

## FENOMENUL DE REZISTENȚĂ LA ANTIBIOTICE – PROBLEMĂ GRAVĂ DE SĂNĂTATE PUBLICĂ

Olga BURDUNIUC,  
Centrul Național de Sănătate Publică

### Summary

#### **The phenomenon of antibiotic resistance – a serious public health problem**

*Antibiotic resistance is a global problem alarming to public health. Since the discovery of antibiotics, because of their abuse and misuse of bacterial resistance the phenomenon of bacterial resistance, was recorded. Currently observed evolution of antibiotic resistance, and bacteria through mutation and selective pressure are becoming increasingly resistant. Humanity is likely to lose the most important conquest-the antibiotics. Combating antimicrobial resistance is a priority public health.*

**Key words:** antibiotics, resistance, mechanisms, Extended Spectrul Beta Lactamases.

### Резюме

#### **Феномен резистентности к антибиотикам – серьезная проблема общественного здравоохранения**

*Устойчивость к антибиотикам является тревожной, глобальной проблемой для общественного здравоохранения. С момента открытия антибиотиков, из-за их злоупотребления и неправильного использования было зафиксировано явление резистентности бактерий к антибиотикам. В настоящее время наблюдается эволюция устойчивости и бактерии, в результате мутации и селективного давления, становятся все более устойчивыми. Человечество может потерять одно из важнейших завоеваний – антибиотики. Борьба с устойчивостью к противомикробным препаратам является приоритетом общественного здравоохранения.*

**Ключевые слова:** антибиотики, резистентность, механизмы, бета-лактамазы расширенного спектра.

Rezistența microbiană la antibiotice este o problemă gravă de sănătate publică la nivel mondial, fiind cauzată, în mare măsură, de utilizarea inadecvată a antibioticelor. În Europa antibioretistența este în continuă creștere [3, 8, 12, 23].

În timp ce în țările în curs de dezvoltare oamenii mor încă din cauza lipsei de acces la tratamentul cu antibiotice corespunzătoare, rezistența la antibiotice, condiționată de utilizarea incorectă a acestora, devine o problemă îngrijorătoare pe toate continentele [20].

Agenția Europeană pentru Medicamente relatează că anual peste 380000 de europeni suferă de infecții cauzate de bacterii rezistente la medicamente, iar aproximativ 25000 de oameni din UE mor din această cauză [25].

Proiectul european de supraveghere a consumului de antimicrobiene (ESAC) – 2008 constată că rezistența unor bacterii gramnegative a devenit alarmantă. *Escherichia coli* și *Klebsiella pneumoniae* dezvoltă mecanisme puțin înțelese de adaptare la antibiotice, în timp ce antibiotice de clasă nouă nu sunt încă disponibile.

Conform numeroaselor studii, rezistența la antibiotice poate fi de diferite grade și corelează cu modul de prescripție al acestor preparate [2, 10, 37].

Actualmente, bolile infecțioase reprezintă o problemă majoră pentru sănătate din cauza fenotipurilor de rezistență la care nu se mai pot aplica protocoalele terapeutice clasice [26, 30].

Preparatele antibacteriene sunt medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor, incluzând bolile contagioase sau cele care amenință viața. Totodată, ele nu sunt eficiente în tratamentul tuturor tipurilor de infecții: sunt utile în infecții cauzate de bacterii, dar nu și în cele produse de micete, paraziți sau virusuri. Cu toate acestea, în terapia unor infecții de origine virală, ca otitele, sinuzitele, meningitele, bronșitele, gastroenteritele, frecvent sunt utilizate preparate antibacteriene [1, 27].

Antibioticele utilizate adecvat pot salva vieți, însă există situații în care pot dăuna sănătății. Spre exemplu, microflora saprofită este o floră antagonistă pentru bacteriile patogene, împiedicându-le să prolifereze și să genereze infecții, participă de asemenea la digestie și sintetizează o serie de substanțe necesare organismului (de ex., vitamina K). În cazul utilizării îndelungate a antibioticelor cu spectru larg, această floră benefică este distrusă și lasă loc liber dezvoltării bacteriilor patogene. Astfel, poate apărea o colită pseudomembranoasă post-antibiotică, mai frecvent cu *Clostridium difficile* [1, 26, 27, 50].

