

1. Dimitriu Ș., Teodorovici G. Infecțiile nosocomiale. Boli infecțioase și epidemiologie. Iași, 1986, p.553-556.
2. Ivan A. Antibioticorezistența antibacteriană – problemă majoră de sănătate populațională mereu actuală. Revista medico-chirurgicală. Iași, 2002, Nr.1, p.31-32.
3. Prisacari V. Problema infecțiilor nosocomiale. Curierul medical, 2005, Nr. 3, p.47-52.
4. I. Berdeu, I. Prisăcaru. Antibioticorezistența / sensibilitatea microorganismelor în infecțiile septico-purulente în secțiile de chirurgie aseptică și septică. Anale științifice. Vol. 2. Probleme actuale de sănătate publică și management. Chișinău, 2011.

EVOLUȚIA REZISTENȚEI LA ANTIBIOTICE – PROBLEMĂ URGENTĂ MONDIALĂ

Olga Burduniuc

Centrul Național de Sănătate Publică

Summary

The evolution of antibiotic resistance - urgent global

Evolution of resistance to antimicrobial preparations is an alarming phenomenon in recent decades. Multidrug-resistant bacteria do not know boundaries and thus the risk of spread of untreatable infections. After a certain period since the introduction of a new antibiotic, employing them incorrect and imprudently occur quickly bacterial strains resistant to it. Until recently, antibiotics are the most important arsenal in the fight against pathogenic microorganisms but since bacteria have developed mechanisms of their inactivation. To counter this phenomenon is urgently needed international cooperation of politicians, patients, doctors.

Key words: antibiotics, resistance, mechanisms, Beta Lactamases.

Rezumat

Evoluția rezistenței la preparatele antimicrobiene este un fenomen alarmant în ultimile decenii. Bacteriile multirezistente nu cunosc granițe și astfel există riscul de răspândire al infecțiilor netratabile. După o anumită perioadă de timp de la introducerea unui antibiotic nou, utilizîndul nejudicios și imprudent foarte repede apar tulpini bacteriene rezistente la acesta. Pînă nu demult, antibioticele reprezentau cel mai important arsenal în lupta cu microorganismele patogene dar la moment bacteriile dezvoltă diferite mecanisme de inactivare a lor. Pentru stoparea fenomenului dat este necesar cooperare internațională urgentă a politicienilor, pacienților, medicilor.

Cuvinte cheie: antibiotice, rezistență, mecanisme, beta-lactamaze

Evoluția rezistenței la antibiotice poate duce la repercusiuni grave de sănătate. Lumea medicală mondială este în permanentă alertă iar Organizația Mondială a Sănătății (OMS) și alte organisme științifice elaborează strategii de abordare a tratamentului cu antibiotice în speranța limitării fenomenului de antibioretistență. Microorganismele multirezistente nu se mai limitează la secțiile de urgență și terapie intensivă din spitale, ci sau răspândit și în comunitate [2, 4].

Actualmente, maladiile infecțioase provocate de bacterii rezistente la antibiotice reprezintă o problemă majoră pentru sănătatea publică. În timp ce în unele țări în curs de dezvoltare oamenii încă mor din cauza lipsei de acces la tratamente cu antibiotice corespunzătoare, în altele, decesele survin datorită fenotipurilor de rezistență datorate utilizării abuzive a lor [17, 23].

Emergența fenomenelor de rezistență și multirezistență la substanțe antimicrobiene a determinat intensificarea preocupărilor pentru găsirea de noi agenți antimicrobieni sau a unor noi strategii de tratament al bolilor infecțioase. [17, 18].

Rezistența la preparatele antimicrobiene, constituie o amenințare pentru tot globul pământesc, fiind datorată utilizării imprudente și nejudicioase a antibioticelor [1, 5, 8].

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, arsenal sărac de măsuri de diagnostic, medicamente și vaccinuri, supravegherea și controlul necorespunzătoare asupra utilizării de medicamente [14, 28].

Ziua Mondială a Sănătății este o oportunitate pentru întreaga lume de a se concentra asupra unei probleme majore de sanătate publică la nivel global. OMS a propus ca temă pentru Ziua Mondială a Sănătății din anul 2011 combaterea antibioretistenței cu motto-ul "Dacă nu luăm măsuri azi, nu vom mai putea trata mâine!". Trăim în epoca în care suntem dependenți de antibiotice și OMS invită la o implicare globală în scopul păstrării acestora pentru viitoarele generații [18].

