

CHIMIOTERAPICELE ANTIBACTERIENE, CORELAȚII CU REZISTENȚA MICROBIANĂ ȘI INFECȚIILE NOSOCOMIALE

ANTIBACTERIAL CHEMOTHERAPEUTICS, CORRELATIONS WITH MICROBIAL RESISTANCE AND NOSOCOMIAL INFECTIONS

Breniuc Denisa-Bianca, Eleonora Dinu

Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Brașov

Autor corespondent: Eleonora Dinu, email dinueleonora@yahoo.com

Abstract

Introduction: Antibiotics have been benefiting our civilization for over 50 years, but bacterial resistance is currently on the rise. One contributing factor is the lack of patient understanding of antibiotics, leading to their improper use. Nevertheless, the immense capacity of antibiotics is failing. This failure is the result of what has been termed a global nightmare for public health: the increasing bacterial resistance to numerous antibacterial chemotherapeutics that once effectively treated infections.

Objective: The main objectives of the research include an analysis of antibiotic action and how bacteria develop resistance to them. An assessment of antibiotic use in the context of bacterial infections and the effects of antibiotics on patients. Additionally, capturing the factors contributing to the development and spread of chemotherapeutic resistance and how they affect the effectiveness of therapies.

Method: The study was conducted based on articles from specialized literature, focusing on the correlations between antibacterial chemotherapeutics and microbial resistance in nosocomial infections. These articles outline the process and emphasize the importance of responsible knowledge and use of antibiotics, which are essential and beneficial in the development of the research. The methodology used by CNSCBT within the program launched in recent years for collecting data on bacterial resistance to antibacterial chemotherapeutics in the framework of the EARS-Net network (from both sentinel units and volunteers) provides a perspective on antibiotic consumption at the national level, including data that will complement and support the purpose of the work.

Results: The study aimed to track the use of antibacterial chemotherapeutics between 2011 and 2021, capturing the most commonly used classes, increasing values of bacterial resistance, and the incidence of nosocomial infections in Romania. It becomes evident that in the long term, the inappropriate use of antibiotics becomes a central issue in infection management. In the specific context of Romania, the acquisition of medication without a medical prescription is a serious matter, yet one that remains inadequately explored.

Conclusion: The primary public health concern in Romania is the excessive and improper use of antibacterial chemotherapeutics. The use of antibiotics has shown fluctuations during the years 2011-2021, but it has continuously increased. The types of antibiotics used play a significant role in the emergence of nosocomial infections and bacterial resistance. An adverse effect of the excessive use of antibacterial chemotherapeutics is the development of bacterial resistance. A serious issue is constituted by the underreporting of nosocomial infections cases in Romania, directly affecting the effectiveness of control and prevention measures.

Rezumat

Introducere: Antibioticele au adus beneficii civilizației noastre de peste 50 de ani, dar rezistența bacteriană este în creștere în prezent. Un factor contribuitor este lipsa înțelegerii efectelor antibioticelor de către pacienți, ceea ce duce la utilizarea lor necorespunzătoare. Cu toate acestea, capacitatea imensă a antibioticelor cedează. Acest eșec este rezultatul a ceea ce a fost numit un coșmar global pentru sănătatea publică: creșterea rezistenței bacteriene la numeroase chimioterapice antibacteriene care tratează eficient infecțiile.

Obiective: Principalele obiective ale cercetării includ analiza acțiunii antibioticelor și modul în care bacteriile dezvoltă rezistență la acestea. O evaluare a utilizării antibioticelor în contextul infecțiilor bacteriene și a efectelor secundare ale acestora asupra pacienților. De asemenea, evidențierea factorilor care contribuie la dezvoltarea și răspândirea rezistenței chimioterapeutice și modul în care acestea afectează eficacitatea terapierilor.

Metodă: Studiul a fost efectuat bazându-se pe articole din literatura de specialitate, concentrându-se pe corelațiile dintre chimioterapicele antibacteriene și rezistența microbiană în infecțiile nosocomiale. Aceste articole descriu procesul și subliniază importanța cunoașterii și utilizării responsabile a antibioticelor, care sunt esențiale și benefice în dezvoltarea cercetării. Metodologia utilizată de CNSCBT în cadrul programului

lansat în ultimii ani pentru colectarea datelor privind rezistența bacteriană la chimioterapice antibacteriene în cadrul rețelei EARS-Net (atât de la unitățile sentinelă, cât și de la voluntari) oferă o perspectivă asupra consumului de antibiotice la nivel național, inclusiv date care vor completa și susține scopul lucrării.

Rezultate: Studiul a urmărit utilizarea chimioterapicelor antibacteriene între anii 2011 și 2021, surprinzând cele mai utilizate clase, valorile în creștere ale rezistenței bacteriene și incidența infecțiilor nosocomiale în România. Rezultă că pe termen lung, utilizarea inadecvată a antibioticelor devine o problemă centrală în gestionarea infecțiilor. În contextul specific al României, achiziționarea de medicamente fără o prescripție medicală constituie o chestiune gravă, încă insuficient de explorată.

Concluzie: Principala problemă de sănătate publică în România este utilizarea excesivă și eronată a chimioterapicelor antibacteriene. Utilizarea antibioticelor a înregistrat fluctuații în anii 2011-2021, dar a crescut constant. Tipurile de antibiotice utilizate joacă un rol semnificativ în favorizarea apariției infecțiilor nosocomiale și a rezistenței bacteriene. Un efect advers al utilizării excesive a chimioterapicelor antibacteriene este dezvoltarea rezistenței bacteriene. O problemă gravă o reprezintă subraportarea cazurilor de infecții nosocomiale în România, care influențează direct eficacitatea măsurilor de control și prevenție.