S-a constatat că principalele cauze ale creșterii rezistenței la antibiotice sunt utilizarea necorespunzătoare și prescrierea neîntemeiată a acestor preparate, prin interpretarea greșită a simptomelor, diagnosticul incert și așteptările percepute ale pacientului; durata prea lungă/prea scurtă sau doza nepotrivită de administrare, automedicația, utilizarea antibioticelor în sectorul veterinar, arsenalul sărac de măsuri de dia-

gnostic, medicamente și vaccinuri; supravegherea și controlul necorespunzătoare asupra utilizării medicamentelor [38].

Există mai multe mecanisme prin care acest fenomen se poate dezvolta: inactivarea sau distrugerea antibioticului – de exemplu, inactivarea penicilinei prin producerea unor enzime (beta-lactamaze), care rup o legătură beta-lactamică din molecula acesteia; modificarea țintei (locului de legare a antibioticului), astfel încât molecula antibioticului să nu mai poată reacționa cu componentele celulare – de exemplu, ribozomi sau enzime implicate în sinteza peretelui bacterian; modificarea căilor metabolice la nivelul cărora acționează antibioticele – cazul unor bacterii rezistente la sulfamide, care în loc să sintetizeze acidul folic, pornind de la acidul para-aminobenzoic, folosesc acid folic preformat, ca celulele mamiferelor; inhibarea pătrunderii antibioticului în celulă – de exemplu, mecanismul de rezistență a *E. coli* la macrolide; eliminarea antibioticului – fenomen observat la unele specii de *E. coli* și *S. aureus* [34].

Introducerea antibioticelor beta-lactamine a determinat apariția unor noi enzime cum sunt beta-lactamazele care distrug antibioticele date. Prezența acestora, plus rezistența crescută la quinolone mediată plasmidial, a început să creeze probleme importante în clinica terapeutică. Dificultăți în tratamentul bolnavilor infecțioase apar mai des în cazul infecțiilor determinate de tulpini producătoare de ESBL (Extended Spectrul Beta Lactamases). Tulpinile ESBL produc enzime ce dezvoltă rezistență la un spectru larg de antibiotice [5, 44, 48].

Extinderea BLSE produse de enterobacterii în prezent necesită reevaluarea tratamentului infecțiilor cu antibiotice. Problema dată este stringentă în țările unde *E. coli* este producătoare de BLSE și prevalează la nivel comunitar. Din cauza acestui fapt, există riscul răspândirii CTX-M în diferite părți ale lumii [39].

Tulpinile rezistente producătoare de BLSE de tipul CTX-M sunt endemice în America Latină, Japonia și în unele regiuni ale Europei de Est, spre deosebire de Franța, Vestul Europei și SUA, unde aceste tulpini sunt emergente [4].

Conform cercetărilor, se poate afirma că nu antibioticele sunt cauza rezistenței bacteriilor, ci faptul că prin utilizarea lor se realizează o selecție a bacteriilor rezistente, măbind astfel prevalența. Acest fenomen a fost afirmat și de José L. Martínez, microbiolog la Centrul Național de Biotehnologie din Spania [35].

Este alarmant faptul că rezistența la antibiotice este un fenomen evolutiv – după un anumit timp de la introducerea unui antibiotic nou, foarte repede apar tulpini bacteriene rezistente la acesta.

Deși s-a prevăzut evoluția rezistenței față de aceste medicamente, nu au fost intuite mecanismele prin care genele care conferă rezistență se vor răspândi [32, 45, 46].

Dacă vom continua să folosim antibioticele în ritmul actual, Europa s-ar putea confrunta cu o întoarcere la era preantibiotică, când o infecție bacteriană obișnuită, cum ar fi pneumonia, ar putea să echivaleze cu condamnarea la moarte. Cu alte cuvinte, atunci când vom avea realmente nevoie de antibiotice, ele nu vor mai fi eficiente [15, 17].

Savanții afirmă că în viitor disponibilitatea unor tratamente cu antibiotice eficiente este redusă considerabil din cauza creșterii numărului infecțiilor provocate de bacterii rezistente la antibiotice, în același timp apariția unor noi antibiotice fiind în descreștere [9, 28, 48].

Multe alte studii științifice au demonstrat că apariția rezistenței la antibiotice este consecința presiunii de selecție datorată utilizării neargumentate și nejudicioase a acestora ce se bazează pe diverse mecanisme. Aceasta a determinat o creștere a frecvenței infecțiilor comunitare sau nosocomiale cu tulpini rezistente și multirezistente [20, 29, 40, 42, 43, 45].

