

SEMNIIFICAȚIA STAFILOCOCULUI METICILINO-REZISTENT ÎN DEZVOLTAREA INFECȚIILOR SEPTICE (PE MODELUL INFLAMAȚIILOR/ DISTRUCȚIILOR PULMONARE)

CZU: 616.94-022.7:579.861.2

DOI: <https://doi.org/10.52673/18570461.22.2-65.04>

Cercetător științific **Diana BUGA**

E-mail: diana.buga@usmf.md

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4733-9592>

Membru corespondent **Viorel PRISACARI**

E-mail: viorel.prisacari@usmf.md

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8694-2327>

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

THE SIGNIFICANCE OF METICYLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS* IN THE DEVELOPMENT OF SEPTIC INFECTIONS (IN THE MODEL OF PULMONARY INFLAMMATION/DESTRUCTION)

Summary. Septic infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus* (MRS) are one of the most important challenges for modern medicine. The results of the study showed that MRS strains isolated from patients with pulmonary inflammation/destruction had much higher rates of antibiotic resistance compared to methicillin-sensitive *Staphylococcus* strains (MSS). At the same time, the clinical and socio-economic impact of patients with pulmonary inflammation with MRS is more significant compared to that of patients with MSS, requiring more expensive treatment over a longer period of time (13.81 days vs. 7.05 days) and more days of hospitalization (18.4 days vs. 11.3 days), including in the intensive care units (9.23 days vs. 2.25 days), as well as increased lethality (8.6% vs. 2.5%).

Keywords: methicillin-resistant *Staphylococcus*, methicillin-sensitive *Staphylococcus*, septic infections, pulmonary inflammation.

Rezumat. Infecțiile septice cauzate de *Staphylococcus* metilino-rezistent (MRS) reprezintă una dintre provocările cele mai importante pentru medicina modernă. Rezultatele studiului au demonstrat că tulpinile de MRS izolate de la pacienții cu inflamații/distrucții pulmonare au înregistrat rate mult mai înalte de rezistență la antibiotice comparativ cu tulpinile de *Staphylococcus* metilino-sensibil (MSS). Totodată, impactul clinic și socio-economic al pacienților cu inflamații pulmonare cu MRS este mai semnificativ comparativ cu cel al pacienților cu MSS, primii necesitând un tratament mai costisitor pe o perioadă mai îndelungată (13,8 zile vs. 7,1 zile) și un număr mai mare de zile de spitalizare în staționare (18,4 zile vs. 11,3 zile), inclusiv în secțiile de terapie intensivă (9,2 zile vs. 2,3 zile). La fel, printre aceștia se înregistrează și letalitate crescută (8,6 % vs. 2,5 %).

Cuvinte-cheie: *Staphylococcus* metilino-rezistent, *Staphylococcus* metilino-sensibil, infecții septice, inflamații pulmonare.

INTRODUCERE

Printre agenții microbieni care cauzează infecții septice un rol important în structura etiologică joacă bacteriile din genul *Staphylococcus*. În mare măsură aceasta rezultă din capacitatea lor de a acumula determinanți de rezistență la antibiotice [1; 2].

Infecțiile cauzate de microorganisme rezistente la antibiotice reprezintă astăzi una dintre cele mai importante provocări pentru medicina modernă, îndeosebi infecțiile cu *Staphylococcus* metilino-rezistent, agenți patogeni multirezistenți la o gamă largă de antibiotice

[3; 4; 5; 6]. De la primele cazuri de infecții cu *Staphylococcus* metilino-rezistent înregistrate în anul 1961 și până astăzi, amploarea problemei a crescut dramatic, incidența infecțiilor cauzate de MRS atingând proporții endemice în unele spitale. În Europa se constată un gradient nord-sud, tulpinile de MRS fiind rare în spitalele scandinave (< 2 %) și mult mai răspândite în spitalele din țările mediteraneene (> 40,0 %) [7; 8; 9].