Key-words: *Antibiotics, Microbial Infections, Bacterial Infections, Personalized medicine, Alternative Treatments*

Cuvinte cheie: *antibiotice, infecții microbiene, infecții bacteriene, medicină personalizată, tratamente alternative*

Introducere:

Antibioticele și chimioterapicele antimicrobiene reprezintă un grup de medicamente ce sunt capabile să elimine și să prevină creșterea unor organisme patogene specifice care sunt responsabile etiologic pentru o varietate de boli și sindroame infecțioase. La nivel terapeutic, aceste medicamente au o acțiune antimicrobiană precisă, selectivă și nu dăunează celulelor organismului gazdă spre deosebire de anti-septice și dezinfectante. (Dumitrașcu V., et al., 2019)

Chimioterapicele antimicrobiene sunt compuși chimici creați prin sinteză și sunt incluse în grupa antibioticelor deoarece exercită o activitate similară, selectivă asupra microbilor. Majoritatea antibioticelor sunt produse de diverse mucegaiuri din sol. O distincție între antibiotice și chimioterapice se face încă frecvent, în funcție de sursă, dar nu mai este fezabilă sau justificabilă în lumea modernă. De fapt, multe antibiotice sunt fabricate prin sinteză chimică sau semisinteză după ce a fost descoperită structura chimică a extractului biologic. În zilele noastre, considerentele financiare joacă un rol mai important în a determina dacă un antibiotic este produs chimic sau biologic. Acești factori

contribuie la utilizarea pe scară largă a termenului „antibiotice” pentru a se referi la toți compușii cu proprietăți antibacteriene. (Angelescu M., 2018)

Capacitatea germenilor patogeni de a rezista și de a prolifera în prezența antibioticelor este cunoscută sub numele de rezistență microbiană. Cu alte cuvinte, după ce au primit doze regulate, netoxice de antibiotice, bacteriile rezistente rămân neafectate de acestea și reușesc să se sustragă acțiunii antibacteriene anticipate în mai multe moduri.

Pe scurt, rezistența la antibiotice este pierderea susceptibilității bacteriene la efectele de distrugere a bacteriilor (bactericide) sau de inhibare a creșterii bacteriene (bacteriostatice) ale acestora. Atunci când într-o infecție predomină o tulpină bacteriană rezistentă, infecția poate fi fatală. (Morier D., 2022)

Regula generală pentru utilizarea antibioticelor este să se asigure că pacientul primește unul la care bacteria țintă este sensibilă, într-o doză suficient de mare pentru a fi eficientă, dar suficient de mică pentru a nu avea efecte secundare și pentru o perioadă suficient de lungă pentru a se asigura că infecția este complet eradicată.



Fig 1- Cronologia descoperirii antibioticelor (Anul în care primul membru al clasei a fost introdus în practica clinică)

Diferite antibiotice au domenii diferite de acțiune. Tetraciclinele sunt un exemplu de antibiotic care are activitate împotriva mai multor microorganisme. Sunt deosebit de utile în tratarea infecțiilor și a bolilor mixte atunci când nu există suficient timp pentru a efectua teste de sensibilitate. Unele antibiotice trebuie administrate intravenos sau intramuscular, în timp ce altele, cum ar fi chinolonele și penicilinele semisintetice, pot fi administrate doar pe cale orală. (*Institutul Național de Sănătate Publică, 2019*)

Utilizarea antibioticelor se instituie acolo unde bolile sunt determinate de germeni sensibili la acestea, în boli grave care pun în pericol viața pacientului sau care pot lăsa sechele grave. Utilizarea lor se interzice în afecțiuni cu germeni rezistenți sau când pacientul prezintă o anume sensibilitate la acestea, de aceea este importantă informarea asupra antibioterapiei anterioare (prevenirea complicațiilor date de sensibilizare). Doza administrată trebuie să efectueze o concentrație bacteriostatică și bactericidă iar pacientul trebuie să aibă concentrația sanguină necesară pentru a împiedica acțiunea patogenă a germenului - doza eficace pentru 24 de ore, repartizată la intervale de timp egale, pentru a nu se ajunge la eliminarea, inactivarea sau cuplarea totală a antibioticului. (*Rogozea L, 2017*)

Durata medie de viață a omului a crescut cu 23 de ani în puțin peste 100 de ani, datorită antibioticelor, care au modificat, de asemenea, dramatic medicina modernă. Descoperirea penicilinei în 1928 a marcat începutul perioadei de aur a cercetării antibioticelor naturale, care a atins apogeul la mijlocul anilor 1950. Descoperirea și dezvoltarea antibioticelor a scăzut treptat, iar rezistența la medicamente a apărut de atunci într-o serie de boli umane, ducând la criza actuală a rezistenței antimicrobiene. (*Hutchings M., et al., 2019*)

CDC estimează că 2 milioane de infecții pe an sunt cauzate de rezistența la antibiotice. Potrivit OMS, infecțiile rezistente la antibiotice ar putea duce la mai multe decese, spitalizare mai lungă și îngrijiri medicale mai costisitoare.

Infecțiile nosocomiale sunt boli care se dezvoltă în spitale sau în alte instituții medicale. Sunt cunoscute și ca infecții asociate asistenței medicale. Infecție care a fost contractată în timpul îngrijirii dar de care pacientul nu avea cunoștință la momentul internării. O infecție asociată spitalului apare atunci când un pacient

este internat pentru o ședere lungă sau scurtă pentru o anumită afecțiune medicală, dar nu prezintă niciun simptom de infecție la momentul internării. Infecțiile nosocomiale pot fi întotdeauna microbiene, prionice, parazitare, extrem de contagioase, dar pot fi găsite și în organismul uman, pe suprafețe sau în aer. (*Yu T., et al., 2022*)

Infecțiile nosocomiale sunt adesea provocate de organisme multirezistente obținute prin operații invazive, utilizarea excesivă sau abuzivă a antibioticelor și nerespectarea protocoalelor de control și prevenire a infecțiilor. De fapt, sfaturile oferite de organizațiile naționale de sănătate publică, cum ar fi CDC pot ajuta la prevenirea multor boli nosocomiale. (*Denstaedt S.J., et al., 2018*)

Obiectiv și scop.

