

PROBLEMA ANTIBIOTICOREZISTENȚEI MICROBIENE

*Membru corespondent al AȘM
Viorel PRISACARI
Drd. Ion BERDEU
USMF „Nicolae Testemițanu”*

THE PROBLEM OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE

Summary. It is discussed the problem of antimicrobial resistance at the moment. The presented bibliographic data which confirm the actuality of the problem at global level and the results of a transversal study realized by the authors concerning the local situation of antimicrobial resistance on the model of multi-profile hospital from Chisinau. The study reveals an increased resistance to antibiotics of microorganisms isolated from patients with septic-purulent nosocomial infections, which averages 42,95%, with variations between 31.25% to 57.34% for grampositive and gramnegative microorganisms, the situation that requires the development and implementation of strategy to prevent antimicrobial resistance at the national level, the fortification of the surveillance and monitoring of antimicrobial resistance, and creation of new antibacterial drugs.

Keywords: antimicrobial resistance, grampositive microorganisms, gramnegative microorganisms, nosocomial infections.

Rezumat. Este abordată problema antibioticorezistenței microbiene la etapa actuală. Sunt prezentate date bibliografice care confirmă actualitatea problemei la nivel global, cât și rezultatele unui studiu transversal realizat de autori privitor la situația antibioticorezistenței microbiene la nivel local pe modelul unui spital multiprofil din municipiul Chișinău. Rezultatele studiului atestă o rezistență crescută față de antibiotice a microorganismelor izolate de la pacienții cu infecții septico-purulente nosocomiale, care constituie în medie 42,95%, cu variații între 31,25% pentru microorganismele grampozitive și 57,34% pentru microorganismele gramnegative, situație ce impune elaborarea și implementarea strategiei de prevenire a antibioticorezistenței microbiene la nivel național, fortificarea sistemului de supraveghere și monitoring a antibioticorezistenței, precum și crearea de noi preparate antibacteriene.

Cuvinte-cheie: antibioticorezistența microbiană, microorganisme grampozitive, microorganisme gramnegative, infecții nosocomiale.

Identificarea agenților patogeni în maladiile infecțioase la sfârșitul secolului al XIX-lea 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 [1]. Această realizare științifică, în paralel cu vaccinarea, se constituie într-un moment revoluționar în medicină, deoarece a permis diminuarea semnificativă a morbidității și letalității în urma bolilor infecțioase.

De la implementarea primelor preparate de penicilină G în practica terapeutică în anul 1941 au trecut mai bine de șapte decenii. În acești ani, antibioticele au schimbat profund aspectul practicii medicale, au salvat viața multor milioane de oameni. Descoperirea a numeroase clase de noi antibiotice în perioada dată a extins și diversificat arsenalul chimioterapeutic antibacterian. Actualmente, antibioticele reprezintă cea mai numeroasă grupă de preparate medicamentoase, care include peste 30 clase, iar numărul de preparate aparte atinge 200 [2].

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. Din ce în ce mai mulți specialiști din diferite țări consideră că accentuarea antibioticorezistenței bacteriene se constituie într-o problemă majoră de sănătate publică cu implicații grave asupra morbidității și mortalității din spitale și din comunitate [3,4,5,6,7,8].

În urma unui studiu privind antibioticorezistența microbiană realizat în Europa (2012), s-a stabilit că în jur de 25 000 de pacienți mor anual din cauza infecțiilor cauzate de microorganismele rezistente la antibiotice, iar pierderile economice sunt de 1,5 miliarde de euro anual [9]. În ianuarie 2013, Forumul Economic Mondial a avertizat că antibioticorezistența microbiană constituie unul din riscurile majore pentru securitatea sănătății la nivel global [10].

O problemă serioasă la zi reprezintă tulpinile de *S. aureus* rezistente la meticilină (MRSA), ca cea mai frecventă cauză a infecțiilor nosocomiale (IN). În anul 2009, Portugalia, Spania, Marea Britanie, Grecia, Ungaria, România au raportat că între 25% și 50% din tulpinile de *S. aureus* izolate de la pacienții cu IN sunt rezistente la meticilină (oxacilină). Deja în 2012 în unele țări (Portugalia, România) situația s-a înrăutățit și mai mult, când tulpinile de *S. aureus* rezistente la meticilină au depășit 50%. Totodată, în alte țări europene (Franța, Germania,

Polonia) ponderea tulpinilor de *S. aureus* rezistente la metilicilină a constituit de la 10% până la 20%, și doar în Suedia, țară unde utilizarea antibioticelor este strict reglementată, n-a depășit 1% [9].

În ultimii ani a crescut semnificativ rezistența microorganismelor gramnegative producătoare de β -Lactamaze cu spectru larg (ESBL – Extended-Spectrum β -Lactamases) rezistente față de peniciline și cefalosporine, preparate pe larg utilizate azi în practica medicală.

Este în creștere și rezistența microorganismelor față de carbapeneme, o clasă de antibiotice de ultimă linie. Dacă în anul 2009 rezistența tulpinilor de *K. pneumoniae* la carbapeneme în majoritatea țărilor din Europa a fost sub 1%, atunci deja în anul 2012 rezistența tulpinilor de *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Acinetobacter* spp., s-a dovedit a fi peste 50% în Grecia, Portugalia, Bulgaria, România, între 25-50% în Italia și 1-5% în Norvegia și Suedia [9].

Rezistența la antibiotice amenință sustenabilitatea pe termen lung a controlului medicamentos în mai multe boli transmisibile, inclusiv tuberculoza, malaria, HIV / SIDA. Conform datelor OMS, actualmente în lume aproximativ 4% din cazurile noi și 20% din cazurile tratate anterior de tuberculoză sunt multidrogresistente (MDR). Doar 50% din ele pot fi tratate eficient. În medie, costul pentru tratarea unui caz de tuberculoză multidrogresistentă este echivalent costului pentru tratamentul a 100 cazuri de tuberculoză sensibilă la chimiopreparate [11].