Antibioticele sunt substanțe de origine biologică, semisintetică sau sintetică care prezintă activitate selectivă împotriva bacteriilor și care este potențial utilizabile în tratamentul antibacterian. Antibioticele cuprind următoarele clase: antibacteriene - active împotriva infecțiilor bacteriene, medicamente antimicobacteriene - antibacteriene active în special împotriva micobacteriilor, antivirale - active împotriva infecțiilor virale, de exemplu gripă, HIV, infecții herpetice, antifungice - active împotriva infecțiilor provocate de micete, medicamente antiparazitare - active împotriva malariei și a altor infecții parazitare [6, 33, 38].

În anul 1929 Alexander Fleming a descoperit penicilina produsă de mucegaiul *Penicillium notatum*, iar în anul 1940 a fost posibilă obținerea ei în stare purificată și concentrată. Din anul 1940 până în anul 1970 apar cele mai multe clase de antibiotice [6, 38].

Succesul tratamentului antibacterian depinde de alegerea corectă a antibioticului. Cu parere de rău, pe parcursul evoluției s-a observat, ca microorganismele pot căpăta rezistență către antibiotice și tratamentul cu astfel de preparat este inutil și chiar dăunător [30, 38].

Nivelul consumului de antibiotice corelează cu gradul de rezistență la antibiotice. Cu cât se utilizează mai multe antibiotice în rândul unei populații, cu atât mai mare va fi rezistența la antibiotice a bacteriilor responsabile pentru infecții în această populație [5, 16, 23, 28].

Potrivit datelor proiectului de Supraveghere la nivel european a consumului de antibiotice (ESAC) sunt constatate variații mari în utilizarea antibioticelor în rândul statelor membre ale Uniunii Europene [36].

Amploarea problemei variază de la țară la țară, în dependență de particularitățile sistemului de sănătate și de dezvoltarea societății [35].

Majoritatea cercetărilor au constat faptul că dacă vom continua să folosim antibioticele în ritmul actual, Europa s-ar putea confrunța cu o întoarcere la era preantibiotică, infecțiile bacteriene obișnuite ar putea să echivaleze cu condamnarea la moarte. Cu alte cuvinte, atunci când vom avea realmente și stringent nevoie de antibiotice, ele nu vor fi eficiente [2, 11, 12].

La moment industria medicamentelor se află într-o cursă a înarmărilor pentru a ține pasul cu bacteriile care evoluează rezistență, iar noi pierdem treptat această cursă [6, 13, 22, 38].

În ultimii ani, autoritățile internaționale (OMS, CDC, ESCMID) au făcut eforturi considerabile pentru a îmbunătăți monitorizarea circulației tulpinilor antibioretistente. A fost de asemenea creată rețeaua EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) cu sediul în Olanda, organizație care colectează deja date raportate în prezent de către 28 de țări din Europa. Nivelurile de rezistență la antibiotice al tulpinilor microbiene circulante pe tot globul pământesc sunt îngrijorătoare [17].

Sistemul de supraveghere europeană a rezistenței microbiene, EARSS, reprezintă o rețea europeană ce colectează date legate de rezistența microbiană a unor germeni specifici, printre care și *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* sau *Pseudomonas aeruginosa* în vederea monitorizării tendințelor din diferite țări. Sunt organizate regulat cursuri pentru îmbunătățirea

calității testării sensibilității la chimioterapice antiinfecțioase în laboratoarele ce aparțin la EARSS [15, 17, 19, 28, 29].

Conform datelor EARSS(European Antimicrobial Resistance Surveillance System) în rândul țărilor Uniunii Europene există variații mari în ceea ce privește proporțiile bacteriilor rezistente, iar aceste variații, adesea urmând o axă nord-sud, pot fi observate pentru cele mai multe bacterii rezistente la antimicrobiene urmărite de Sistemul european de supraveghere a rezistenței la antibiotice [17, 20].

Conceptul de rezistență microbială definește capacitatea unor germeni patogeni de a supraviețui și de a se multiplica în prezența antibioticelor. Germenii rezistenți sunt sau devin „toleranți” la antibiotice, ei sustrăgându-se prin variate modalități efectului antibacterian așteptat. Există câteva tipuri ale rezistenței la antibiotice, acestea fiind influențate de mulți factori [6, 15].

Unii germeni ai unei specii sau a unui gen prezintă o rezistență intrinsecă, determinată genetic, față de anumite antibiotice - rezistența naturală. Rezistența naturală este transmisibilă la descendenți, fiind cromozomială (transmisie verticală), ea determinând fenotipurile sălbatice la antibiotice. Transmisia orizontală este rară sau inexistentă. [29, 31, 35].

