

ARTICOL DE CERCETARE

Practicile de utilizare a antibioticelor în infecțiile respiratorii acute la nivel de asistență medicală primară în Republica Moldova: studiu transversal

Valeria Cotelea^{1*}, Ghenadie Curocichin^{1†}¹*Catedra de medicină de familie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*Data primirii manuscrisului: 04.02.2019
Data acceptării spre publicare: 29.05.2019**Autor corespondent:**Valeria Cotelea, doctorand
Catedra de medicină de familie
Clinica Universitară de Asistență Medicală Primară
str. 31 August 1989 nr. 37A, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: valeria.cotelea@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

Practices of using antibiotics in acute respiratory infections in primary health care in Republic of Moldova: cross-sectional study

Valeria Cotelea^{1*}, Ghenadie Curocichin^{1†}¹*Chair of family medicine, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*Manuscript received on: 04.02.2019
Accepted for publication on: 29.05.2019**Corresponding author:**Valeria Cotelea, PhD student
Chair of family medicine
University Clinic of Primary Medical Care
37A, 31 August 1989 str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: valeria.cotelea@usmf.md**Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat**

Conform datelor CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), rata de prescriere a antibioticelor în infecții respiratorii acute rămâne a fi înaltă și estimată la 60%, pe când, doar 10% de cazuri necesită terapie cu antibiotice. În Republica Moldova nu a fost estimată rata de utilizare/prescriere a antibioticelor în infecții respiratorii acute la nivel de asistență medicală primară.

Ipoteza de cercetare

În Republica Moldova, la nivel de asistență medicală primară, prescrierile de antibiotice în infecții respiratorii nu corespund întocmai recomandărilor ghidurilor naționale și celor internaționale.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Prescrierile de antibiotice în infecții respiratorii acute au fost conforme cu ghidurile și recomandările naționale și internaționale în doar 49,56% din cazuri. Prescrierea neargumentată de antibiotice în infecții respiratorii acute a fost, cel mai frecvent, efectuată pentru pacienții mai mici de 5 ani.

Rezumat

Introducere. Utilizarea excesivă și neargumentată a antibioticelor (AB) este cauza principală de dezvoltare a antibioretistenței microorganismelor. Peste 80% din toate prescripțiile de AB, în special, în infecțiile respiratorii acute, se fac în sectorul de asistență medicală primară (AMP).

What is not known yet, about the topic

According to *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, antibiotic prescription rate for acute respiratory infections remains high and is estimated at 60%, while only 10% of cases require antibiotic therapy. The rate of use/prescription of antibiotics in acute respiratory infections in primary health care was not estimated yet in Republic of Moldova.

Research hypothesis

In Republic of Moldova, at the level of primary health care, the prescriptions of antibiotics in respiratory infections do not correspond exactly to the requirements of the recommendations of the national and international guidelines.

Article's added novelty on this scientific topic

Antibiotic prescriptions for acute respiratory infections were in line with national and international guidelines and recommendations in only 49.56% of cases. The unguided prescription of antibiotics in acute respiratory infections was most commonly performed for patients younger than 5 years.

Abstract

Introduction. Excessive and unjustified use of antibiotics (AB) is the main cause of microorganisms' resistance development. Over 80% of all antibiotic prescriptions, especially in acute respiratory infections, occur in primary health care (PHC).

Material și metode. Studiu observațional, descriptiv, transversal, care a inclus 465 de medici de familie (MF) din diferite regiuni ale Republicii Moldova. Participarea medicilor în studiu a fost benevolă și confidențială. Practicile de prescriere au fost evaluate prin aplicarea chestionarului *Happy Audit 2*, propus de BARN (*Baltic Antibiotic Resistance Network*).

Rezultate. S-a demonstrat că infecțiile respiratorii acute (IRA) au fost tratate cu antibiotice în 50,44% din cazuri, dintre care, 32,26% – în primele 3 zile de la debutul manifestărilor clinice. Rata de prescriere a AB în raport cu etiologia IRA, stabilită conform semnelor clinice, a constituit: pentru etiologia bacteriană – 89,9%; mixtă – 84,6%; necunoscută – 56,8%; virală – 19,8%. Dintre medicii participanți la studiu, 94,9% au prescris antibiotice în IRA, dintre care, 61% – în caz de etiologie virală a infecțiilor respiratorii acute. Cel mai frecvent prescrise au fost: penicilinele semisintetice asociate – 33,2%; cefalosporinele generația I, II, III – 21,19%; penicilinele semisintetice cu spectru larg de acțiune – 18,93%.

Concluzii. Rezultatele studiului au constatat că practicile de prescriere a antibioticelor în IRA la nivel de asistență medicală primară sunt conforme recomandărilor ghidurilor naționale și internaționale doar în 49,56% din cazuri, fiind asemănătoare cu datele din țările UE și SUA. Fiecare participant a prescris antibiotice în IRA, cel puțin, o singură dată. Dar, 61% dintre participanți au prescris antibiotice și în etiologia virală a IRA. Mai frecvent tratați cu antibiotice au fost copiii preponderent cu vârsta de până la 5 ani, de rutină fiind utilizate antibiotice cu spectru larg de acțiune. Cele expuse susțin ipoteza privind răspândirea largă a practicilor nepotrivite de prescriere a AB în sectorul primar.