În acest context „Strategia globală pentru supravegherea și controlul rezistenței la antibiotice (1984, 1995, 2001, 2005)” este considerată o prioritate de către OMS. Dacă în anul 1995 OMS considera pentru prima dată că rezistența la antibiotice constituie o „amenințare globală”, raportul OMS pentru anul 2000 privind bolile transmisibile se intitula: „Învingerea rezistenței la antibiotice”, iar 2011, OMS l-a anunțat Anul luptei cu antibioticorezistența sub sloganul „Nu vom lua măsuri azi – nu vom avea cu ce trata bolnavii mâine”.

Pentru a dezvolta o strategie de control a rezistenței la antibiotice la nivel internațional, în 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 [12].

În anul 2011, Comitetul Regional European a aprobat „Planul Strategic de acțiuni în problema re-

zistenței la antibiotice” (rezoluție EUR/RC61/R6), care prevede acțiuni strategice concrete în scopul reducerii, prevenirii și luptei cu rezistența la antibiotice.

Căile de obținere a rezistenței

Mecanismele de obținere a rezistenței sunt în curs de cercetare. Totodată, sunt identificate câteva modalități de obținere a rezistenței.

Rezistența de specie. Unele specii de microorganisme de la natură sunt rezistente la anumite antibiotice. De exemplu, microorganismele din genul *Klebsiella* nu manifestă sensibilitate față de ampicilină, iar toate bacteriile grampozitive – față de aztreonam.

Rezistența dobândită. Unul din mecanismele de bază în formarea rezistenței microorganismelor la antibiotice tradiționale sunt recunoscute mutațiile ocazionale în procesul de replicare a ARN.

Un alt mijloc de dobândire a antibioticorezistenței constituie plazmidele și alte elemente genetice mobile (transpozomi, transducția cu fag, transformarea genetică). Aceste mecanisme prezintă un pericol mai mare decât mutațiile cromosomiale. S-a constatat că ele asigură transmiterea proprietăților de rezistență microorganismelor din interiorul speciei, dar și între specii [1,13].

Un mecanism important de formare a antibioticorezistenței, în special în spitale, este selecția naturală a clonelor de microorganisme rezistente. Tulpinile sensibile la antibiotice de obicei sunt distruse sub presiunea antibioticelor, lăsând după ele mutante care posedă rezistență la antibiotice. Aceste clone ocupă ușor nișa eliberată de microorganismele sensibile [13].

Mecanismul de bază al rezistenței *S. aureus* este legat de producerea β -Lactamazei, care distruge penicilinele naturale și semisintetice. Alt mecanism al rezistenței *S. aureus* față de antibiotice este determinat de producerea proteinei coagulazei penicilinice modificate. În acest caz se evidențiază rezistența față de metilicilină [14, 15]. În rândul bacteriilor gramnegative rezistența se datorează în principal răspândirii rapide a β -Lactamazelor cu spectru larg [7, 14, 16].

Totuși, achiziționarea rezistenței către antibiotice este legată în mare măsură de utilizarea largă, nu întotdeauna rațională, a chimioterapicelor, și anume:

- utilizarea în masă, deseori abuzivă a antibioticelor în tratamentul pacienților;
- utilizarea largă, deseori nejustificată a antibioticelor în scopuri profilactice;

- administrarea neadecvată a antibioticelor (metoda de administrare, dozarea, calitatea joasă a preparatului).

Un factor suplimentar ce influențează creșterea antibioticorezistenței microbiene este întrebuințarea masivă a antibioticelor în veterinărie și zootehnie în scop de prevenire a îmbolnăvirii sau ca stimulent de creștere, care uneori întrece dimensiunile utilizării acestor preparate în medicină. Cel puțin 17 clase de antibiotice au fost aprobate ca stimulente de creștere în SUA. Acestea includ tetraciline, peniciline, macrolide, lincomicine și virginiamicine [17, 18].

În ultimele decenii s-a observat o creștere a microorganismelor MDR de la cele grampozitive spre cele gramnegative. Una din cauzele acestui fenomen este lipsa de noi agenți antimicrobieni activi împotriva microorganismelor gramnegative rezistente [19]. Problema fundamentală constă în faptul că durata de viață utilă a antibioticelor este dependentă de viteza cu care se dezvoltă rezistența, care, la rândul său, în mare măsură depinde de modul de utilizare a antibioticelor nu numai în medicină și veterinărie, dar și în agricultură și horticultură [4].

În epoca rezistenței la antibiotice, elaborarea de noi agenți antimicrobieni, cum ar fi cefalosporine de generația a cincea, monobactame, inhibitori de β -Lactamaze, aminoglicozide, chinolone, oxazolidine, glicopeptide și tetraciline active împotriva agenților patogeni rezistenți sunt mai mult decât binevenite. Din aceste preparate unele sunt deja aprobate, altele sunt încă testate, dar nevoia de antibiotice noi deocamdată nu acoperă creșterea prevalenței infecțiilor provocate de microorganismele rezistente la antibiotice [17]. În Raportul Comitetului Regional European privitor la planul de acțiuni în problema rezistenței la antibiotice (EUR/RC61/14) se menționează că în ultimii treizeci de ani pe piață au apărut numai două clase noi de antibiotice (oxazolidine și lipopeptidele ciclice) – ambele fiind utilizate împotriva microorganismelor grampozitive. Tot la această problemă se referă și Societatea Infecționiștilor din America (IDSA), care într-un articol recent a raportat că din 2010 a fost aprobat un singur antibiotic nou și sunt puține noi medicamente în curs de dezvoltare [20, 21].

Pe lângă potențialul rapid de formare a rezistenței microorganismelor la antibiotice, unul din motivele principale pentru care industria a abandonat cercetările și dezvoltarea unor noi antibiotice este că investițiile nu mai pot fi recuperate rapid, în mare parte din cauza condițiilor de reglementare care au crescut și a controalelor stricte de preț impuse de multe guverne (3, 22).