O mai mare importanță clinică și științifică este fenomenul de rezistență dobândită. Rezistența dobândită se referă la tulpinile din cadrul unei specii sau gen bacterian, existând prin dobândirea unui mecanism sau a mai multor mecanisme de rezistență, care determină un fenotip de rezistență, diferit de fenotipul sălbatic și caracteristic tulpinilor care au dobândit acest mecanism [27, 38].

În literatura de specialitate, frecvent se referă la noțiunea de rezistență a bacteriilor la antibiotice, dar puține referiri sunt ce explică mecanismele de dezvoltare a acestora [24].

Mecanismele rezistenței dobândite au ca suport genetic elemente mobile (plasmide, transpozoni), ele având capacitatea de a fi transmisibile orizontal, uneori între specii diferite. Transmisia verticală este posibilă, dar uneori este aleatorie. Mecanismele de rezistență dobândită sunt mai bine cunoscute decât mecanismele rezistenței naturale [6, 10].

Mecanismele de rezistență dobândită se împart în trei categorii: diminuarea cantității de antibiotic care atinge ținta prin diminuarea permeabilității sau prin apariția sistemelor de eflux, modificarea țintei antibioticului și inactivarea antibioticului [25, 26].

Rezistența microbiologică este întâlnită la microorganisme ce posedă orice tip de mecanisme de rezistență demonstrată fenotipic și genotipic. Rezistența microbială absolută apare atunci când un microorganism este rezistent *in vitro*, antibioticul utilizat dovedindu-se incapabil să-i inhibe multiplicarea sau când inhibarea multiplicării este realizată numai de concentrații foarte mari de antibiotice, care *in vivo* ar impune doze toxice, practic inutilizabile la pacient [6, 27, 32].

Rezistența clinică apare când este foarte puțin probabil ca infecția să răspundă chiar la doze maxime la un anumit antibiotic. Rezistența clinică este mai complexă decât rezistența microbiologică, din moment ce se leagă de probabilitatea unui răspuns la terapia antimicrobială. Înainte de instituirea tratamentului, informații referitoare la susceptibilitatea bacteriilor implicate în infecție sunt primite de la laboratoarele specializate, deși acestea nu reflectă pe deplin activitatea antibacteriană a antibioticelor în condiții clinice [10].

Incapacitatea beta-lactaminelor, de a-și exercita acțiunea toxică caracteristică asupra germenilor rezistenți se datorează intervenției mai multor mecanisme, printre care și eliberarea de enzime produse de bacteriile rezistente, cum sunt beta-lactamazele. Prezența acestora, a început să creeze probleme importante în clinica terapeutică. Dificultăți în tratamentul maladiilor infecțioase apar mai des în cazul infecțiilor determinate de tulpini producătoare de ESBL (Extended Spectrul Beta Lactamases). ESBL-tulpini produc enzime ce dezvoltă rezistență la un spectru extins de antibiotice. [14, 23].

În Franța primele semnalări despre enterobacteriile producătoare de BLSE au fost în anul 1984. Tulpinile rezistente producătoare de BLSE de tipul CTX-M sunt endemice în America Latină, Japonia și unele regiuni ale Europei de Est, iar în Franța, Vestul Europei și SUA aceste tulpini sunt emergente [3].

Din datele unor studii efectuate în Rusia, cercetînd 904 tulpini nosocomiale de *Escherichia coli* și *Klebsiella pneumoniae* colectate din 28 de staționare și examinate la producerea de BLSE, s-a stabilit: 115 izolate au prezentat gene pentru CTX-M. Acest studiu oferă mai multe dovezi cu privire la difuzarea la nivel global de CTX-M de tip ESBLs și pune accentul pe necesitatea monitorizării epidemiologice a lor [15].

În republică noastră, conform cercetărilor științifice anterioare privind sensibilitatea la antibiotice a enterobacteriilor s-a observat o rezistență esențială la preparatele antibacteriene. Din datele unui studiu efectuat recent la Centrul Național de Sănătate Publică s-a stabilit că *E.coli* posedă cea mai înaltă rezistență, pînă la 20 de antibiotice din cele 21 utilizate pentru testare și a atins 38,5% - la cefaperazonă, 44,0% - la cefazolină, 48% - la kanamicină, 49,8% - la cefamandol, 50,1% - la furazolidonă, 80,6% la ampicilină și 92,3% - la cefalotină [7, 21].

Sporirea migrației populației în ultimile decenii contribuie la diseminarea rapidă între țări și continente a tulpinilor multirezistente. Luând în considerație multirezistența, lista redusă de antibiotice noi, există riscul de răspândire a infecțiilor netratabile [11, 12, 34].