În 2017, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) stabilește principalele categorii de germeni multirezistenți pentru care se impune introducerea de noi posibilități terapeutice, cu trei niveluri de prioritate: critic,

înalț și mediu, tulpinile de *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent aparținând nivelului înalț [10; 11]. În scurt timp s-a dovedit că rezistența la metilcină are un impact negativ asupra rezultatelor clinice și economice, în special în ceea ce privește morbiditatea și letalitatea crescută, durata lungă a spitalizării, precum și cererea de intervenții suplimentare pentru atenuarea impactului clinic [12; 13; 14; 15; 16; 17].

În articolul dat este prezentată semnificația microorganismelor din genul *Staphylococcus* rezistente la metilcină în dezvoltarea patologiei septice, pe modelul inflamațiilor/distrucțiilor pulmonare cauzate de MRS în comparație cu cele cauzate de *Staphylococcus* sensibil la metilcină.

MATERIALE ȘI METODE

Studiul epidemiologic privitor la semnificația microorganismelor din genul *Staphylococcus* rezistente la metilcină în dezvoltarea patologiei septice a fost efectuat pe modelul inflamațiilor/distrucțiilor pulmonare în baza studiului retrospectiv caz-martor. Pentru cercetare au fost formate două loturi de studii: lotul de bază – pacienți cu inflamații/distrucții pulmonare investigați bacteriologic și de la care a fost izolat MRS, și lotul de control – pacienți cu inflamații/distrucții pulmonare cu investigații bacteriologice pozitive la MSS. În acest context au fost analizate retrospectiv 98 de fișe de observație ale pacienților cu inflamații/distrucții pulmonare, dintre care 58 de fișe cu MRS (lotul de bază) și 40 de fișe cu MSS (lotul de control).

Analiza sensibilității/rezistenței la antibiotice a tulpinilor de *Staphylococcus* izolate de la pacienții cu inflamații/distrucții pulmonare a fost efectuată în baza antibioticogramei. Sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor de *Staphylococcus* a fost determinată prin metoda difuzimetrică Kirby-Bauer și sistemul VITEK 2 COMPACT. Metodologia determinării și interpretarea sensibilității la antibiotice s-a realizat standardizat, respectând ghidul EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) de testare la antibiotice [18].

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din numărul total de pacienți cu inflamații/distrucții pulmonare cauzate de MRS, 31,0 % au constituit pacienți cu abcese pulmonare, 29,3 % – cu pneumonii, 20,7 % – cu piopneumotorax, 13,8 % – cu empiem și 5,2 % cu pleurezie. În lotul de control pacienți cu piopneumotorax constituiau 35,0 %, cu abcese pulmonare – 25,0 %, cu empiem – 15,0 %, cu pneumonie – 12,5 % și cu pleurezie – 12,5 %.

În inflamațiile/distrucțiile pulmonare se remarcă vârsta mai înaintată a pacienților: ≥ 50 de ani – 69,5 %, comparativ cu 30,5% la pacienții cu vârstă de 0-49 de ani. Totodată, în categoriile de vârstă până la 50 de ani ca agent cauzal în inflamațiile/distrucțiile pulmonare predomină MSS – 52,5 %, comparativ cu MRS – 37,9 %, pe când în categoriile de vârstă ≥ 50 de ani predomină evident inflamațiile/distrucțiile pulmonare cauzate de MRS, cota parte a căroră atinge – 62,1 %, față de 47,5 % – în cele infectate cu MSS, RR (OR) – 1,8 (tabelul 1).

Tabelul 1

Semnificația tulpinilor de MRS și MSS în dezvoltarea inflamațiilor/distrucțiilor pulmonare în funcție de categoria de vârstă

Categoria de vârstă	MRS		MSS	
	absolut	%	absolut	%
I. Categorie: până la 50 de ani				
0-19 ani	1	1,7	4	10,0
20-29 de ani	7	12	3	7,5
30-39 de ani	5	8,6	8	20,0
40-49 de ani	9	15,5	6	15,0
Total categorie I	22	37,9	21	52,5
II. Categorie: ≥ 50 de ani				
50-59 de ani	15	25,9	6	15,0
≥ 60 de ani	21	36,2	13	32,5
Total categorie II	36	62,1	19	47,5
Total	58	100,0	40	100,0
Cota (odds)	1,6		0,9	
RR (OR) (95 % IC)	1,8 (0,8-4,1)			