Situația în Republica Moldova

În Republica Moldova nu există un sistem organizat de supraveghere a antibioticorezistenței microbiene și de consum al preparatelor antimicrobiene. Totodată, sunt realizate mai multe studii independente care confirmă actualitatea problemei [2, 23, 24, 25, 26, 27, 28].

În acest articol ne vom referi la rezultatele unui studiu recent, realizat în anul 2013, privitor la eterogenitatea agenților cauzali în infecțiile septico-purulente nosocomiale (ISPN) și sensibilitatea / rezistența lor la antibiotice pe modelul unui spital multiprofil „C”. În total au fost analizate 3008 tulpini de microorganisme izolate de la pacienții cu infecții septico-purulente pe parcursul unui an (2013). În urma analizei s-a constatat că microorganismele izolate aparțin la 99 de serovariante ce demonstrează natura polietilică a ISPN. În totalul de microorganisme izolate din focarele patologice septico-purulente predomină *S. aureus* – 14,0%, *P. aeruginosa* – 13,86%, *E. coli* – 11,27%, *S. epidermidis* – 9,81%, *Acinetobacter* spp. – 8,53%, *Kl. Pneumoniae* – 6,78%, *Proteus* – 6,21%, *E. faecalis* – 5,55%, *E. aerogenes* – 4,75% , *S. pyogenes* – 4,65%.

De menționat faptul că, în comparație cu studiile precedente privitor la structura agenților cauzali în ISPN [26, 29], are loc o creștere evidentă a ponderii microorganismelor gramnegative (fig. 1), fapt ce confirmă datele din literatură [19].

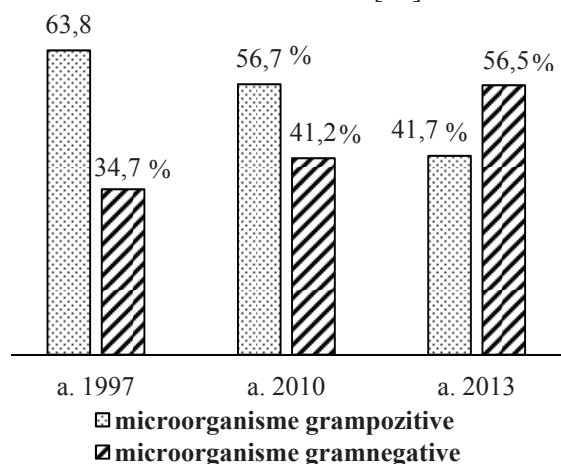


Fig. 1. Evoluția structurii microorganismelor – agenți cauzali în infecțiile septico-purulente nosocomiale, pe modelul spitalului multiprofil „C”

În urma analizei antibioticogramelor tulpinilor izolate s-a constatat că din numărul de probe de testare la antibiotice – 36 682, în 52,9% tulpinile decelate au manifestat sensibilitate, iar în 47,1% – rezistență față de antibiotice (fig. 2a). Un grad de rezistență mai înalt s-a constatat la microorganismele

mele gramnegative – 57,3%, în comparație cu cele grampozitive – 31,2% (fig. 2b, c)

Din grupul de microorganisme grampozitive o rezistență mai înaltă la antibiotice s-a stabilit la tulpinile de *S. epidermidis* – 40,06% și *E. faecalis* – 58,45%. Totodată, 22,8% din tulpinile de *S. aureus* au manifestat rezistență față de meticlină, iar 14% din tulpinile de *S. pyogenes* au manifestat rezistență față de penicilină.

Privitor la microorganismele gramnegative, s-a constatat că majoritatea speciilor de microorganisme din acest grup prezintă rezistență la antibiotice: *Acinetobacter* – 82,8%, *K. pneumoniae* – 67,36%, *P. aeruginosa* – 65,36%, *E. aerogenes* – 54,25%, *E. coli* – 38,25%

Analiza sensibilității / rezistenței tulpinilor de microorganisme decelate de la pacienții cu ISP în funcție de grupul de antibiotice a constatat că la general ea este variată și constituie de la 21,20% până la 98,37% – sensibile, și invers, de la 1,63% până la 78,80% – rezistente.

Rezistență înaltă tulpinile decelate au manifestat față de peniciline (59,53%), cefalosporine (59,15%), monobactame (78,80%) și invers, sensibilitate înaltă față de lipopeptide (98,37%), oxazolidine (96,7%), glicopeptide (92,85%), ansamicine (82,30%) și fusidine (92%) (fig. 3).

Microorganismele grampozitive (fig. 4) au manifestat rezistență sporită la peniciline (42,51%), cefalosporine (44,46%), în special față de cefalosporinele de generația a 3-a (74,53%), peneme (48,98%) și macrolide (39,36%), și invers, sensibilitate sporită față de beta-lactame+inhibitori (88,20%), oxazo-

lidine (96,7%), glicopeptide (92,85%), ansamicine (83,2%), antifolați (85,15%), fosfomicine (83,8%) și nitrofurane (86,4%).

Microorganismele gramnegative (fig. 5) au manifestat rezistență sporită față de majoritatea grupelor de antibiotice: peniciline (76,9%), beta-lactam+inhibitori (74,03%), cefalosporine (65,72%), ansamicine (88,9%), oxazolidine (60,6%), chinolone (55,86%), nitrofurane (74,18%) și invers, sensibilitate față de lipopeptide (98,37%), peneme (68,99%), tetracicline (59,38%).

Rezistența microorganismelor decelate de la pacienții cu ISP în funcție de specia microorganismului și grupele de antibiotice este și mai variată (fig. 6, 7).