Prin urmare, rezistența microorganismelor la antibiotice este o problemă majoră și numai dacă vom acționa responsabil și urgent toți împreună: politicienii, pacienții, medicii, farmaciștii, industria farmaceutică vom izbuti să combatem acest fenomen. Sunt strict necesare și binevenite strategiile ce includ educația continuă, folosirea ghidurilor și politicilor privind utilizarea antibioticelor în spitale, măsuri restrictive și consultații din partea medicilor clinicieni, medicilor microbiologi și farmaciștilor [9, 13].

Concluzii

1. Tot mai multe boli infecțioase devin nederijabile din cauza dezvoltării rezistenței la antibioticele a microorganismelor existente. Rezistența la antibacteriene amenință omenirea cu întoarcerea la epoca pre-antibioticelor.
2. Alegerea antibioticului de primă intenție în tratamentul infecțiilor bacteriene trebuie să se facă în dependență de situația rezistenței bacteriilor în teritoriu și în funcție de etiologia probabilă (acoperirea optimă a germenilor frecvent implicați), paralel să se efectueze antibioticograma.
3. Este nevoie de efectuat supravegherea și monitorizarea permanentă a fenomenului de rezistență prin întocmirea unor hărți locale de rezistență, revizuite periodic care vor orienta medicul practician în prescrierea judicioasă a antibioticelor.
4. Datele îngrijorătoare privind rezistența la antibiotice a agenților bacterieni în Europa implică necesitatea cunoașterii mecanismelor de rezistență la antibiotice, recunoașterea fenotipurilor de rezistență, cu aplicarea antibioterapiei corecte, dar și administrarea rațională a antibioticelor.
5. Rezistența microorganismelor la antibiotice este o problemă urgentă pentru întreaga omenire. Pentru a stopa dezvoltarea acestui fenomen, fiecare are responsabilitatea de a utiliza antibiotice doar atunci cînd este nevoie și necesar, și doar cu prescripție medicală.

Bibliografie

1. 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.
2. Antimicrobial (Drug) Resistance. <http://www.niaid.nih.gov/topics/antimicrobialresistance/Pages/default.aspx> (vizitat 18.05.2011).
3. Bonnet R. Growing group of extended spectrum beta-lactamases: CTX-M enzymes. In: Antimicrob Agents Chemother 2004, p.1-14.
4. Borg M., et al. Antimicrobial resistance in invasive strains of *Escherichia coli* from southern and eastern Mediterranean laboratories. Clin Microbiol Infect 2008, p 789-796.
5. Bronzwaer S., et al. A European Study on the Relationship between Antimicrobial use and Antimicrobial Resistance. In: Emerging Infectious Diseases 2002, p. 278-282.

6. Buiuc D., Neagu M. *Tratat de microbiologie clinică*. București, Editura Medicală. 2008. 1249 p.
7. Burduniuc O. Problema globală privind rezistența E.coli implicată în patologia umană. În: *Materialele Conferinței Stiințifico – Practice ”CMP Chișinău trecut, prezent și viitor”*. Chișinău 2009, p. 241-242.
8. Cars O., et al. Meeting the challenge of antibiotic resistance. In: *BMJ* 2008, p.1438.
9. 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.
10. Coculescu B., Flueraș M. Mecanismul mutațiilor genice. În: *Revista de Medicină Militară*, 2005, p. 325-333.
11. Cohen M. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. In: *Science* 1992, p.1050-1055.
12. Daneman N., et al. Macrolide resistance in bacteremic pneumococcal disease: implications for patient management. In: *Clin Infect Dis* 2006;43 (4), p. 432-138.
13. Davey P., et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. In: *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 (4), p. 123-129.
14. Decoster A., et al. *Cours de Bactériologie en ligne. Resistance aux antibiotique*, Faculté Libre de Médecine, Université Catholique de Lille, 2008, <http://anne.decoster.free.fr/bindex.html> (vizitat 18.05.2011).
15. Edelstein M., et al. Prevalence and molecular epidemiology of CTX-M extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Russian hospitals. In: *Antimicrob Agents Chemother* 2003, p.3724-3732.
16. Elseviers M., et al. ESAC project group, Antibiotic use in ambulatory care in Europe (ESAC data 1997-2002): trends, regional differences and seasonal fluctuations, *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007, p.115-123.
17. European Antimicrobial Resistance Surveillance System [database on the Internet]. RIVM. 2010. <http://www.rivm.nl/earss/database/>. (vizitat 14.06.2011).
18. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), EARSS Annual Report 2010, European Commission, <http://www.rivm.nl/earss/> (vizitat 14.06.2011).
19. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS Annual Report 2007. <http://www.rivm.nl/earss/database/>. (vizitat 02.03.2011).
20. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS Annual Report 2009. <http://www.rivm.nl/earss/database/>. (vizitat 16.03.2011).
21. Evtodienco V., Cojocaru R., Burduniuc O. Sensibilitatea agenților cauzali ai infecțiilor intestinale acute la antibiotice. *Materialele Conferinței Stiințifico- Practice cu participare internațională ”CMP Chișinău trecut, prezent și viitor”*. Chișinău 2009, p. 237-242.
22. Ferech M., et.al. On behalf of the ESAC Project Group, European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe. In: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006, p. 401-407.
23. 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.
24. Hawkey P. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. In: *BMJ* 1998, p. 657-660.
25. Hancock R., Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria. In: *Clin Infect Dis* 1998, p.93-99.
26. Jehl F., et al. De l'antibiogramme à la prescription. In: 2ème Edition, BioMérieux 2004, 452p.
27. Ladely S., et.al. 23S rRNA Gene Mutations Contributing to Macrolide Resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. In: *Foodborne Pathogens and Disease*, 2009, p.19-24.
28. Lepper P., et.al. Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. In: *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, Sep, p.2920-2925.