Tabelul 2

**Ponderea inflamațiilor/distrucțiilor pulmonare cu tulpini de MRS și MSS
în funcție de frecvența internării pacienților**

Frecvența internări	MRS		MSS	
	absolut	%	absolut	%
Prima dată	14	24,1	21	52,5
Repetat	44	75,9	19	47,5
Total	58	100,0	40	100,0
Cota (odds)	3,1		0,9	
RR (OR) (95 % IC)	3,5 (1,5- 8,2)			

S-a constatat că 75,9 % din totalul de pacienți cu inflamații pulmonare, de la care au fost izolate tulpini de MRS, au fost supuși spitalizărilor repetate și doar 24,1 % dintre ei – la prima spitalizare, cota expunerii constituind 3,1. În lotul de control, pacienții cu infecții pulmonare cu MSS, invers: în cea mai mare parte au fost la prima spitalizare – 52,5 %, cota expunerii constituind – 0,9. RR (OR) constituie 3,5 (95 % IC 1,5-8,2), fapt care arată că spitalizările repetate sunt un factor de risc în dezvoltarea inflamațiilor/distrucțiilor pulmonare cu MRS (tabelul 2).

La pacienții cu inflamații/distrucții pulmonare cu MRS asocierile cu alte specii de microorganisme s-au dovedit a fi mult mai frecvente – 46,6 % în comparație cu aceleași cauzate de MSS, în care ponderea asociațiilor cu alte specii de microorganisme constituie doar 12,5 %. Este cunoscut faptul că asocierile de microorganisme conduc la dezvoltarea formelor grave de infecții.

Asocierea tulpinilor de MRS cu o specie de microorganisme a constituit 29,3 %, cu 2 specii – 8,6 %, cu 3 specii – 3,4 %, cu 4 specii – 3,4 % și cu 5 specii de

microorganisme – 1,7 %, pe când tulpinile de MSS au fost izolate în asocieri doar cu una (10,0 %) și 2 (2,5 %) specii de microorganisme, în rest constituind monoinfecții (87,5 %). Așadar, asocierile microbiene reprezintă un factor de risc major în inflamațiile/distrucțiile pulmonare cu MRS, riscul relativ (OR) constituind 6,1 (95 % IC 2,1-17,8) (tabelul 3).

După cum a mai arătat studiul, pe lângă faptul că rezistența tulpinilor de MRS față de β -lactame constituie ~100 %, tulpinile de MRS manifestă o rezistență crescută și față de preparatele antibacteriene non- β -lactame, care în medie constituie 43,3 % în comparație cu tulpinile de MSS – 19,4 % (tabelul 4, figura 1).

Față de macrolide tulpinile de MRS au manifestat rezistență în 84,3 %, inclusiv la azitromicină – 93,3 %, claritromicină – 82,2 % și eritromicină – 80,0 %. Totodată, tulpinile de MSS au manifestat valori de rezistență mult mai mici față de această grupă de antibiotice – 40,0 %, inclusiv la azitromicină – 46,4 %, claritromicină – 38,9 % și eritromicină – 33,3 %.

Tabelul 3

**Ponderea tulpinilor de MRS și MSS izolate de la pacienții cu inflamații/distrucții pulmonare
în monoculturi și asocieri**

Spectrul microbian	MRS		MSS	
	absolut	%	absolut	%
Monoculturi	31	53,4	35	87,5
Asocieri, inclusiv	27	46,6	5	12,5
cu 1 specie de microorganisme	17	29,3	4	10,0
cu 2 specii de microorganisme	5	8,6	1	2,5
cu 3 specii de microorganisme	2	3,4	0	0,0
cu 4 specii de microorganisme	2	3,4	0	0,0
cu 5 specii de microorganisme	1	1,7	0	0,0
Total	58	100,0	40	100,0
Cota (odds)	0,9		0,1	
RR (OR)	6,1 (2,1 – 17,8)			

Tabelul 4

Rezistența/sensibilitatea la antibioticele non-β-lactamice a tulpinilor de MRS/MSS izolate de la pacienții cu inflamații/distrucții pulmonare