Pentru *S. aureus* s-a constatat o rezistență sporită la peniciline (41,35%), în special la penicilina G (81,6%) și ampicilină (94,7%); cefalosporine (38,62%); la tulpinile de *S. epidermidis* – față de peniciline (57,34%), cefalosporine (57,71%), peneme (85,7%) și macrolide (51,46%); la tulpinile de *S. pyogenes* – față de peneme (76,86%), aminoglicozide (76,54%), chinolone (74,42%), lincomicine (84,46%), macrolide (80,85%) și tetracicline (89,66%), iar la tulpinile de *E. faecium* – față de aminoglicozide (66,67%) și chinolone (75,0%).

Microorganismele din genul *Acinetobacter* au manifestat rezistență sporită (82,25- 99,35%) practic față de majoritatea grupelor de antibiotice, cu excepția lipopetidelor și tetraciclinelor. *E. aerogenes* manifestă rezistență sporită față de peniciline (87,04%), cefalosporine (68,51%), monobactame (94,7%), fosfomicine (75,0%) și nitrofurane (78,6%).

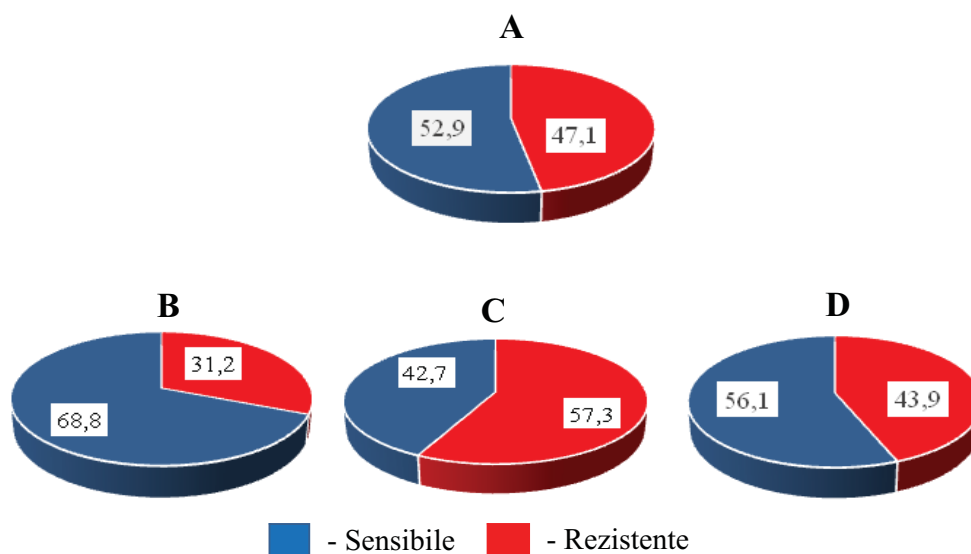


Fig. 2. Sensibilitatea / rezistența tulpinilor decelate de la pacienții cu ISPN: A) generală; B) microorganismele grampozitive; C) microorganismele gramnegative; D) funghi

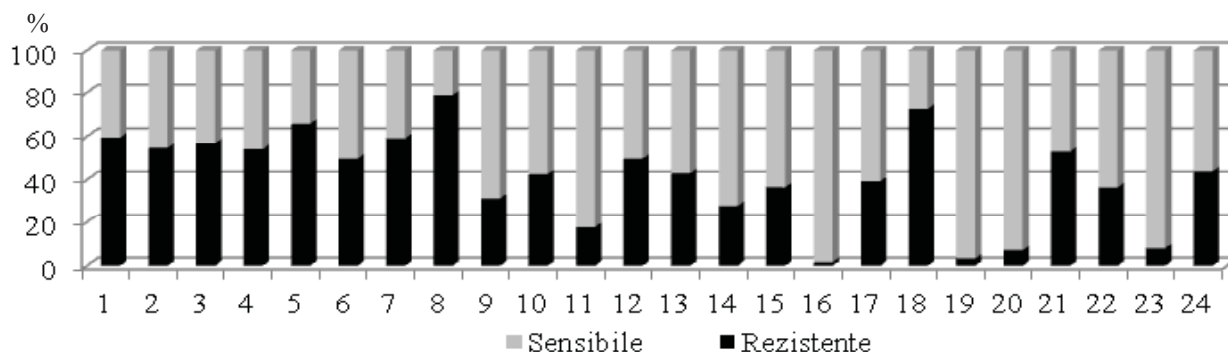


Fig. 3 Sensibilitatea/ rezistența microorganismelor decelate de la pacienții cu ISP în funcție de grupa antibioticelor: 1) Peniciline; 2) Beta-lactam+Inhib.; 3) Cefalosporine I gen.; 4) Cefalosporine II gen.; 5) Cefalosporine III gen.; 6) Cefalosporine IV gen.; 7) Total Cefalosporine; 8) Monobactame; 9) Peneme; 10) Aminoglicozide; 11) Ansamicine; 12) Chinolone; 13) Antifolați; 14) Fosfomicine; 15) Lincomicine; 16) Lipopeptide; 17) Macrolide; 18) Nitrofurane; 19) Oxazolidine; 20) Glicopeptide; 21) Phenicol; 22) Tetraciline; 23) Fusidine; 24) Antifungice