Utilizarea greșită a antibioticelor poate să ducă la dezvoltarea rezistenței bacteriilor, care este un risc nu numai pentru sănătatea persoanelor care au folosit antibiotice în mod nejustificat, ci și pentru alte persoane care se infectează ulterior cu bacteria rezistentă [3, 23].

Principalii responsabili pentru apariția rezistenței la antibiotice sunt pacienții care apelează la automedicație în diverse afecțiuni. S-a observat că mulți bolnavi fac presiune asupra medicilor pentru prescrierea de antibiotice, pe care le consideră tratamentul ideal. Presiunea este și mai mare dacă pacienții sunt copii. Astfel, medicii sunt gata să prescrie antibiotice în 65% din cazuri, dacă observă că părinții își doresc asta, și doar în 7% din situații dacă părinții nu insistă asupra acestui aspect. Nu în ultimul rând, poartă răspundere pentru dezvoltarea acestui fenomen și farmacistii care eliberează antibiotice fără prescripție medicală [2, 10, 29, 38, 40].

Din rezultatele unui studiu efectuat în Olanda s-au observat diferențe regionale privind rezistența *E. coli* la antibiotice [47].

Actualmente, siguranța pacienților în spitale este amenințată de apariția răspândirii și selecției de bacterii rezistente la antibiotice. Pentru a preveni eșecul terapeutic și răspândirea tulpinilor multirezistente, terapia empirică a infecțiilor trebuie să se bazeze pe date locale privind profilurile de

rezistență ale agenților microbieni, furnizate de specialiștii din domeniul supravegherii epidemiologice [16, 22].

Extinderea fenomenului de rezistență la antibiotice crește costurile în sistemul de sănătate. Spitalizarea prelungită necesită cheltuieli mai mari și, respectiv, sporește povara financiară a societății. Pe lângă cheltuielile economice ale statului, sunt și cele plătite de însuși pacientul și familia sa prin suferințe, sechele sau chiar deces. ECDC estimează ca infecțiile cu bacterii rezistente adaugă costurilor de sănătate ale UE circa 1.5 miliarde Euro/an [14, 36, 41, 49].

Majoritatea cercetătorilor afirmă că utilizarea prudentă a antibioticelor poate preveni apariția și selecția de bacterii rezistente față de ele [1, 13, 19, 26, 30, 38].

În Republica Moldova, conform datelor cercetărilor anterioare privind determinarea sensibilității agenților cauzali ai infecțiilor intestinale la antibiotice, a fost stabilită o rezistență esențială la toate clasele de antibiotice a reprezentanților familiei *Enterobacteriaceae* [7, 21]. Printre principalele cauze ce duc la dezvoltarea rezistenței la antimicrobiene la noi în republică se numără prescrierea antibioticelor în diverse infecții, fără a practica antibiograma, automedicația.

## Concluzii

1. Remarcabilele progrese ale medicinei privind tratamentul antibacterian au început să fie umbrite. Preparatele antibacteriene nu mai sunt arme sigure și eficiente contra infecțiilor. Pacienții, farmaciașii, medicii nu au înțeles că trebuie să utilizeze aceste arme cu chibzuință și în consecință s-a dezvoltat antibioretistența.

2. Infecțiile provocate de bacterii rezistente la antibiotice se manifestă prin forme mai grave, impun folosirea unor antibiotice de o generație nouă, spitalizări prelungite și cheltuieli economice esențiale ale Statului, uneori maladia finalizându-se cu deces.

3. Evoluția rezistenței la antibiotice poate duce la tulburări grave de sănătate. Extinderea acestui fenomen poate să depășească capacitatea omului de a descoperi alte medicamente și metode noi, ceea ce va induce eșecurile terapeutice.

4. Reținerea dezvoltării rezistenței la antibiotice trebuie realizată prin: monitorizarea și raportarea rezistenței la antibiotice; implicarea instituțiilor medico-sanitare în detectarea fenomenului de rezistență clinică, prevenirea și controlul evoluției rezistenței la antibiotice; îmbunătățirea calității serviciilor medicale în ceea ce privește prescrierea de antibiotice; optimizarea alegerii tratamentelor utilizând ghiduri de antibioterapie empirică.