Grupa antibioticului	Tipul antibioticului	Agentul cauzal					
		MRS			MSS		
		total	R		total	R	
		absolut	absolut	%	absolut	absolut	%
Sulfamide	Cotrimaxazol	21	13	61,9	32	3	9,4
Aminoglicozide	Gentamicină	26	11	42,3	7	2	28,6
	Tobramicină	31	16	51,6	10	2	20,0
	Netilmicină	8	1	12,5	3	0	0,0
	Amicacină	33	6	18,2	14	0	0,0
	total	98	34	34,7	34	4	11,8
Glicopeptide	Vancomicină	18	0	0,0	2	0	0,0
Macrolide	Claritromicină	45	37	82,2	36	14	38,9
	Eritromicina	10	8	80,0	21	7	33,3
	Azitromicina	15	14	93,3	28	13	46,4
	total	70	59	84,3	85	34	40,0
Tetraciclina	Doxicilină	44	14	31,8	31	2	6,5
Fenicoli	Cloramfenicol	20	3	15,0	2	0	0,0
Fluorochinolone	Ciprofloxacină	39	18	46,2	21	3	14,3
	Moxifloxacină	32	3	9,4	4	0	0,0
	Gatifloxacină	29	20	69,0	5	0	0,0
	Levofloxacină	37	13	35,1	15	3	20,0
	Ofloxacina	22	9	40,9	32	2	6,3
	total	159	63	39,6	77	8	10,4
Total		430	186	43,3	263	51	19,4

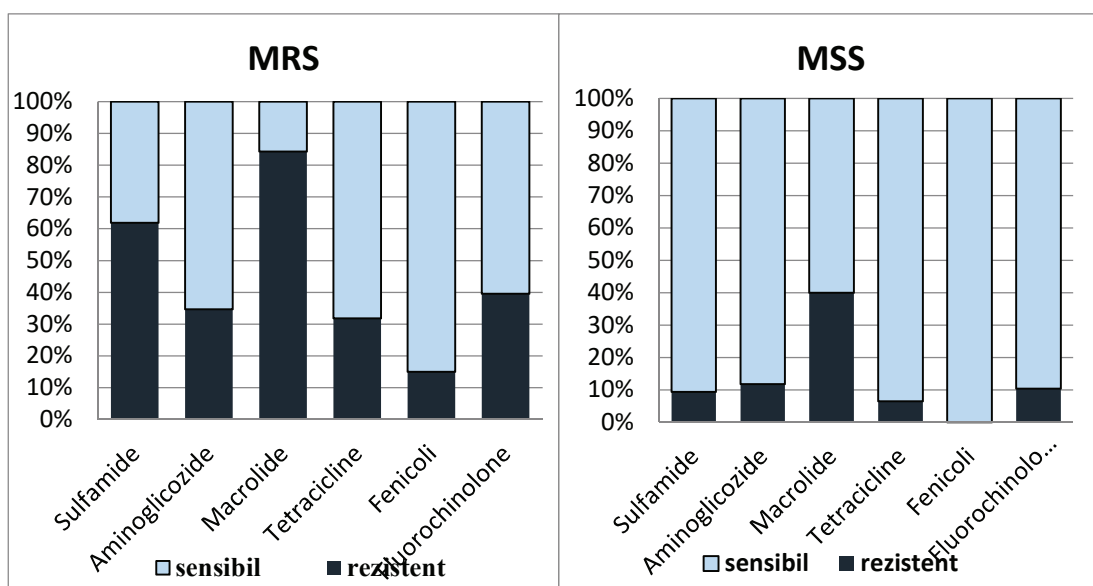


Figura 1. Antibioticorezistența/sensibilitatea comparativă la antibioticele non-β-lactame a tulpinilor de MRS/MSS izolate de la pacienții cu inflamații/distrucții pulmonare.