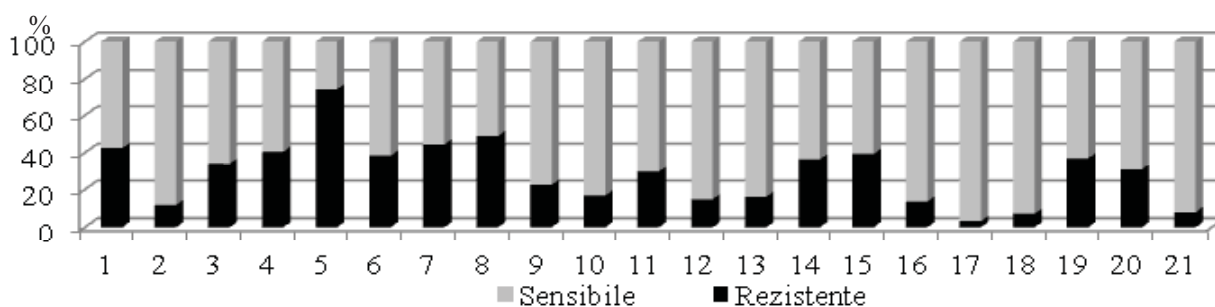


Fig. 4 Sensibilitatea/ rezistența microorganismelor grampozitive decelate de la pacienții cu ISP, în funcție de grupa antibioticelor: 1) Peniciline; 2) Beta-lactam+Inhib.; 3) Cefalosporine I gen.; 4) Cefalosporine II gen.; 5) Cefalosporine III gen.; 6) Cefalosporine IV gen.; 7) Total Cefalosporine; 8) Peneme; 9) Aminoglicozide; 10) Ansamicine; 11) Chinolone; 12) Antifolați; 13) Fosfomicine; 14) Lincomicine; 15) Macrolide; 16) Nitrofurane; 17) Oxazolidine; 18) Glicopeptide; 19) Phenicol; 20) Tetraciline; 21) Fusidine

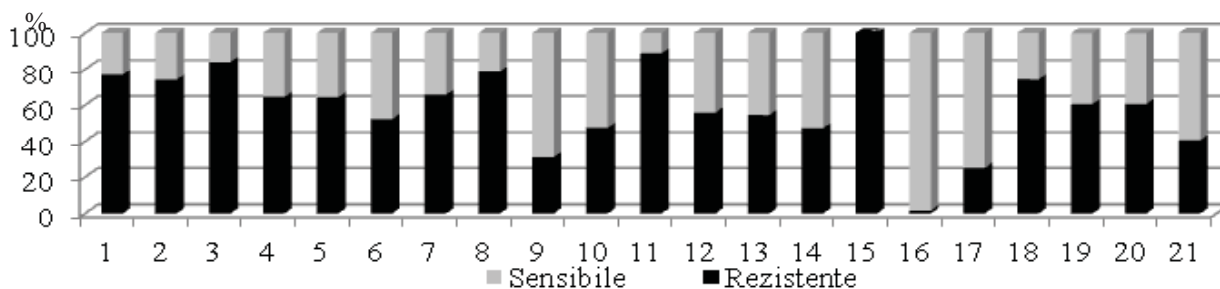


Fig. 5 Sensibilitatea/ rezistența microorganismelor gramnegative decelate de la pacienții cu ISP, în funcție de grupa antibioticelor: 1) Peniciline; 2) Beta-lactam+Inhibitor; 3) Cefalosporine I gen.; 4) Cefalosporine II gen.; 5) Cefalosporine III gen.; 6) Cefalosporine IV gen.; 7) Total Cefalosporine; 8) Monobactame; 9) Peneme; 10) Aminoglicozide; 11) Ansamicine; 12) Chinolone; 13) Antifolați; 14) Fosfomicine; 15) Lincomicine; 16) Lipopeptide; 17) Macrolide; 18) Nitrofurane; 19) Oxazolidine; 20) Phenicol; 21) Tetraciline

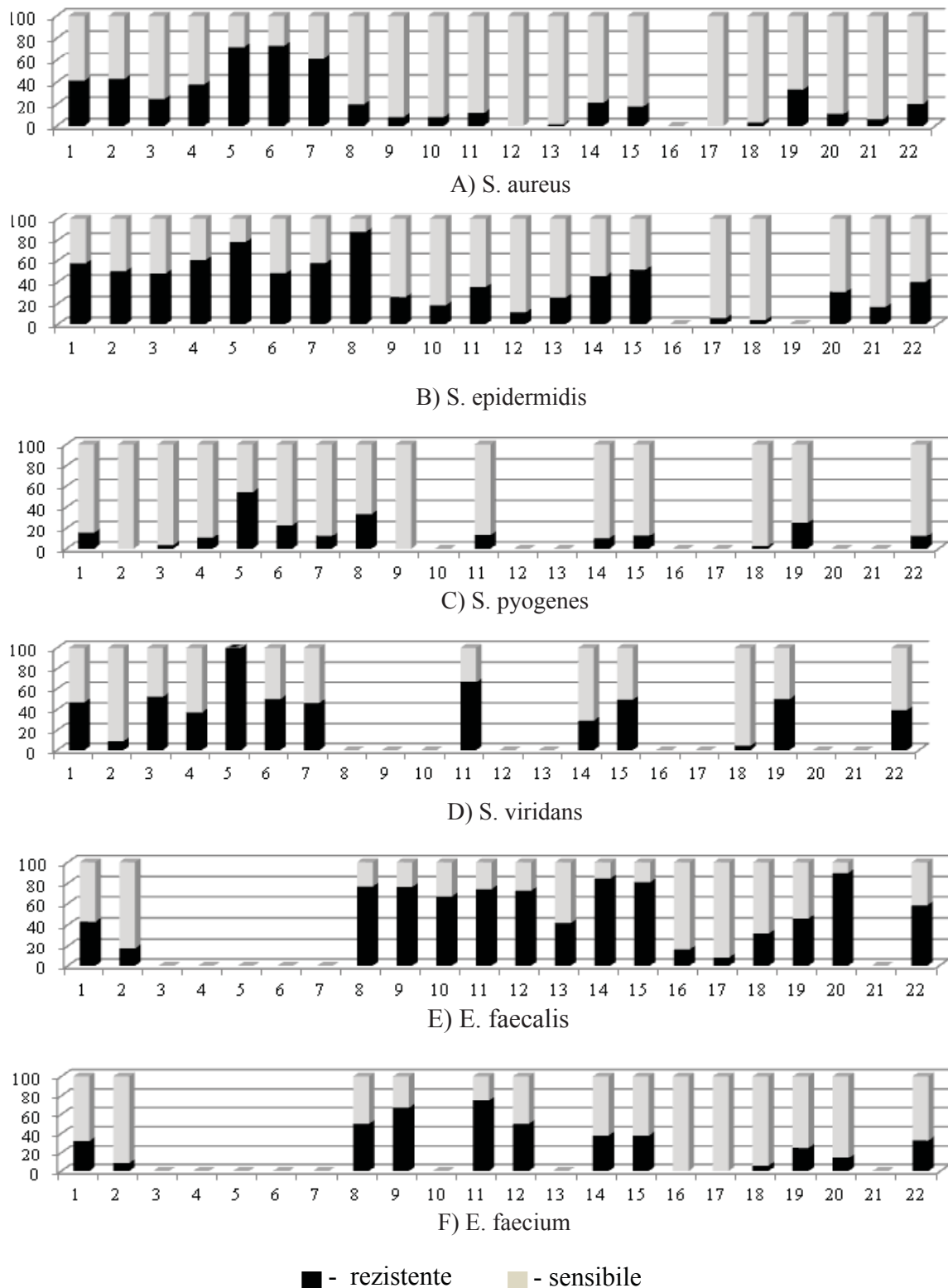
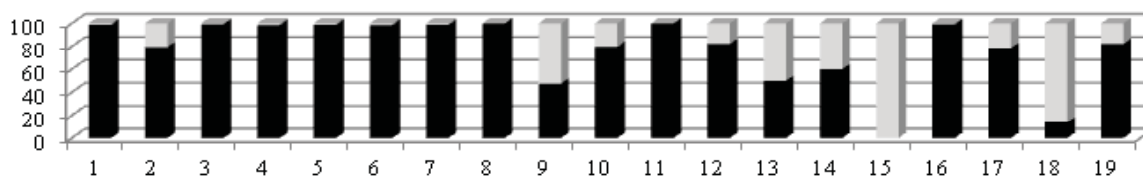
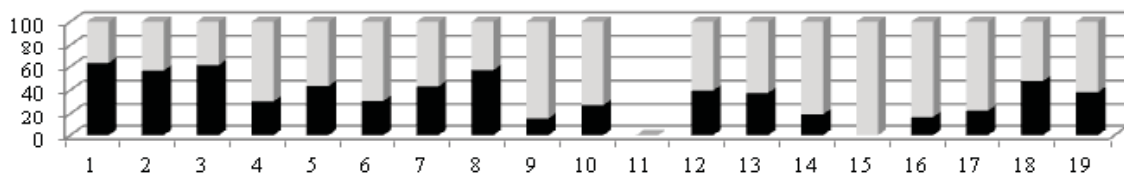