Scopul general al cercetării antibioterapiei și rezistenței microbiene este de a reduce impactul negativ al infecțiilor bacteriene asupra sănătății umane, prin dezvoltarea și utilizarea unor noi antibiotice și terapii alternative care să combată infecțiile cu bacterii rezistente la antibiotice și prin promovarea utilizării durabile a chimioterapicelor existente. Evaluarea rolului educației pacienților, al îmbunătățirii comunicării între profesioniștii din domeniul sănătății și pacienți în prevenirea și gestionarea infecțiilor nosocomiale, a rezistenței la antibiotice.

În general studiul va încerca să ofere o perspectivă completă și echilibrată asupra problematicii utilizării antibioticelor și rezistenței la acestea, cu accent pe impactul asupra sănătății individului.

Material și metodă.

Domeniul de interes al acestui studiu îl constituie numărul de izolate bacteriene înregistrare între anii 2011-2021. O analiză ce se axează pe clasele de antibiotice utilizate cel mai frecvent, rezistența microbială prezentată de acestea și rolul izolatelor bacteriene în contextul unei infecții nosocomiale rezistentă la tratament, cu posibil risc de dezvoltare a complicațiilor.

Metoda de colectare a datelor a constat în analizarea unui număr total de 13 articole publicate în cadrul rețelei EARS-Net metodologie utilizată de CNSCBT.

Rezultate.

Pe baza analizării studiilor privind consumul total de antibiotice la nivelul unor țări ale Uniunii Europene, literatura relevă date în intervalul 2016-2021 unde reiese că consumul zilnic mediu de antibacteriene cu uz sistemic (grupul ATC J01) în comunitate și sectorul spitalicesc combinat în UE/SEE în anul 2021 a fost de 16,4 DDD la 1000 de locuitori pe zi, înregistrând o valoare constantă cu cea din 2020.

ANUL	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
TARĂ	exprimate în DDD la 1000 locuitori/zi						Rata Compusă Anuală de Creștere
ROMANIA	24.4	24.5	25.1	25.8	25.2	25.7	-0.1%
ITALIA	24.0	20.9	21.4	21.7	18.4	17.5	-3.7%
FRANTA	25.6	24.7	25.3	25.1	20.3	21.5	-2.0%
SPANIA	27.5	26.8	26.3	24.9	22.92-27.66	14.83-18.68	N/A
MAREA BRITANIE	19.7	19.4	18.8	18.2	13.43-18.17	-no data	N/A
GRECIA	33.1	34.2	34.1	34.1	28.1	23.5	-2.0%
POLONIA	22.0	23.4	24.4	23.6	18.5	20.2	-0.7%
GERMANIA	-	-	-	-	8.88-13.42	7.10-10.90	N/A
AUSTRIA	-	-	-	11.6	8.68-13.42	7.10-10.56	N/A
NORVEGIA	16.2	15.7	15.3	14.9	13.9	14.0	-2.7%
SUECIA	13.2	12.8	12.4	11.8	10.4	10.1	-4.5%
BULGARIA	19.2	20.5	21.1	20.7	22.7	24.4	3.8%
MALTA	20.9	22.6	20.2	20.7	16.6	15.8	-3.0%

Tabel 1: Consumul total de antibiotice de uz sistemic la nivelul țărilor Uniunii Europene

Conform tabelului 1 consumul total la nivel național a variat între 10,1 în Suedia și 25,7 în România. În perioada 2016-2021, s-a observat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic în UE/SEE. 13 țări au arătat tendințe de scădere, în timp ce Bulgaria a fost singura țară care a arătat o tendință de creștere. Totodată în ceea ce privește consumul de antibiotice în România, raportul indică faptul că acesta se află în continuare la un nivel ridicat, fiind printre cele mai mari din Europa. În plus, România se situează în continuare printre țările cu cele mai ridicate rate de rezistență la antibiotice.

Consumul de antibiotice în România a înregistrat o rată compusă anuală de creștere negativă (-0.1%), indicând o tendință de scădere a consumului în perioada menționată, dar menținând o valoare ridicată de consum.

ANUL	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Tetracicline	1,39	1,19	1,13	1,10	0,93	0,85	0,95	0,89	1,05	1,0
Peniciline	17,23	17,89	16,57	18,76	15,99	15,76	11,36	11,65	10,67	10,6
Beta-lactamino	5,94	4,80	5,33	5,29	4,94	4,97	5,18	3,40	4,50	3,9
Sulfamide și trimetoprim	0,92	0,94	0,88	0,89	0,81	0,88	0,83	0,86	0,74	0,7
Macrolide și lincosamide	2,74	2,75	2,91	3,18	2,81	2,94	2,92	3,16	4,71	4,7
Chinolone	3,17	3,50	3,74	3,53	3,42	3,26	3,30	3,33	3,13	3,2
Antibiotice neabsorbabile	0,27	0,40	0,41	0,41	0,38	0,37	0,38	0,39	0,16	0,1
Antibiotice neabsorbabile		0,83	0,92	0,97	1,04	1,19	1,27	1,45	1,20	-
Alte antibacteriene	0,14	0,16	0,18	0,20	0,26	0,26	0,27	0,33	0,25	0,1

Tabelul 2 Consumul de antibiotice utilizate în spitale în perioada 2012-2021.

Tetracicline: Consumul de tetracicline a înregistrat o tendință generală de scădere în primii cinci ani, urmată de o ușoară creștere în 2018 și 2019, și apoi o stabilizare în anii 2020-2021.

Peniciline: Consumul de peniciline a avut fluctuații minore în perioada 2012-2018, urmat de o scădere semnificativă în anii 2018-2019 și o stabilizare în anii 2020-2021.

Beta-lactamine: Consumul de beta-lactamine a crescut constant în primii patru ani, a înregistrat o ușoară scădere în anii 2017-2018, și o tendință de scădere mai pronunțată în anii 2019-2021.