Tabelul 5

Numărul de antibiotice administrate unui pacient cu MRS în monoculturi și asocieri microbiene, inclusiv rezistența/sensibilitatea tulpinilor la preparatele antimicrobiene

Nr. de antibiotice administrate		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Total	
MRS													
Nr. de pacienți	absolut	5	54	58	63	41	28	14	1	4	1	269	
	%	1,9	20,1	21,6	23,4	15,2	10,4	5,2	0,4	1,5	0,4	100,0	
Total antibiotice administrate		0	54	116	189	164	140	84	7	32	9	795	
Inclusiv sensibilitatea MRS la antibioticele indicate	R	abs.	-	32	63	103	90	75	45	3	11	1	423
		%	-	59,3	54,3	54,5	54,9	53,6	53,6	42,9	34,4	11,1	53,2
	S	abs.	-	6	25	40	38	34	15	2	13	3	176
		%	-	11,1	21,6	21,2	23,2	24,3	17,9	28,6	40,6	33,3	22,1
	netes-tate	abs.	-	16	28	46	36	31	24	2	8	5	196
		%	-	29,6	24,1	24,3	22,0	22,1	28,6	28,6	25,0	55,6	24,7
MSS													
Nr. de pacienți	Abs.	7	102	54	18	7	3	2	-	-	-	193	
	%	3,62	52,8	28,0	9,3	3,6	1,6	1,0	-	-	-	100,0	
Total antibiotice administrate		-	102	108	54	28	15	12	-	-	-	319	
Inclusiv sensibilitatea MSS la antibioticele indicate	R	abs.	-	1	1	-	1	-	-	-	-	-	3
		%	-	1,0	0,9	-	3,6	-	-	-	-	-	0,9
	S	abs.	-	81	86	46	18	13	11	-	-	-	255
		%	-	79,4	79,6	85,2	64,3	86,7	91,7	-	-	-	79,9
	netes-tate	abs.	-	20	21	8	9	2	1	-	-	-	61
		%	-	19,6	19,4	14,8	32,1	13,3	8,3	-	-	-	19,1

Tulpinile de MRS au manifestat rezistență înaltă și față de fluorochinolone – 39,6 %, comparativ cu rezistența mult mai joasă a tulpinilor de MSS – 10,4 %, inclusiv tulpinile de MRS au manifestat rezistență la ciprofloxacina în 46,2 %, iar cele de MSS – în 14,3 %, la moxifloxacina – 9,4 % și – 0,0 %, la gatifloxacina – 69,0 % și – 0,0 %, la levofloxacina – 35,1 % și – 20,0 %, la ofloxacina – 40,9 % și 6,3 %, respectiv.

Diferențe în ce privește rezistența tulpinilor de MRS și MSS s-au determinat și în cazul aminoglicozidelor, aceasta fiind respectiv de 34,7 % și 11,8 % în medie, inclusiv față de gentamicina – 42,3 % și 28,6 %, tobramicina – 51,6 % și 20,0 %, ampicacina – 18,2 % și 0,0 %, netilmicina – 12,5 % și 0,0 %, respectiv.

Diferențe de rezistență se observă și față de tetraciline și fenicoli. Tulpinile de MRS testate au manifestat rezistență în 31,8 % și, respectiv, 15,0 % probe, comparativ cu tulpinile de MSS – 6,5 % și 0,0 % probe (tabelul 4, figura 1).

Reieșind din managementul terapeutic antibacterian al pacienților cu MRS și MSS, s-a stabilit un consum mult mai mare de antibiotice în tratamentul pacienților cu inflamații/distrucții pulmonare cauzate de MRS, cărora li s-au administrat ca tratament an-

tibacterian de la 1 până la 9 preparate antimicrobiene, în medie 3 preparate antimicrobiene per pacient (tabelul 5).

În tratamentul antibacterian al pacienților cu MSS a fost administrat un număr mai mic de antibiotice, de la 1 până la 6 antibiotice sau 1,7 preparate antibacteriene per/pacient.

Și durata de spitalizare în staționar a pacienților cu inflamații/distrucții pulmonare cauzate de MRS s-a dovedit a fi mult mai mare, alcătuind în medie 18,4 zile, comparativ cu 11,3 zile ale pacienților cu inflamații/distrucții pulmonare cauzate de MSS. Respectiv, durata spitalizării pacienților cu inflamații/distrucții pulmonare cu MRS depășește cu 7,1 zile durata spitalizării pacienților cu MSS, ceea ce determină cheltuieli suplimentare (tabelul 6).