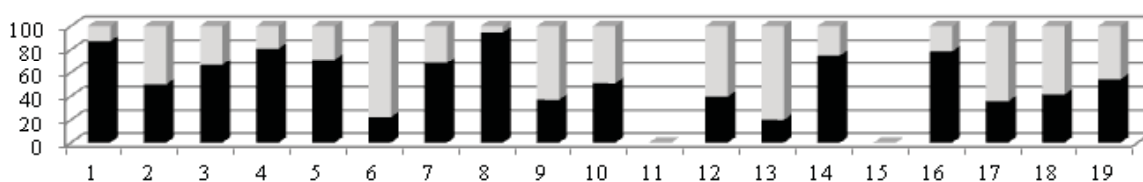
Fig. 6. Sensibilitatea / rezistența microorganismelor grampozitive în funcție de tipul microorganismului
 A) *S. aureus*, B) *S. epidermidis*, C) *S. pyogenes*, D) *S. viridans*, E) *E. faecalis*, F) *E. faecium* și grupul antibioticului – 1) Peniciline; 2) Beta-lactam+inhibitor; 3) Cefalosporine I gen.; 4) Cefalosporine II gen.; 5) Cefalosporine III gen.; 6) Cefalosporine IV gen.; 7) Total Cefalosporine; 8) Peneme; 9) Aminoglicozide; 10) Ansamicine; 11) Chinolone; 12) Antifolați; 13) Fosfomicine; 14) Lincomicine; 15) Macrolide; 16) Nitrofurane; 17) Oxazolidine; 18) Glicopeptide; 19) Phenicol; 20) Tetraciline; 21) Fusidine; 22) Total.



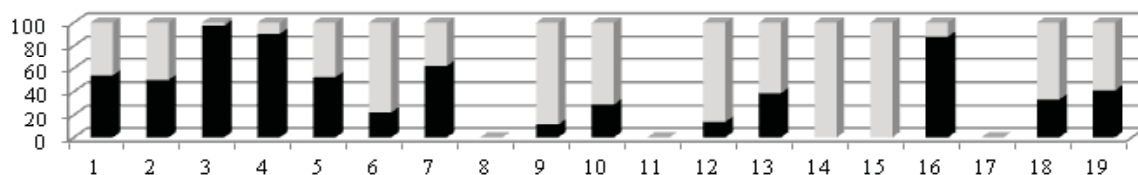
A) *Acinetobacter* sp.