Sulfamide și trimetoprim: Consumul de sulfamide și trimetoprim a înregistrat fluctuații minore în perioada 2012-2018, urmate de o ușoară scădere în anii 2019-2021.

Macrolide și lincosamide: Consumul de macrolide și lincosamide a avut o creștere constantă până în anul 2016, după care a rămas relativ constant în următorii ani, cu o creștere semnificativă în anii 2020-2021.

Chinolone: Consumul de chinolone a avut fluctuații minore în perioada 2012-2017, urmate de o ușoară scădere în anii 2018-2020 și o ușoară creștere în 2021.

Antibiotice rar folosite: Consumul de antibiotice rar folosite a înregistrat fluctuații minore în perioada 2012-2021, cu o tendință de scădere ușoară în ultimii ani.

Antibiotice neabsorbabile: Consumul de antibiotice neabsorbabile a crescut constant până în anul 2017, după care a înregistrat o ușoară scădere în anii următori, iar pentru anul 2021 nu există date disponibile.

Alte antibacteriene: Consumul de alte antibacteriene a avut fluctuații minore în perioada 2012-2018, urmate de o ușoară scădere în anii 2019-2021.

În ansamblu, se observă că în timp ce consumul de macrolide și lincosamide a crescut semnificativ în ultimii câțiva ani, consumul de peniciline, beta-lactame, sulfonamide și trimetoprim a arătat o tendință de scădere.

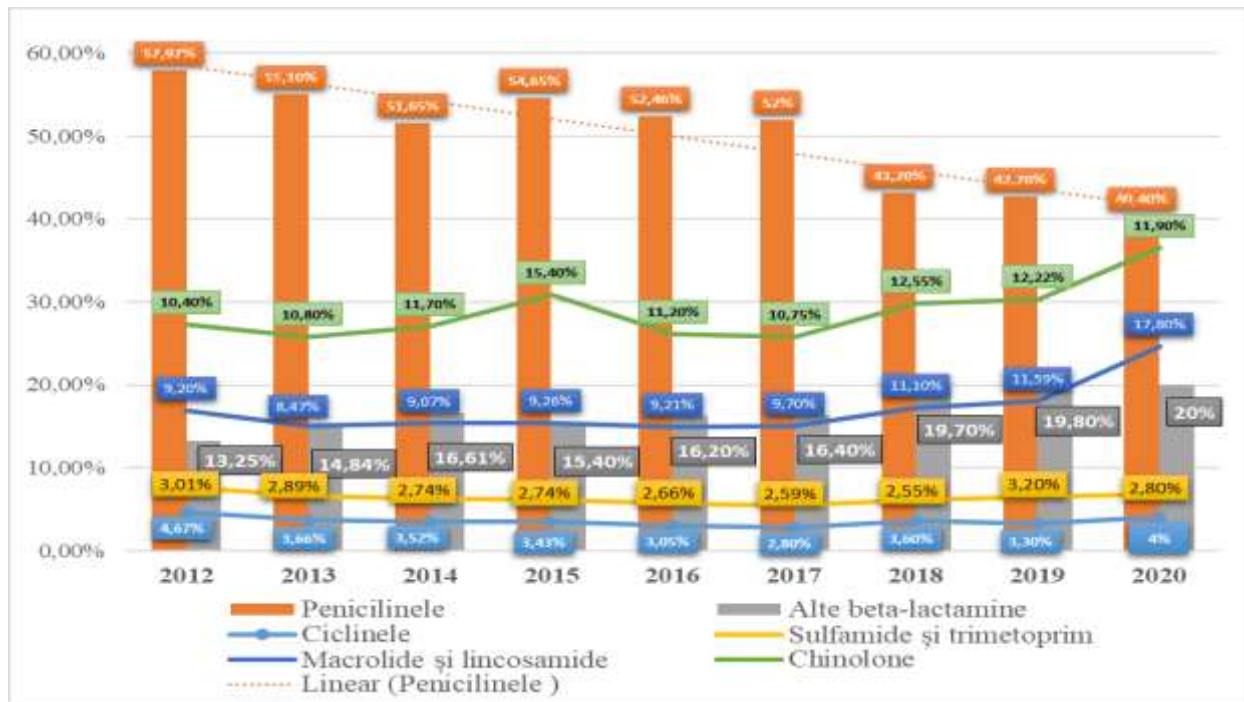


Fig. 2- Evoluția antibioticelor în totalul vânzărilor în farmacii cu circuit deschis în România (2012- 2020)

În figura 2 se poate observa că au existat variații în creșterea vânzărilor de ciclină în farmaciile românești cu circuit deschis din 2012 până în 2020. Se constată că în prima jumătate a perioadei se prezintă o tendință generală de scădere a vânzărilor de ciclină, care este urmată de o creștere minoră în anii următori. Ciclilinele au reprezentat aproximativ 4,67% din totalul vânzărilor de antibiotice în farmaciile românești cu circuit deschis în 2012. Proporția lor a scăzut la 3,43% în 2015 și a crescut ușor până la 4% în 2020.

Cu o medie anuală de aproape 50%, penicilinele au reprezentat cea mai mare parte din toate vânzările de antibiotice în farmaciile cu circuit deschis din România între 2012 și 2020. În acest timp, vânzările de penicilină au fluctuat doar ușor, scăzând brusc în 2018 și urcând la o valoare de 40,4% în 2020. Din 2012 până în 2020, s-a observat o creștere consistentă a procentului altor beta-lactamine în timpul vânzărilor totale de antibiotice în farmaciile cu circuit deschis din România. Printre alte beta-lactamine, cefalosporinele și carbapenemele au reprezentat mai mult de 13% din vânzările totale de antibiotice în 2012; până în 2020, totuși, ponderea acestora va crește la aproximativ 20%.

Vânzările de chinolone în farmacii au înregistrat o creștere constantă între 2012 și 2020. Ele reprezentau aproximativ 10% din

vânzările totale de antibiotice în 2012, iar până în 2015, procentul acestora a crescut la 15%.