## Bibliografie

1. Arroll B., Kenealy T., *Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis*, in Cochrane Database of Systematic Reviews, 2005, issue 2, Art. CD000247.
2. Aboderin O. et al., *Antimicrobial Resistance in Escherichia coli Strains From Urinary Tract Infections*, in Journal of the National Medical Association, vol. 101, issue 12, 2009, p. 1268.
3. Albertini M. et al., *Surveillance of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBLE) in Northern France: a five-year multicentre incidence study*, in J. Hosp. Infect., 2002, p. 107-113.
4. Bonnet R., *Growing group of extended spectrum beta-lactamases: CTX-M enzymes*, in Antimicrob Agents Chemother, 2004, p.1-14.
5. Bush K., Jacoby G., Medeiros A., *A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure*, in Antimicrob. Agents Chemother., 1995, p. 1211-1233.
6. Buiuc D., Neaguț M., *Tratat de microbiologie clinică*. București, Editura Medicală, 2008, 1249 p.
7. Burduniuc O., Evtodienco V., Cojocar R., *Problema globală privind rezistența E. coli implicată în patologia umană*, în Materialele Conferinței Stiințifico-Practice „CMP Chișinău: trecut, prezent și viitor”, 2009, p. 241-242.
8. Bronzwaer S. et al., *A European Study on the Relationship between Antimicrobial use and Antimicrobial Resistance*, in Emerging Infectious Diseases, 2002, p. 278-282.
9. Boucher H. et al., *Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America*, in Clin. Infect. Dis., 2009, p. 1-12.
10. Borgmann S. et al., *Ciprofloxacin Treatment of Urinary Infections Results in Increased Resistance of Urinary E. coli to Ciprofloxacin and Co-trimoxazole*, in Polish Journal of Microbiology, vol. 58, issue 4, 2009, p. 371-373.
11. Bradley S. et al., *The control of hyperendemic glycopeptide-resistant Enterococcus spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage*, in J. Antimicrob. Chemother., 1999, p. 261-267.
12. Cars O. et al., *Meeting the challenge of antibiotic resistance*, in BMJ, 2008, vol. 337, p. 1438.
13. Carling P. et al., *Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years*, in Infect Control Hosp. Epidemiol., 2003, p. 699-706.
14. Chakupurakal R. et al., *Urinary tract pathogens and resistance pattern*, in Journal of Clinical Pathology, vol. 63, issue 7, 2010, p. 652-654.
15. Cohen M., *Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era*, in Science, 1992, p. 1050-1055.
16. Cosgrove S., Carmeli Y., *The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes*, in Clin. Infect. Dis., 2003, Jun 1, vol. 36(11), p. 1433-1440.
17. Daneman N. et al., *Macrolide resistance in bacteremic pneumococcal disease: implications for patient management*, in Clin. Infect. Dis., 2006, vol. 43(4), p. 432-138.
18. Davey P. et al., *Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients*, in Cochrane Database Syst. Rev, 2005, vol. 4, p. 123-129.

