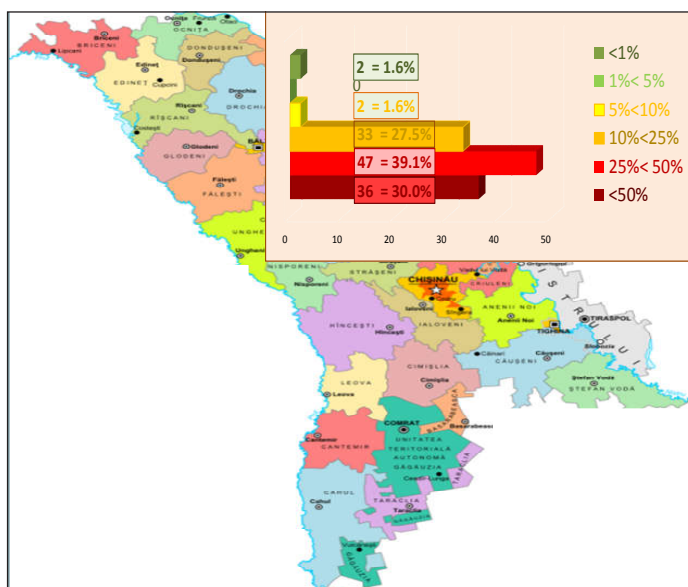


Figura 6. Retenția antimicrobiană în Republica Moldova specificată conform gradului de sensibilitate

Tabelul 2

Retenția antimicrobiană în Republica Moldova (2012–2013), %

Antibiotic/ Microb patogen	Ampicilin	Oxacilin	Penicilin	Amoxicilin -clavulanic acid	Cefazolin	Cephalothin	Ceftazidim	Gentamicin	Amicacin	Tetracyclin	Docycyclin	Ciprofloxacina	Co-trimoxazol	Chloramphenicol	Vancomycin
<i>Staph. aureus</i>	44,9	56,2	65,3	47,4	24,0	14,0	42,6	11,7	11,7	25,2	33,7	23	14	32	30,7
<i>Pseudomonas spp.</i>	82,4	60,0	66,7	89,1	78,7	63,3	54,6	22,5	26,6	56,5	63,2	82	21	79	49,0
<i>S. pneumoniae</i>	52,4	79,3	59,3	32,9	34,5	33,0	29,5	17,3	33,7	38,5	28,8	30	15	64	14,3
<i>E. coli</i>	66,5	49,8	47,1	68,8	45,0	58,1	35,2	19,4	17,0	20,5	40,6	40	16	37	19,8
<i>S. typhimurium</i>	34,2	5,9	70,6	49,2	25,9	20,5	17,6	14,8	22,6	17,5	28,1	39	13	28	6,6
<i>K. pneumoniae</i>	68,4	45,1	92,5	76,0	37,7	39,0	36,9	22,5	20,9	16,2	33,2	51	16	39	20,9
<i>S. sonnei</i>	77,3	57,1	0,0	50,0	50,0	61,5	20,4	28,1	21,1	0,0	22,7	56	7	51	10,1
<i>Ent. faecalis</i>	43,0	74,1	46,4	47,0	47,7	36,4	55,6	32,0	22,6	50,7	39,4	25	18	51	28,0

naționale și internaționale [30, 31] sunt demonstrate în tabelul 2 și figura 6.

Conform datelor prezentate în tabelul 2, o sensibilitate generală, peste 50%, la microbii patogeni au înregistrat următoarele remedii antimicrobiene de uz sistemic: ampicilina cu 58,64%, oxacilina cu 53,44%, penicilina cu 55,99%, amoxicilina cu clavulanic acid cu 57,55%, chloramphenicol cu 47,63%, aceste cinci remedii, constituind 33,33% din cele 15 antibiotice supuse evaluării. Tot din tabelul dat vom observa că o rezistență generală mai mare de 50% atestă agentul patogen *Pseudomonas spp.*, și anume de 59,64%.

Ținând cont de cele șase grade de divizare a rezultatelor evaluării retenției antimicrobiene, utilizate de diferite programe în țările UE (<1%; 1<5%; 10<25%; 25<50 și <50%), evaluarea retenției antimicrobiene a celor opt microbi patogeni la cele 15 antibiotice în tratamentul infecțiilor (soldate cu 120 de asemenea rezultate) și enumerate în tabelul 2 au rezumat cu datele prezentate în figura 6.