Fig. 3 - Utilizarea preferențială a antibioticelor cu prescriere pe cele trei categorii 2018-2020

În perioada 2011-2020, ponderea antibioticelor de primă linie a scăzut continuu.

Sistemul AWaRe (Access, Watch, Reserve) a fost introdus pentru a monitoriza și gestiona utilizarea antibioticelor. Lista a fost extinsă pentru majoritatea antibioticelor utilizate în 2019 și 2021.

Categoriile AWaRe sunt definite astfel: "Access" (de preferat), "Watch" (supravegheată) și "Reserve" (rezervă). Utilizarea antibioticelor din categoria "Access" este asociată cu riscuri minime de dezvoltare a rezistenței bacteriene.

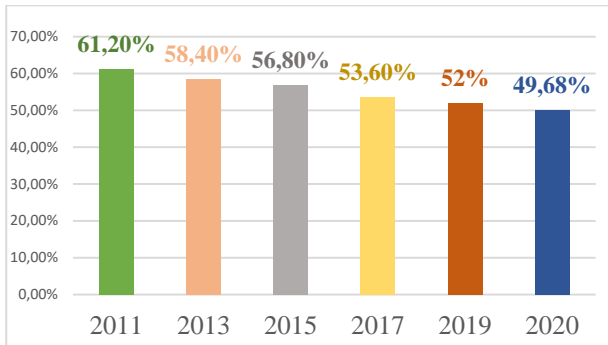


Fig. 4 -Utilizarea preferențială a antibioticelor cu prescriere din categoria Access(de primă linie) 2011-2020

Pentru anul 2023, OMS și-a propus ca antibioticele din categoria "Access" să înregistreze o valoare de cel puțin 60% din consumul total de antibiotice, întrucât aceasta ar contribui la minimizarea problemelor de rezistență bacteriană, o valoare care în anul 2011 era posibilă conform datelor prezentate în figura 4. În anul 2020, în România, cele trei categorii (Access, Watch și Reserve) au contribuit în diverse proporții la consumul total de antibiotice.

Specie bacteriană	Grupul antimicrobian/ Agent	N	2016	N	2017	N	2018
Enterococcus faecalis	Aminoglicozide HR	106	50%	89	44,9%	169	38,8%
	Ampicilina	112	96,4%	131	94,5%	178	1,8%
	Gentamicina	87	56,3%	89	44,9%	168	37,5%
Enterococcus faecium	Aminoglicozide HR	86	76,5%	65	74,5%	80	75%
	Ampicilina	86	95,4%	65	87,7%	80	94,3%
	Vancomicina	77	39%	64	34,4%	77	40,3%
Streptococcus pneumoniae	Peniciline	66	30,3%	56	41,1%	90	40%
	Macrolide	65	38,5%	76	27,6%	95	32,3%
	Dual	64	23,4%	56	30,4%	90	26,7%
Staphylococcus aureus	Meticilină	477	50,5%	507	44,4%	600	43%

Tabelul 3 este reprezentat de rezistența bacteriană a bacililor gram pozitivi la diferite grupuri de antimicrobiene în România în perioada 2016-2018

Datele au fost interpretate calculându-se valorile absolute în funcție de numărul izolatelor bacteriene raportat la procentul declarat și în funcție de variația procentuală. Valoarea absolută = (Procent × Număr izolat)/100 analizând proporția din întreg.

Variația procentuală = (Valoarea nouă - Valoarea veche / Valoarea veche) × 100.

Tabelul 3 reprezintă date privind rezistența microbiană la diferite grupuri de antimicrobiene pentru patru specii bacteriene, cele mai incriminate în infecțiile nosocomiale fiind: Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Streptococcus pneumoniae și Staphylococcus

aureus. Datele sunt împărțite în trei ani consecutivi: 2016, 2017 și 2018.

Rezistența la aminoglicozide (de la 50% în 2016 la 38,8% în 2018) și gentamicină (de la 96,4% în 2016 la 94,5% în 2017) este în scădere pentru specia de bacterie Enterococcus faecalis.

Rezistența la aminoglicozide (de la 76,5% în 2016 la 75% în 2018) și la ampicilină (de la 95,4% în 2016 la 94,3% în 2018) a prezentat o tendință de scădere în Enterococcus faecium. Rezistența la vancomicină a rămas în mare parte stabilă.

Streptococcus pneumoniae are o tendință de scădere a rezistenței la macrolide (de la 38,5% în 2016 la 32,3% în 2018) și de creștere a rezistenței la penicilină (30,3% în 2016 la 40% în 2018). A existat o mică scădere a rezistenței la terapia combinată. În cele din urmă, rezistența la meticilină pentru Staphylococcus aureus a scăzut de la 50,5% în 2016 la 43% în 2018.

Specie bacteriană	Grupul antimicrobian/ Agent	N	2019	N	2020	N	2021
Enterococcus faecalis	Aminoglicozide HR	186	38,2%	156	42,9%	156	n.d
	Ampicilina	145	1,4%	167	1,5%	n.d	n.d
	Gentamicina	155	40,6%	148	43,2%	212	37,3%
Enterococcus faecium	Aminoglicozide HR	160	69,5%	122	70,8%	n.d	n.d
	Ampicilina	160	84,1%	122	97,4%	n.d	n.d
	Vancomicina	140	35,7%	112	39,3%	191	44,5%
Streptococcus pneumoniae	Peniciline	86	19,8%	39	38,5%	28	35,7%
	Macrolide	92	17,4%	37	27%	25	36%
	Dual	74	9,5%	34	23,5%	25	28%
Staphylococcus aureus	Meticilină	741	45,7%	406	47,3%	461	41%

Tabelul 4 este reprezentat de rezistența bacteriană a bacililor gram pozitivi la diferite grupuri de antimicrobiene în România în perioada 2019-2021

Tabelul 4 reprezintă date referitoare la rezistența microbiană pentru patru specii bacteriene: Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Streptococcus pneumoniae și Staphylococcus aureus. Datele sunt grupate pe trei ani succesivi: 2019, 2020 și 2021.