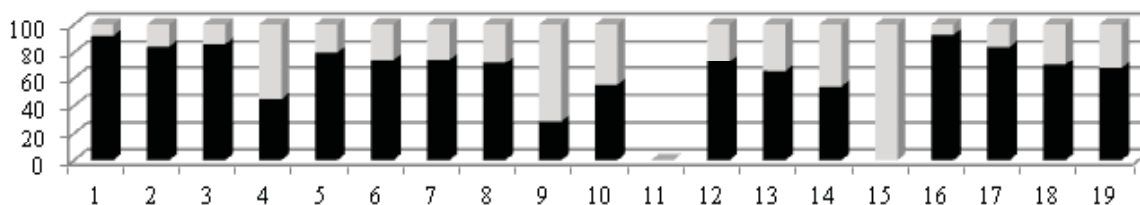
B) *E. coli*



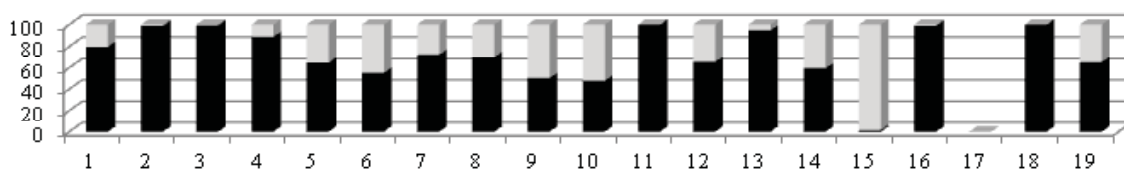
C) *E. aerogenes*



D) *E. cloacae*



E) *K. pneumoniae*



F) *P. aeruginosa*

■ - rezistente ■ - sensibile

Fig. 7 Sensibilitatea / rezistența microorganismelor gramnegative în funcție de tipul microorganismului A) *Acinetobacter* sp., B) *E. coli*, C) *E. aerogenes*, D) *E. cloacae*, E) *K. pneumoniae*, F) *P. aeruginosa* și grupul antibioticului – 1) Peniciline; 2) Beta-lactam+inhibitor; 3) Cefalosporine I gen.; 4) Cefalosporine II gen.; 5) Cefalosporine III gen.; 6) Cefalosporine IV gen.; 7) Total Cefalosporine; 8) Monobactame; 9) Peneme; 10) Aminoglicozide; 11) Ansamicine; 12) Chinolone; 13) Antifolați; 14) Fosfomicine; 15) Lipopeptide; 16) Nitrofurane; 17) Phenicol; 18) Tetraciline; 19) Total.

Un interes deosebit prezintă rezistența tulpinilor de *K. pneumoniae* și *P. aeruginosa* ca agenți cauzali predominanți în ISPN. După cum s-a constatat, *K. pneumoniae* prezintă rezistență sporită față de peniciline (91,9%), beta-lactame+inhibitori (84,26%), cefalosporine (74,53%), monobactame (71,4%), chinolone (73,11%), nitrofurane (92,6%), fenicolis (83,9%) și tetraciline (70,11%), iar tulpinile de *P. aeruginosa* au prezentat rezistență sporită față de peniciline (79,8%), beta-lactame+inhibitori (98,84%), cefalosporine (72,47%), inclusiv față de cefalosporinele de generația I, II și III (98,84, 99,36 și 88,84%, respectiv), monobactame (70,30%), chinolone (65,6%), antifolați (94,74%), nitrofurane (98,91%) și tetraciline (100%).

Concluzii și propuneri

1. Rezultatele studiului atestă o rezistență sporită față de antibiotice a microorganismelor izolate de la pacienții cu infecții septico-purulente nosocomiale, care constituie în medie 47,1%, cu variații între 31,2% pentru microorganismele grampozitive și 57,3% pentru microorganismele gramnegative.

2. O rezistență înaltă a microorganismelor s-a constatat față de peniciline și cefalosporine – antibiotice pe larg utilizate în practica medicală.

3. Capacitatea sporită a microorganismelor de a se opune efectelor unor antibiotice determină dificultăți majore în tratamentul și prevenirea infecțiilor, inclusiv nosocomiale, creșterea duratei de spitalizare și sinecostului tratamentului.

4. Pentru diminuarea antibioticorezistenței microbiene este necesar de a elabora și implementa „Strategia națională de prevenire a antibioticorezistenței”, fortificarea sistemului de supraveghere și monitoring al antibioticorezistenței, cât și crearea de noi preparate antibacteriene.

Bibliografie

1. Davies J., Davies D. *Origins and evolution of antibiotic resistance*. Microbiology and molecular biology reviews, 2010, p. 417-433.
2. Prisacari V. *Rezistența la antibiotice. Ghid de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale*. Ed. II, Chișinău, 2009, p. 182-194.
3. 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, p.115-119.
4. Walsh C. *Antibiotics: actions, origins, resistance*. Washington, DC: ASM Press; 2003. p. 3-20, 285-295.
5. Mascaretti OA. *Bacteria versus antibacterial agents an integrated approach*. Washington, DC: ASM Press; 2003. p. 87-95.
6. 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), p. 1-5.

7. Blot S, Depuydt P, Vandewoude K, De Bacquer D. *Measuring the impact of multidrug resistance in nosocomial infection*. Curr Opin Infect Dis 2007, 20, p. 391-396.

8. Титов Л.П. *Антибиотикорезистентность бактерий: Потребление антимикробных препаратов, ассоциация с резистентностью и вирулентностью*. Матер. Респ. науч.-практич. конф. «Профилактика и лечение госпитальных инфекций. Резистентность микроорганизмов к химиопрепаратам. Минск, 2006, с. 7-17.

9. *Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union*. November 2013, p. 2-3, 5-6, 8 -10.

10. WHO. *Antimicrobial drug resistance*. Report by the Secretariat, 134th session, 6 december 2013.

11. *Global tuberculosis report, 2012*. Geneva. World Health Organization, 2012.

12. Ivan A. *Antibioticorezistența antibacteriană – problemă majoră de sănătate populațională, mereu actuală*. Revista medico-chirurgicală. Iași, 2002, Nr 1, p. 31-32.

13. Пхакадзе Т.Я., Бабушевич Н.К., Окропиридзе Т.Г. *Микробиологический контроль инфекционных осложнений в травматологии и ортопедии. Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики внутрибольничных инфекций*. – С. Петербург, 2003, с. 97-98.

14. Страчунский Л.С. *β - лактамазы расширенного спектра – быстро растущая и плохо осознаваемая угроза. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2005, Том 7, N. 1, с. 92-96.

15. Brusina E. B., Glazovskaia L. S., Efimova T. V. *Epidemiology of septic infections caused by methicillin-resistant strains of Staphylococcus aureus*. Curierul Medical, 2013, Vol. 56, N.5, p. 83-86.