Astfel, 120 de estimări demonstrează că ar fi fost posibilă administrarea antibioticelor cu sensibilitate: înaltă și medie (1<5% – 10<25%) în 37 de cazuri sau 30,7%, satisfăcătoare (25<50%) în 47 de cazuri

sau 39,1% și critică (<50%) în 36 de cazuri sau 30,0%. Numărul posibil pentru utilizare conform procentului gradării din cele 15 antibiotice evaluate se repartizează după cum urmează: 5 sau 30,7%; 6 sau 39,1%; 4 sau 30%. În acest context vom menționa următoarele: potrivit Clasificatorului medicamentelor înregistrate în Republica Moldova și actualizat la data de 20.12.2016, pe piața farmaceutică internă sunt utilizate mai bine de 100 de remedii medicamentoase antimicrobiene de uz sistemic (cu peste 300 de denumiri comerciale) sub diferite forme farmaceutice și de la un număr considerabil de producători [32]. Rezultate totale referitor la retenția antimicrobiană pe sistemul de sănătate nu există.

IMPACTUL SOCIAL AL RETENȚIEI ANTIMICROBIENE

Fenomenul retenției antimicrobiene se află permanent în vizorul OMS. Unii indicatori ai impactului negativ al rezistenței antimicrobiene și utilizării iraționale a antibioticelor sunt prezentați în tabelul 3.

Observăm că din cauza rezistenței antimicrobiene cea mai mare rată a mortalității la 1 milion de lo-

Tabelul 3

Impactul social al retenției antimicrobiene și al utilizării iraționale de antibiotice

State/Indici	Uniunea Europeană	Tailanda	SUA
Populație	500 mil.	70 mil.	300 mil.
Decedați anual	<25 000	<38 000	<23 000
Decedați anual la 1 mil. populație	<50	<540	<77
Numarul de zile pat ocupate	2,5 mil.	3,2 mil.	2,0 mil.
Cheltuieli directe	900 mil. euro	<200 mil.	20 mld. dolari SUA
Cheltuieli indirecte	1,5 mld. euro	1,3 mld. dolari SUA	35 mld. dolari SUA

cuitori, de circa 540 de decedați, revine Tailandei, urmată de Statele Unite ale Americii cu circa 77 de decedați și pe locul trei se plasează Uniunea Europeană cu circa 50 de decedați. Republica Moldova nu dispune de date privind numărul de decedați ca urmare a rezistenței antimicrobiene. În prezent, OMS recunoaște că retenția antimicrobiană nu este sub control și că sunt necesare măsuri urgente la nivel global pentru contracararea acestui fenomen. În caz contrar omenirea va reveni în epoca de până la antibiotice cu consecințele respective [33, 34].

Conștientizând importanța impactului negativ al rezistenței antimicrobiene asupra sănătății umane, **în anul 2015 OMS a lansat cinci obiective strategice** [35] care reflectă principalele direcții de activitate pentru micșorarea sau chiar combaterea acestui fenomen:

1: Îmbunătățirea gradului de conștientizare și înțelegere a rezistenței antimicrobiene prin comunicare eficientă, educație și pregătire.

2: Consolidarea cunoștințelor și bazelor de date ca urmare a supravegherii și cercetărilor.

3: Reducerea incidenței infecției prin organizarea unui sistem sanitar eficient, a măsurilor de igienă și prevenire a infecțiilor.

4: Optimizarea utilizării raționale a remediilor antimicrobiene.

5: Susținerea economică pentru investiții durabile cu considerarea necesităților tuturor țărilor, investirea în noi medicamente, posibilități de diagnosticare, vaccinare și alte intervenții [35].

În acest sens, atât la nivel instituțional, cât și la nivel republican sunt necesare:

- studierea experienței internaționale;

- supravegherea și evaluarea consumului de antibiotice și a retenției antimicrobiene;

- implementarea metodelor moderne de utilizare a antibioticelor și noilor scheme de tratament antimicrobian;

- revederea sau/ și elaborarea protocoalelor clinice instituționale de tratament și profilaxie antimicrobiană;

- excluderea pentru utilizare a remediilor antiinfecțioase de uz sistemic care au o sensibilitate redusă ca fiind ineficiente și chiar dăunătoare cu suportarea din partea consumatorilor a unor cheltuieli financiare nejustificate;

- micșorarea consumului de antibiotice.