Tendința rezistenței la aminoglicozide (de la 38,2% în 2019 la 42,9% în 2021) și gentamicină (de la 40,6% în 2019 la 37,3% în 2021) în ceea ce privește specia bacteriană Enterococcus faecalis. În toți cei trei ani s-au înregistrat fluctuații relativ mici a rezistenței bacteriene.

Rezistența la aminoglicozide (de la 69,5% în 2019 la 70,8% în 2020) și ampicilină (de la 84,1% în 2019 la 97,4% în 2020) a crescut la Enterococcus faecium. Rezistența la vancomicină fiind în creștere.

Rezistența la penicilină și macrolide la *Streptococcus pneumoniae* a crescut de la 19,8% în 2019 la 35,7% în 2021 și de la 17,4% în 2019 la 36% în 2021 calculându-se valorile absolute raportate la numărul de izolate analizate, de exemplu:

- pentru procentul de rezistență de 17,4% și un număr de 92 de izolate: $17,4\% \text{ din } 92 = 0,174 * 92 \approx 15,94$
- pentru procentul de rezistență de 36% și un număr de 25 de izolate: $36\% \text{ din } 25 = 0,36 * 25 = 9$.

Terapia duală a întâlnit o rezistență relativ mică. Nu în ultimul rând, rezistența la metilicină pentru *Staphylococcus aureus* a scăzut de la 45,7% în 2019 la 41% în 2021. În ceea ce privește tendința, faptul că procentul de rezistență este mai mare pentru un număr mai mare de izolate sugerează o posibilă tendință de creștere a rezistenței.

Specie bacteriană	Grupul antimicrobian/ Agent	N	2016	N	2017	N	2018
Escherichia coli	Aminopeniciline	415	73,3%	498	68,7%	542	62,2%
	Cefalosporine de generația a 3-a	450	23,6%	518	20,1%	654	20,2%
	Fluorochinolone	448	30,8%	518	28,4%	646	29,4%
	Aminoglicozide	443	13,8%	518	15,9%	650	14,2%
	Carbapeneme	421	1%	511	0,4%	510	0,4%
	Multirezistență	437	11,7%	514	8,8%	643	7,5%
	Carbapeneme	329	37,1%	354	22,5%	441	29,5%
Klebsiella pneumoniae	Cefalosporine de generația a 3-a	341	65,9%	359	63,4%	353	60,9%
	Aminoglicozide	336	60,1%	338	58,6%	437	53,8%
	Fluorochinolone	341	61,9%	337	66,5%	441	57,8%
	Ceftazidimă	88	52,3%	127	56,7%	152	46,7%
Pseudomonas aeruginosa	Piperacilină-tazobactam	95	56,8%	131	58,8%	138	47,1%
	Fluorochinolone	107	55,1%	132	62,9%	156	52,3%
	Carbapeneme	102	58,8%	84	64,1%	156	55,1%
	Carbapeneme	163	85,3%	182	87,9%	218	85,3%
	Ciprofloxacină	260	90%	183	89,1%	218	88,1%

Tabelul 5 este reprezentat de rezistența bacteriană a bacililor gram negativi la diferite grupuri de antimicrobiene în România în perioada 2016-2018

Tabelul 5 reprezintă evoluția rezistenței microorganismelor *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter baumannii* la diferite grupe de antimicrobiene în anii 2016, 2017 și 2018.

În cadrul nivelului de rezistență prezentată de *Escherichia coli* s-a constatat că rezistența la aminopeniciline a scăzut ușor pe parcursul perioadei de studiu. Dar rezistența la fluorochinolone și a treia generație la cefalosporine a scăzut de asemenea progresiv. Rezistența la aminoglicozide a rămas în mare parte stabilă. Rezistența la carbapeneme a scăzut, cu toate acestea, în 2017 și 2018, cantitatea de rezistență la mai multe medicamente a crescut.

Se observă că rezistența la carbapeneme cu o scădere ușoară și cefalosporinele de

generația a 3-au înregistrat o scădere constantă pentru *Klebsiella pneumoniae*. Totodată rezistența la aminoglicozide și fluorochinolone a rămas relativ constantă în timpul perioadei analizate.

În cadrul nivelului de rezistență la ceftazidimă și piperacilină-tazobactam a *Pseudomonas aeruginosa* s-a înregistrat o tendință constantă de creștere, deasemenea valori crescute întâlnindu-se și la fluorochinolone și carbapeneme. Rezistența la carbapeneme și ciprofloxacină/levofloxacină a *Acinetobacter baumannii* a rămas relativ constantă în perioada analizată.

Specie bacteriană	Grupul antimicrobian/ Agent	N	2019	N	2020	N	2021
Escherichia coli	Aminopeniciline	716	64,9%	366	62,8%	352	64,2%
	Cefalosporine de generația a 3-a	357	20,2%	454	17,2%	495	18,8%
	Fluorochinolone	357	30,2%	450	26%	498	24,7%
	Aminoglicozide	355	12,1%	454	10,1%	406	10,6%
	Carbapeneme	666	0,6%	454	0,7%	498	0,4%
	Multirezistență	353	6,6%	448	5,1%	401	5%
Klebsiella pneumoniae	Carbapeneme	529	31,8%	478	47,5%	538	54,5%
	Cefalosporine de generația a 3-a	345	65,2%	477	67,9%	534	70,8%
	Aminoglicozide	522	51,6%	463	49%	440	51,6%
Pseudomonas aeruginosa	Fluorochinolone	529	64,5%	475	67,8%	536	67,2%
	Ceftazidimă	216	48,5%	148	41,9%	202	46%
	Piperacilină-tazobactam	209	49,8%	126	42,9%	195	47,2%
	Fluorochinolone	216	52,1%	140	46,8%	204	45,1%
Acinetobacter baumannii	Carbapeneme	215	53,5%	148	46,6%	207	45,9%
	Carbapeneme	277	88,4%	256	93,6%	386	93,5%
	Ciprofloxacină	276	81,7%	256	94,3%	385	94,5%

Tabelul 6 este reprezentat de rezistența bacteriană a bacililor gram negativi la diferite grupuri de antimicrobiene în România în perioada 2019-2021

Tabelul 6 reprezintă evoluția rezistenței microorganismelor *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter baumannii* la diferite grupe de antimicrobiene în anii 2019, 2020 și 2021, acestea fiind cele mai incriminate în infecțiile nosocomiale.