16. Burduniuc O., Cojocar R., Gheorghită S., Spînu C., Roscin Iu. *Diversitatea și răspândirea genelor ce codifică enzimele beta-lactamaze cu spectru extins la tulpinile de Escherichia coli*. Curierul Medical, 2013, Vol. 56, Nr. 6, p. 78-82.

17. Anderson AD, Nelson JM, Rossiter Sh, Angulo FJ. *Public health consequences of use of antimicrobial agents in food animals in the United States*. Microb Drug Resist. 2003; 9, p. 373-379.

18. Angulo FJ, Nunnery JA, Bair HD. *Antimicrobial resistance in zoonotic enteric pathogens*. Rev Sci Tech Off Int Epiz. 2004;23(2), p. 1-12.

19. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B, Bartlett J. *Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! an update from the infectious diseases society of America*. Clin Infect Dis 2009, 48(1) p.1-12.

20. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, Bartlett JG, Edwards J Jr:

Infectious diseases society of america; the epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis 2008, 46(2) p.155-164.

21. Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK Jr, Bradley J, Guidos RJ, Jones RN, Murray BE, Bonomo RA, Gilbert D. *Infectious diseases society of America. 10 x '20 progress-development of new drugs active against Gram-negative bacilli: an update from the infectious diseases society of America.* Clin Infect Dis 2013, 56, p.1685-1694.

22. Barie PS, Dellinger EP, Ellner JJ, McGowan JE. *Maximizing nosocomial infection management with newer therapeutic approaches and techniques in an era of increasing microbial resistance: a surgical perspective.* 2007; [about 15 p.].

23. Prisacari V., Leu E. *Antibiotice rezistența microorganismelor în infecțiile septico-purulente de profil neurochirurgical.* Anale științifice USMF „Nicolae Testemițanu”. Vol. 2, Chișinău, 2008, p. 23-29.

24. Prisacari V. *Problema infecțiilor nosocomiale.*

Curierul medical, 2005, Nr. 3, p. 47-52.

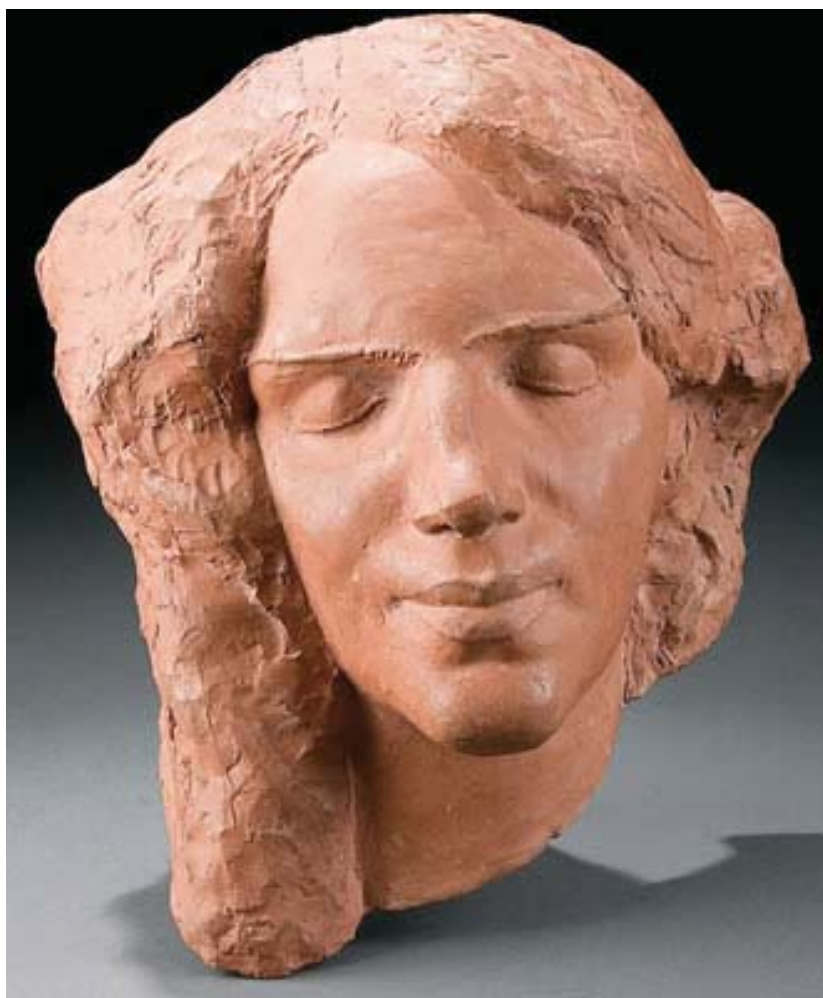
25. Ețco L., Marin S., Railean L., Anton L., Marin A. *Bazele supravegherii rezistenței la antibiotice a microorganismelor și organizarea sistemului conceptual de utilizare a preparatelor antibacteriene.* Sănătate Publică și Management în Medicină, 2008, Nr. 2 (24), p. 41-45.

26. Prisacari V., Berdeu I. *Antimicrobial resistance in septic-purulent infections.* The medical- surgical journal. Iași, România, 2013, Vol. 117, N. 2, p.457-464.

27. Prisacari V., Spătaru D. *Antibiotice rezistența / sensibilitatea în infecțiile septico-purulente nosocomiale de profil ortopedo-traumatologic.* Curierul Medical, 2013, Vol. 56, Nr. 6, p. 99-106.

28. Burduniuc O. *Problema rezistenței E. Coli, implicată în patologia urinară.* Curierul Medical, 2010, N.3(315), p.48-50.

29. Prisacari V., Sava V., Plop T. *Infecția supurativă - aspecte epidemiologice.* Materialele conferinței științifice a colaboratorilor și studenților. USMF Nicolae Testemițanu, Chișinău, 1999, p. 195.



Lydia Luzanowsky (Marinescu). *Frumoasa adormită*, 1930, teracotă, 47×30×29 cm