Rezultatele studiului au stabilit și o durată mai mare de spitalizare în secția de terapie intensivă a pacienților cu inflamații/distrucții pulmonare cu MRS, care constituie în medie 9,2 zile, în comparație cu doar 2,3 zile ale pacienților cu inflamații/distrucții pulmonare cu MSS (tabelul 7).

Rata letalității prin inflamații/distrucții pulmonare cu MRS constituie 8,6 %, iar prin inflamații/distruc-

Tabelul 6

Numărul de zile de internare a pacienților cu inflamații/distrucții pulmonare cu MRS și MSS

Numărul de zile	Indicii	MRS		MSS	
		Numărul de pacienți	Total zile	Numărul de pacienți	Total zile
1-20	absolut	36	484	35	354
	%	65,5		89,7	
21-40	absolut	14	397	4	87
	%	32,8		10,3	
> 41	absolut	1	55	-	-
	%	1,7		-	-
Total	absolut	51	936	39	441
M_{as}		18,4		11,3	

Tabelul 7

Numărul de zile de internare în secțiile de terapie intensivă a pacienților cu inflamații/distrucții pulmonare cu MRS și MSS

Numărul de zile	MRS		MSS		
	Numărul de pacienți	Total zile	Numărul de pacienți	Total zile	
1-10	19	73	8	18	
11-20	9	131			
21-30	1	21	-	-	
>31	1	52	-	-	
Total	30	277	8	18	
M_{as}		9,2		2,3	

ții pulmonare cu MSS – 2,5 %, fapt ce confirmă o dată în plus severitatea infecțiilor septică cauzate de MRS (figura 2).

Așadar, tulpinile de *Staphylococcus* metilino-rezistent au un impact clinic și economic semnificativ în ceea ce privește atât morbiditatea, cât și letalitatea crescută. Totodată, infecțiile cu MRS sporesc

considerabil costurile economice prin prelungirea spitalizării, inclusiv în secțiile de terapie intensivă, creșterea perioadei de incapacitate de muncă, consumul mărit de antibiotice și implicarea altor mijloace și metode de tratament, precum și necesitatea în teste suplimentare de diagnostic și tratament selectiv.

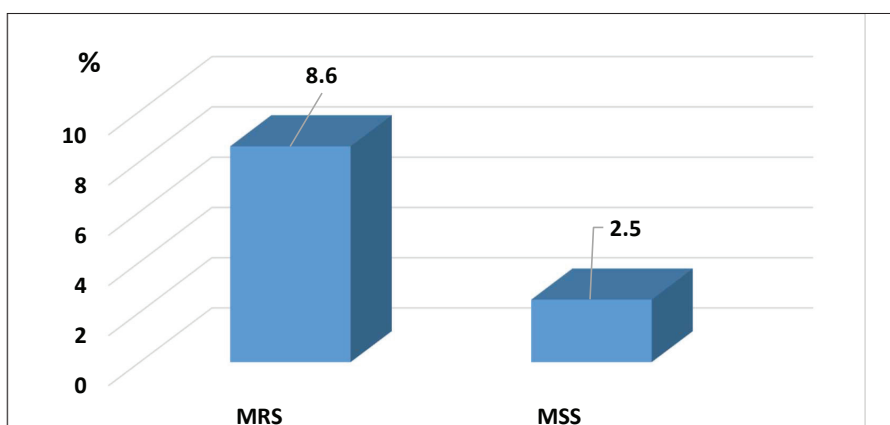


Figura 2. Rata letalității în lotul pacienților cu inflamații/distrucții pulmonare cu MRS și MSS.

CONCLUZII

1. Infecțiile septice cauzate de tulpinile de *Staphylococcus* metilino-rezistent reprezintă o problemă majoră de sănătate publică atât la nivel global, cât și pentru Republica Moldova.

2. Tulpinile de *Staphylococcus* metilino-rezistent izolate de la pacienții cu infecții septice, pe modelul pacienților cu inflamații/distrukții pulmonare, manifestă o rezistență la antibiotice mult mai înaltă comparativ cu cele de *Staphylococcus* metilino-sensibil.