În cadrul nivelului de rezistență prezentată de *Escherichia coli* s-a constatat că rezistența la aminopeniciline a scăzut în anii 2019 și 2020, și a crescut înapoi în 2021. Dar rezistența la cefalosporinele de generația a 3-a a rămas relativ constantă, în timp ce rezistența la fluorochinolone și aminoglicozide a înregistrat o ușoară tendință de scădere, rezistența la carbapeneme a rămas relativ constantă, iar nivelul de multirezistență a scăzut în anii 2019 și 2020. Se observă că rezistența la carbapeneme și cefalosporinele de generația a 3-a a *Klebsiella pneumoniae* a înregistrat o tendință constantă de creștere în toți cei trei ani. Rezistența la aminoglicozide a rămas relativ constantă în timp ce

rezistența la fluorochinolone a înregistrat o ușoară creștere. Nivelul de rezistență a pseudomonas aeruginosa la ceftazidimă, piperacilină-tazobactam și fluorochinolone a rămas relativ constantă în toți cei trei ani. Rezistența la

carbapeneme a înregistrat o ușoară scădere în 2021. Rezistența la carbapeneme și ciprofloxacină/ levofloxacină a Acinetobacter baumannii a rămas relativ constantă în cei trei ani.

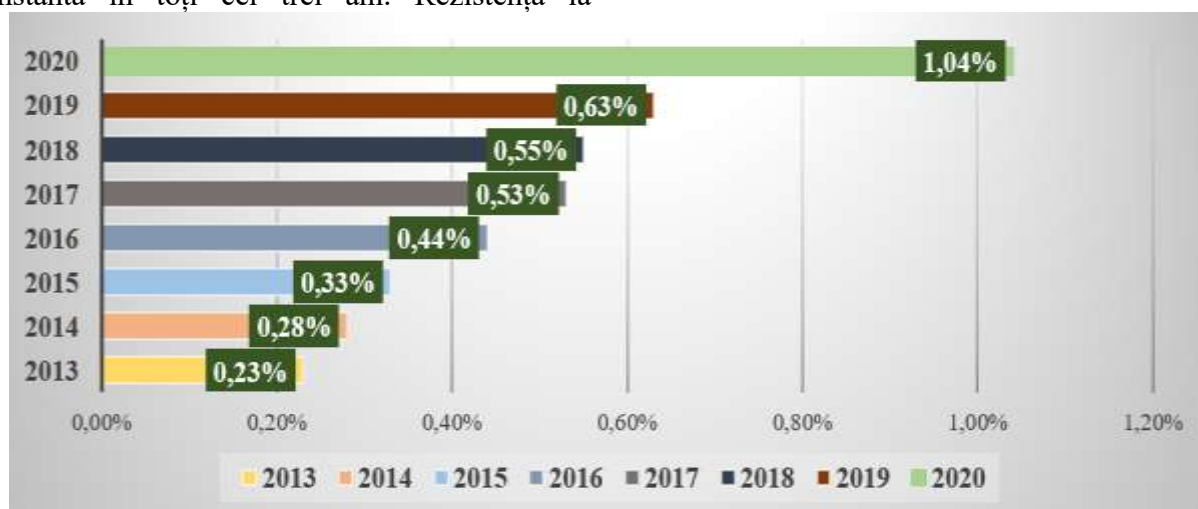


Figura 5- Incidența infecțiilor nosocomiale în România în perioada 2013-2020

În România în perioada 2013-2020 a crescut incidența infecțiilor nosocomiale (fig. 5). În anul 2013, incidența a fost de 0,23%, iar aceasta a crescut treptat în următorii ani, ajungând la 1,04% în anul 2020. Aceste cifre reflectă o tendință de creștere a infecțiilor nosocomiale în sistemul medical. Ca urmare ratele infecțiilor nosocomiale în creștere pot mări rezistența microbiană și utilizarea antibioticelor în spitale, punând în pericol eficacitatea terapiei cu antibiotice și făcând ca ratele infecțiilor nosocomiale să fie dificil de gestionat.

Concluzii.

Consumul excesiv și necorespunzător de antibiotice reprezintă o problemă majoră de sănătate publică în România, iar creșterea acestuia în perioada 2011-2021 subliniază o tendință îngrijorătoare. Tipurile de antibiotice utilizate sunt legate direct de apariția infecțiilor nosocomiale și a rezistenței bacteriene, iar utilizarea excesivă a acestor medicamente a condus la aceste consecințe. Lipsa de informare a populației privind riscurile asociate administrării incorecte a antibioticelor contribuie la răspândirea infecțiilor nosocomiale. Datele evidențiază schimbări semnificative în vânzările de antibiotice în farmacii, fapt ce influențează direct rezistența bacteriană și răspândirea infecțiilor nosocomiale. Subraportarea cazurilor de infecții asociate asistenței medicale afectează

eficacitatea măsurilor de control și prevenție. Astfel, este esențială educația populației și instruirea personalului medical pentru a reduce consumul nejustificat de antibiotice și pentru a preveni răspândirea bacteriilor rezistente, contribuind astfel la controlul transmiterii microbiene în contextul unei creșteri alarmante a rezistenței bacteriene.