CONCLUZII

Rezultatele evaluărilor consumului de antibiotice în IMU demonstrează o reducere a acestuia în DDD/1000, în același timp s-a înregistrat o utilizare diminuată de circa cinci ori a grupei de beta-lactame și viceversa – o utilizare dublă a grupei altor beta-lactame decât media în spitalele din alte țări, ceea ce se poate solda cu atestarea rezistenței microbilor patogeni specifici mai înaltă decât în țările UE.

Un număr considerabil de antibiotice au o sensibilitate sub 50%, iar unele remedii antimicrobiene chiar de 90-100%, ceea ce demonstrează că retenția antimicrobiană este în creștere și, conform concluziilor OMS, una ieșită de sub control.

Fenomenul poate fi limitat doar prin elaborarea și punerea în aplicare a unor programe de utilizare rațională a antibioticelor și de retenție antimicrobiană, iar în spitale – și a infecțiilor nosocomiale la nivel național și instituțional în baza recomandărilor OMS.

BIBLIOGRAFIE

1. <http://www.antibioticresearch.org.uk/about-antibiotic-resistance>.

2. <http://www.antibioticresearch.org.uk/about-antibiotic-resistance/discovery-of-new-antibiotics-timeline>.

3. http://www.research.ro/uploads/programe-internationale/pc7/intreprinderi-comune-jti/imi/rezistenta-anti-microbiana_ce.pdf.

4. Haug J.B., Reikvam A. WHO defined daily doses versus hospital-adjusted daily doses: impact on results of antibiotic use surveillance. *J Antimicrob Chemother.* 2013, 68: 2940-2947.

5. Ansari F., Molana H. et al. Development of standardized methods for analysis of changes in antibacterial use in hospitals from 18 European countries: the European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) longitudinal survey, 2000–06. *J Antimicrob Chemother.* 2010, 65: 2685-2691.

6. Davey P., Brown E., Charani E. et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013, Issue 4.

7. Berrington A. Antimicrobial prescribing in hospitals: be careful what you measure. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(1):163-8.

8. Polk R.E., Hohmann S.F., Medvedev S., Ibrahim O. Benchmarking Risk-Adjusted Adult Antibacterial Drug Use in 70 US Academic Medical Center Hospitals. *Clinical Infectious Diseases.* 2011; 53(11):1100-10.

9. Pinner R.W., Teutsch S.M., Simonsen L. et al. Trends in infectious diseases mortality in the United States. *JAMA.* 1996; 275:189-93.

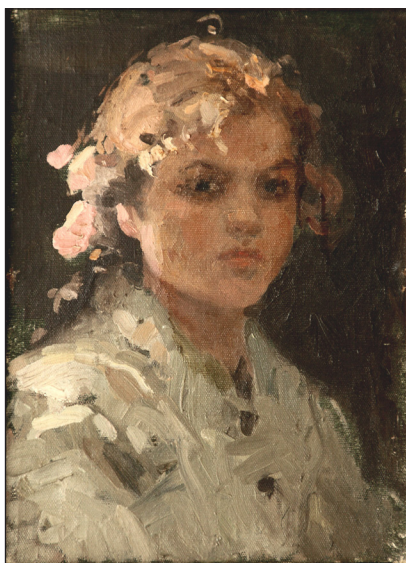
10. Deaths by cause, sex and mortality stratum in WHO Regions, estimates for 2001. *World health report 2002 statistical annex.* Geneva: World Health Organization.

11. World Health Organization Report on Infectious Diseases 2000 – Overcoming Antimicrobial Resistance. <<http://www.who.int/infectious-disease-report/2000/index.html>> (Version current at April 15, 2005), 10.

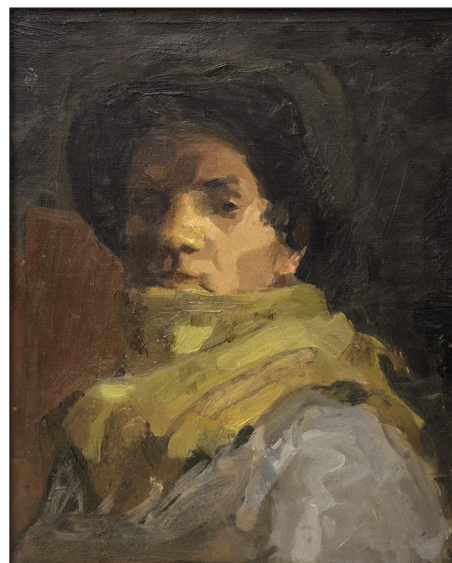
12. Conly J. Antimicrobial resistance in Canada. *CMAJ.* 2002; 167:885-91.