3. Infecțiile cu MRS conduc, de regulă, la un impact socio-economic mai semnificativ.

4. Implementarea măsurilor stricte de supraveghere și control, inclusiv utilizarea rațională a antibioticelor, este factorul cheie în ce privește succesul tratamentului și reducerea răspândirii tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent.

BIBLIOGRAFIE

- Prisakar V.I., Spetaru D.Yu. Chuvstvitel'nost' vozbu-diteley vnutribol'nichnykh gnoyno-septicheskikh infektsiy k dezinfitsiruyushchim sredstvam, in: Meditsinskiy Al'manakh. 2015; 5: 109-111.
- Buiuc D., Neguț M. Tratat de microbiologie clinică. Ed. III, Editura medicală București, 2009, pp. 562-582.
- Friedrich AW. Control of hospital acquired infections and antimicrobial resistance in Europe: the way to go, in: Wien Med Wochenschr. 2019; 169(1): 25-30.
- Lakhundi S., Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology, in: Clin Microbiol Rev. 2018; 31(4): e00020-18.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm:ECDC; 2017. [on-line] <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017> (consultat: 12.03.2022).
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. Stockholm: ECDC; 2018. [on-line] <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018> (consultat: 12.01.2022).
- Johnson AP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the European landscape, in: J Antimicrob Chemother. 2011; 66 Suppl 4: iv43-iv48.
- Fluit AC, Wielders CL, Verhoef J, Schmitz FJ. Epidemiology and susceptibility of 3,051 *Staphylococcus aureus* isolates from 25 university hospitals participating in the European SENTRY study, in: J Clin Microbiol. 2001; 39(10): 3727-32.
- Stenheim M, Ortqvist A, Ringberg H, Larsson L, Olsson-Liljequist B, Haeggman S et al. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Sweden 2000-2003, increasing incidence and regional differences, in: BMC Infectious Diseases. 2006; 6:30.
- Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery and development of new antibiotics. Geneva, World Health Organization, 2017. [on-line] <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/> (consultat: 10.06.2022).
- Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Geneva, World Health Organization. [on-line] <https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/> (consultat: 04.06.2022).
- Wernitz MH, Keck S, Swidsinski S, Schulz S, Veit K. Cost analysis of a hospital-wide selective screening programme for MRSA carriers in the context of diagnostic related groups (DRG) payment, in: Clin Microbiol Infect. 2005; 11: 466-471.
- Antonanzas F, Lozano C, Torres C. Economic features of antibiotic resistance: the case of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, in: Pharmacoconomics. 2015; 33: 285-325.
- Joo EJ, Park DA, Kang CI, Chung DR, Song JH, Lee SM, et al. Reevaluation of the impact of methicillin-resistance on outcomes in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis, in: Korean J Intern Med. 2019; 34(6): 1347-1362.
- Prisacari V, Buga D, Berdeu I. Aspecte epidemiologice în ulcerele trofice cu *Staphylococcus* metilino-rezistent, in: One Health & Risk Management. 2021; 2: 51-57.
- Anderson DJ, Kaye KS, Chen LF, et al. Clinical and financial outcomes due to methicillin resistant *Staphylococcus aureus* surgical site infection: a multi-center matched outcomes study, in: PLoS One. 2009; 4(12): e8305.
- Thampi N, Showler A, Burry L, Bai AD, Steinberg M, Ricciuto DR, et al. Multicenter study of health care cost of patients admitted to hospital with *Staphylococcus aureus* bacteremia: Impact of length of stay and intensity of care, in: Am J Infect Control. 2015; 43(7):739-44.
- EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. [on-line] <https://pdfs.semanticscholar.org/8fa9/0d4e48d77c9fb0e33a4e700d45cdde09b232.pdf> (consultat: 7.05.2022).

NOTĂ. Studiul a fost realizat în cadrul proiectului de cercetare de doctorat și al Programului de Stat 20.80009.8007.05 din cadrul Laboratorului științific „Infecții intraspitalicești”.