19. De Man P. et al., *An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli*, in *Lancet*, 2000, p. 973-978.
20. Donnan P. et al., *Presence of bacteriuria caused by trimethoprim resistant bacteria in patients prescribed antibiotics: multilevel model with practice and individual patient data*, in *BMJ*, 2004, p. 1297-1301.
21. Evtodienco V., Cojocaru R., Burduniuc O., Buzatu A., *Sensibilitatea agenților cauzali ai infecțiilor intestinale la antibiotice*, în *Materialele Conferinței Științifico-Practice cu participare internațională „CMP Chișinău: trecut, prezent și viitor”*, 2009, p. 237-242.
22. Eryilmaz M., Bozkurt M., *Antimicrobial resistance of urinary Escherichia coli isolates*, in *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, vol. 9, issue 2, 2010, p. 205-209.
23. *European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS Annual Report 2007*. <http://www.rivm.nl/earss/database/>. (vizitat 02.03.2011).
24. *European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS Annual Report 2009*. <http://www.rivm.nl/earss/database/>. (vizitat 16.03.2011).
25. *European Antimicrobial Resistance Surveillance System [database on the Internet]*. RIVM. 2010. <http://www.rivm.nl/earss/database/>. (vizitat 14.04.2011).
26. Fahey T., Stocks N., Thomas T., *Systematic review of the treatment of upper respiratory tract infection*, in *Arch. Dis. Child.*, 1998, p. 225-230.
27. Fahey T. et al., *Antibiotics for acute bronchitis*, in *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4, p. 25-29.
28. Finch R., *Innovation – drugs and diagnostics*, in *J. Antimicrob Chemother*, 2009, p. 79-82.
29. Gandhi T. et al., *Importance of urinary tract infection to antibiotic use among hospitalized patients*, in *Infections Control and Hospital Epidemiology*, vol. 30, issue 2, 2009, p. 193-195.
30. Guillemot D. et al., *Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae*, in *JAMA*, 1999, p. 365-370.
31. Hawkey P., *The origins and molecular basis of antibiotic resistance*, in *BMJ*, 1998, p. 657-660.
32. Heinemann J., *How antibiotics cause antibiotic resistance*, in *Drug Discov. Today*, 1999, p. 72-79.
33. Bogdan-Ioan Coculescu, *Journal of Medicine and Life. Antimicrobial rezistance induced by genetic changes*, <http://www.medandlife.ro/medandlife234.html> (vizitat 15.06.2011).
34. *Antimicrobial (Drug) Resistance* <http://www.niaid.nih.gov/topics/antimicrobialresistance/Pages/default.aspx> (vizitat 10.05.2011).
35. Noah Rosenblatt-Farrell, *The Landscape of Antibiotic Resistance*, 2009, vol. 117(6), p. A244-A250 <http://www.medscape.com/viewarticle/706845> (vizitat 14.04.2011).
36. Ibrahim E. et al., *The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting*, in *Chest.*, 2000, Jul., vol. 118(1), p. 146-155.
37. Kronvall G., *Antimicrobial resistance 1979-2009 Karolinska hospital, Sweden: normalized resistance interpretation during a 30-year follow-up on Staphylococcus aureus, Escherichia coli resistance development*, in *Acta Pathologica Microbiologica et Immunologica Scandinavica*, vol. 11, issue 9, 2010, p. 621-639.
38. Lepper P. et al., *Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in Pseudomonas aeruginosa*, in *Antimicrob Agents Chemother.*, 2002, Sep., vol. 46 (9), p. 2920-2925.
39. Livermore D. et al., *CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe*, in *J. Antimicrob Chemother.*, 2007, p. 165-174.
40. London N. et al., *Effect of antibiotic therapy on the antibiotic resistance of faecal Escherichia coli in patients attending general practitioners*, in *J. Antimicrob Chemother.*, 1994, p. 239-246.
41. Lodise T. et al., *Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired Staphylococcus aureus bacteremia*, in *Clin. Infect. Dis.*, 2003, p. 1418-1423.
42. Malhotra-Kumar S. et al., *Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study*, in *Lancet*, 2007, p. 482-490.
43. Marc Lipsitch., Matthew H., *Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance: A Population Perspective*, in *Emerg. Infect. Dis.*, 2002, p. 540-545.
44. Marijan T. et al., *Characterization of ESBL-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae strains isolated from urine of nonhospitalized patients in the Zagreb region*, in *Medicinski Glasnik*, vol. 7, issue 1, 2010, p. 46-53.
45. Malhotra-Kumar S. et al., *Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study*, in *Lancet*, 2007, p. 482-490.
46. Negruțiu L., Roșca O., *Mecanisme moleculare în rezistența la antibiotice*, în *Revista Infecțio. ro*, nr. 3, XII, 2005, p. 27-34.
47. Nys S. et al., *Trends in antimicrobial susceptibility of Escherichia coli isolates from urology services in The Netherlands (1998-2005)*, in *J. Antimicrob. Chemother.*, 2008, p. 126-132.
48. Ronald N. et al., *Inducible  $\beta$ -lactamase-mediated resistance to third-generation cephalosporins*, in *Clinical Microbiology and Infection*, 1997, vol. 3, p. 117-126.
49. Roberts R. et al., *Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship*, in *Clin. Infect. Dis.*, 2009, p. 1175-1184.
50. Shehab N., Patel P., Srinivasan A., *Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events*, in *Clin. Infect. Dis.*, 2008, p. 47-52.

Prezentat la 18.07.2011

**Olga Burduniuc**, cercetător științific  
Centrul Național de Sănătate Publică,  
Tel. serv.: (022) 57- 47-03; mob.: 079579205  
e-mail: [oburduniuc@rambler.ru](mailto:oburduniuc@rambler.ru)