13. http://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/.

14. Bernaz E. P. Evaluation of the antimicrobial used in defined daily doses in hospitals of the Republic of Moldova]. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (Științe Medicale). 2014; 3 (44): 189-192.
15. Bernaz E. P. Evaluation of consumption in defined daily doses of antimicrobial for sistemic use in hospitals. Curierul medical, 2015;5:6-10.
16. Catherine Dumartin, Xavier Bertrand, Pascal Jarno et al. Antibiotic use in 530 French hospitals: results from surveillance network at hospital and ward levels in 2007. J Antimicrob Chemother. 2010; 65: 2028-2036.
17. Antimicrobial use in Australian hospitals: 2013 annual report of the National Antimicrobial.
18. Utilisation Surveillance Program. Sahealth.sa.gov.au; 2013; p. 36-37.
19. Antimicrobial use in Australian hospitals: 2014 annual report of the National Antimicrobial.
20. Utilisation Surveillance Program. © Commonwealth of Australia 2015; 1p. 2-16.
21. Kang I.J., Hei L.K., Min K.K. et al. Trends in Antibiotic Use in a Single University Hospital. Korean Journal of Nosocomial Infect Control. 2013;18(2):44-50.
22. NETHMAP 2012 Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands, http://www.uu.nl/SiteCollectionImages/Fac_DGK/Nieuwsplaatjes/Nieuws/2012/NethmapMaranWeb.pdf. 2012.
23. Arno Muller, Dominique L. Monnet, Daniel Talon, et al. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. British Journal of Clinical Pharmacology. 2006; 61(5):585-91. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02605.x.
24. Haug J. B. , Myhr R., Reikvam Å.. Pharmacy sales data versus ward stock accounting for the surveillance of broad-spectrum antibiotic use in hospitals. BMC medical research methodology; 2011; DOI:10.1186/1471-2288-11-166.
25. Canada Communicable Disease Report CCDR ISSN 1481-8531 (On-line) CCDR; 2014: 40S-2.
26. Muller A., Monnet D. L., Talon D., Hénon T., Bertrand X. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. Besançon University Hospital. Br J Clin Pharmacol. 2006 May; 61(5): 585-591.
27. Sevinç F., Prins J. M., Koopmans R. P., et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics: guidelines and implementation in a large teaching hospital. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. Volume 43, Issue 4, p. 601-606. Published online 2011 Dec 13. doi: 10.1186/1471-2288-11-166.
28. Versporten A., Bolokhovets G., Ghazaryan L., et al, on behalf of the WHO/Europe-ESAC Project Group. Supplementary webappendix to: Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. Lancet Infect Dis 2014; published online March 20. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70071-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70071-4).
29. https://en.wikipedia.org/wiki/Timeline_of_antibiotics.
30. Tentiuc E. Antibioticele – între uz și abuz. Conferința științifico-practică: Actualități în domeniul medicamentului și activității farmaceutice. Chișinău, 2016, 30-32.
31. Cojocaru R. Evaluarea rezistenței antimicrobiene (AMR) în Moldova. AMR workshop on National AMR surveillance and Antimicrobial Susceptibility Testing (AST) and Interpretation. WHO Regional Office for Europe, Chișinău, 2014, 10.
32. Ordinul MSPS RM nr. 271 din 04.07.2006 Cu privire la aprobarea Clasificatorului medicamentelor înregistrate în Republica Moldova (actualizat la data de 20.12.2016).
33. ЛИАЦ к всемирной неделе по антибиотикам. pdf - Лекарственный ...www.druginfo.kz/... антибиотикам.
34. WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. WHO. WHO (April 2014). Проверено 9 мая 2015.
35. WHO. Global action plan on antimicrobial resistance 2015. http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf.



Mihail Grecu. *Portretul Irinei*. 1957, ulei pe pânză, 40 × 29,5 cm



Mihail Grecu. *Autoportret cu fular*. 1957, ulei pe pânză, 65 × 50 cm