29. Livermore D. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? In: Clin. Infect. Dis. 2002, p. 634-640.
30. 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.
31. Mihăescu G., Chifiriuc M., Duțu L. Antibiotice și substanțe chimioterapeutice antimicrobiene. Editura Academiei Române. București 2007, 246 p.
32. Philippon A. Cours de Bactériologie Générale – Antibiotiques III: Resistance bacterienne, Faculté de Médecine René Descartes, Université de Paris V, 2004, <http://www.microbes-edu.org/etudiant/antibio3.html> (vizitat 15.06.2011).
33. Schäfler A., Altekruiger J. Microbiologie medicală și imunologie. Editura All, București 1994, 101 p.
34. Thornsberry C., Jones M., Karlowsky J. Epidemiology and antibiotic susceptibility of bacteria causing skin and soft tissue infections in the USA and Europe: a guide to appropriate antimicrobial therapy. In: J Antimicrob Agents. 2003, p. 406-419.
35. Todar K. Bacterial Resistance to Antibiotics, Todar's Online Textbook of Bacteriology, University of Wisconsin, 2008.
36. Van de Sande-Bruinsma N., et.al. European Antimicrobial Resistance Surveillance System Group; European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project Group. Antimicrobial Drug Use and Resistance in Europe. In: Emerging Infect Dis 2008, p.1722-1730.
37. Wikipedia, the free encyclopedia 2011, http://en.wikipedia.org/wiki/Escherichia_coli. (vizitat 14.07.2011).
38. Wikipedia, the free encyclopedia 2011, http://en.wikipedia.org/wiki/Antibiotic_resistance. (vizitat 14.07.2011).

**CONTROLUL BACTERIOLOGIC PRIVIND CALITATEA ASIGURĂRII REGIMULUI
SANITARO – ANTI-EPIDEMIC ÎN IMS DIN MUNICIPIUL CHIȘINĂU PE
PARCURSUL ANILOR 2006 – 2009**

Mariana Ulinici¹, Valentina Vorobjit¹, Alexandru Cotici¹, Natalia Ursachi²
Catedra de Microbiologie, virusologie și imunologie USMF “Nicolae Testemițanu”¹,
Centrul de Sănătate Publică mun.Chișinău²

Summary

***Bacteriological control of quality compliance of sanitary – anti-epidemic regime
in health care institutions of mun. Chisinau during 2006 – 2009***

This study includes data about quality assurance of the sanitary anti-epidemic regime in IMS of Chisinau city during the period of 4 years (2006-2009). It was analyzed the quality of medical articles sterilization, the effectiveness of surface disinfection and indoor air purity, which were unsatisfactory as sanitary-microbiological indicators.

Rezumat

Prezentul studiu include date privind calitatea asigurării regimului sanitaro-antiepidemic în IMS din municipiul Chișinău pe parcursul unei perioade de 4 ani (2006- 2009). S-a evaluat calitatea sterilizării articolelor medicale, eficiența dezinfecției suprafețelor și a purității aerului din încăperile instituțiilor medico-sanitare, care au fost nesatisfăcătoare conform indicatorilor sanitaro-microbiologici.

Introducere

Încă Hipocrat afirma că factorii de mediu joacă un rol important în producerea unor boli molipsitoare. Odată cu descoperirea agenților infecțioși etiologici și cu posibilitatea determinării