Abrevieri:

- CDC - Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor
- CNSCBT - Centrul Național de Studiu a Cauzelor de Deces legate de Boli Transmisibile
- EARS-NET - European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (Rețeaua Europeană de Supraveghere a Rezistenței la Antimicrobiene)
- EU/SEE - Uniunea Europeană / Spațiul Economic European
- ATC J01 - Sistemul de Clasificare Anatomico-Terapeutică a Medicamentelor, categoria J01 (antibiotice)
- DDD - Defined Daily Dose (Doză Zilnică Definită)
- IAAM - Infecții Asociate Asistenței Medicale.

Bibliografie

- [1] Theresa T., About antibiotic resistance: Preserving antibiotics now and in the future: Spotlight report 2019 - Canada.ca. 2019, available at: <https://www.canada.ca/en/public-health/corporate/publications/chief-public-health-officer-reports-state-public-health->

- canada/preserving-antibiotics/about-antibiotic-resistance.html
- [2] Mourier D, Antibiotic resistance |Definition, Mechanisms, Examples, & Facts |Britannica. 2022, available at: <https://www.britannica.com/science/antibiotic-resistance>
- [3] Golăescu M. Ce trebuie să știm astăzi despre antibiotice. Ed. Medicală, 2016
- [4] Dumitrașcu V, Șipoș S, Barac B et al., Farmacologie pentru Asistență Medicală Generală (I), 2019, Ed. All.
- [5] European Centre for Disease Prevention and Control, Protocol for point prevalence surveys of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European long-term care facilities version v.2014. ECDC.
- [6] Gabriel A, Popescu A, Șerban R, et al., ESAC-Net Interactive Database. 2020. available at: Antimicrobial consumption database (ESAC-Net) (europa.eu).
- [7] Ghosh D, Veerarahavan B, Elangovan R, et al., Antibiotic Resistance and Epigenetics: More to It than Meets the Eye. Antimicrob Agents Chemother 64, 2020, disponibil la: <https://doi.org/10.1128/AAC.02225-19>
- [8] Institutul Național de Sănătate Publică. Centrul National de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile (CNSCBT) – Institutul Național de Sănătate Publică, 2019, disponibil la: Institutul Național de Sănătate Publică (gov.ro)
- [9] Angelescu M, Ghid practic de Antibioticoterapie. Ed. Medicală, 2018
- [10] Nazeer Z, Bano A, Naz R, et al. Assessment of Knowledge among Nurses Regarding Spread of Nosocomial Infection. Pakistan Journal of Medical and Health Sciences 2022, 16, 246–249
- [11] Popescu GA, Șerban R, Niculcea A, Consumul de antibiotice, Rezistența microbiană și Infecții Nosocomiale în România – 2015, disponibil la: cnscbt.ro
- [12] Popescu GA, Șerban R, Niculcea A. Consumul de antibiotice, rezistența microbiană și infecțiile asociate asistenței medicale în România 2016, disponibil la: cnscbt.ro
- [13] Popescu GA, Șerban R, Niculcea A. Consumul de antibiotice, rezistența microbiană și infecțiile asociate asistenței medicale în România 2017, disponibil la: cnscbt.ro
- [14] Popescu GA, Șerban R, Niculcea A, et al. Consumul de antibiotice, Rezistența microbiană și Infecții Nosocomiale în România – 2018, disponibil la: cnscbt.ro
- [15] Popescu G.A, Șerban R, Niculcea A et al, Consumul de antibiotice, Rezistența microbiană și Infecții Nosocomiale în România, 2019, disponibil la: cnscbt.ro
- [16] Popescu G.A, Șerban R, Niculcea A et al. Consumul de antibiotice, Rezistența microbiană și Infecții Nosocomiale în România – 2020, disponibil la: cnscbt.ro
- [17] Popescu G.A, Șerban R, Niculcea A et al Raportul-anual-privind-consumul-de-antibiotice-si-infecțiile-asociate-asistenței-medicale-din-cadrul-Spitalului-Universitar-de-Urgenta-dr.-Carol-Davila-an, 2021, disponibil la: umfed
- [18] Rogoza L, Oglindă T, Tehnici și Manopere pentru Asistenții Medicali, Brașov, 2017, Ed. Creator, ISBN 978-606-8814-43-8.
- [19] Teepe J, Broekhuizen BDL, Goossens H, et al Clinical relevance of bacterial resistance in lower respiratory tract infection in primary care: secondary analysis of a multicentre European trial. Br J Gen Pract, 2018, 68, e627–e632, disponibil la: <https://doi.org/10.3399/BJGP18X698333>
- [20] Waaseth M, Adan A, Røen IL, et al. Knowledge of antibiotics and antibiotic resistance among Norwegian pharmacy customers - A cross-sectional study. BMC Public Health, 2019 19, disponibil la: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6409-x>
- [21] Wohlleben W, Mast Y, Stegmann E et al. Antibiotic drug discovery. Microbial Biotechnology, 2016, 9(5), 541–548, disponibil la: <https://doi.org/10.1111/1751-7915.12388>
- [22] Yu T, Zhang X, Wang Q, et al. Communication openness and nosocomial infection reporting: the mediating role of team cohesion. BMC Health Services Research, 2022, 22(1), disponibil la: <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08646-3>
- [23] Hutchings M, Truman A, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. Curr Opin Microbiol 2019, 51, 72–80, disponibil la: <https://doi.org/10.1016/J.MIB.2019.10.008>
- [24] Denstaedt SJ, Singer BH, Standiford TJ, Sepsis and Nosocomial Infection: Patient Characteristics, Mechanisms, and Modulation. Frontiers in Immunology, 2018, 9(OCT), 2446, disponibil la: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.02446>
- Contribuția autorilor:** conceptualizare B D-B, ED; designul cercetării: BD-B, ED; validarea metodologiei: BD-B, ED; culegerea datelor: BD-B, analiza datelor și / sau interpretarea datelor: BD-B; scriere-pregătirea textului inițial BD-B, revizuire și editare: ED
- Surse de finanțare:** niciuna
- Conflicte de interese:** autorii nu au conflicte de interese relevante pentru acest articol.