Cuvinte cheie: antibiotic, infecții respiratorii acute, medici generaliști, utilizarea de antibiotic, asistență medicală primară, antibioretistență, utilizare rațională de antibiotice.

Introducere

În marea majoritate, infecțiile respiratorii acute (IRA) sunt cauzate de virusuri, iar antibioticele (AB) sunt prescrise pe scară largă, deși, utilizarea lor în infecții virale nu este argumentată/justificată. Studiile realizate în Europa și SUA au arătat că AB sunt prescrise la peste 50% din pacienții cu IRA [1-3]. Cu toate că ghidurile nu recomandă tratamentul cu antibiotice pentru infecțiile respiratorii acute (IRA), majoritatea rețetelor pentru antibiotice în asistența medicală primară (AMP) sunt prescrise pacienților cu asemenea afecțiuni [4-6]. De exemplu, în SUA, pentru bronșită acută la adulți în departamentele de urgență și în asistența medicală primară, antibioticele au fost prescrise în 73% de cazuri, iar pentru faringită acută la copii – în 60% din cazuri, în pofida faptului că numai 37% dintre cazurile de faringită acută sunt cauzate de bacterii [7-9]. Practici similare de prescriere a antibioticelor în infecții respiratorii la adulți tineri și de vârstă medie în asistența medicală primară au fost observate și în Regatul Unit, unde, pentru infecțiile respiratorii acute superioare, considerate de etiologie virală, antibioticele au fost prescrise în mai mult de 80% din cazuri [10].

Material and methods. A transversal, descriptive, observational study involved 465 general practitioners from different regions of Republic of Moldova. Doctors' participation in the study was voluntary and confidential. Prescription practices were evaluated by applying *Happy Audit 2* questionnaire proposed by BARN (*Baltic Antibiotic Resistance Network*).

Results. It has been shown that acute respiratory infections (ARIs) have been treated with antibiotics in 50.44% of cases, 32.26% of which within the first 3 days of onset clinical manifestations. The antibiotic prescription rate in relation to the etiology of an ARI determined according to clinical signs was: for the bacterial etiology – 89.9%; mixed – 84.6%; unknown – 56.8%; viral – 19.8%. Among the doctors participating in the study, 94.9% prescribed antibiotics in ARIs, 61% of which in viral etiology of acute respiratory infections. The most commonly prescribed were: associated semisynthetic penicillins – 33.2%; cephalosporins generation I, II, III – 21.19%; semisynthetic penicillins with broad-spectrum of action – 18.93%.

Conclusions. The results of the study found that antibiotic prescription practices in ARIs in primary care correspond to the recommendations of the national and international guidelines only in 49.56% of the cases, being similar to the data from EU and US countries. Each participant prescribed antibiotics in ARIs at least once, but 61% of the participants also in their viral etiology. Children predominantly up to 5 years of age were treated more frequently with antibiotics, routinely broad-spectrum antibiotics being used. In the context of the above, the hypothesis regarding the spread of inappropriate antibiotic prescribing practices in primary sector is supported.

Key words: antibiotics, acute respiratory tract infection, general practitioners, use of antibiotics, primary care, antibiotic resistance, rational use of antibiotics.

Introduction

In most cases, acute respiratory infections (ARIs) are caused by viruses, and antibiotics are widely prescribed, although their use in viral infections is unjustified. Studies in Europe and USA have shown that antibiotics are prescribed in over 50% of patients with ARI [1-3]. Although guidelines do not recommend treatment of acute respiratory infections with antibiotics, most prescriptions for antibiotics in primary health care (PHC) are prescribed to patients with such conditions [4-6]. For example, in USA for acute bronchitis in adults in emergency departments and primary care, antibiotics were prescribed in 73% of cases and for acute pharyngitis in children in 60% of cases, despite the fact that only 37% of cases acute pharyngitis is caused by bacteria [7-9]. Similar antibiotic prescription practices in respiratory infections in young and middle-aged adults in primary care were also observed in the United Kingdom, where for acute superior respiratory infections, considered by viral etiology, antibiotics were prescribed in more than 80% cases [10].

Increased use of antibiotics is the main determinant of the antibiotic resistance growth [1, 2]. Overall, there was a 30%

Utilizarea sporită de antibiotice este determinanta principală a creșterii ratei de rezistență la antibiotice [1, 2]. La nivel global, s-a înregistrat creșterea cu 30% a consumului total de AB. În țările economic dezvoltate, pe cap de locuitor consumul de AB este mai mare, însă, se observă creșterea consumului acestora și în țările cu un nivel mediu și redus de dezvoltare [11-12]. Conform datelor din 35 de țări, *European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC)* a constatat că cel mai înalt nivel de utilizare a AB este în țările sud-europene: Grecia, Franța și Italia [13, 14]. În țările nord-europene s-au înregistrat rate reduse de utilizare a AB, cu cel mai mic nivel de consum în Olanda. Ratele sporite de rezistență la AB au fost înregistrate în țările cu consumul sporit, preponderent în sud-estul Europei, comparativ cu nordul acesteia [11-13].

În întreaga lume s-a observat o tendință de utilizare a antibioticelor cu spectru larg de acțiune, în special, pentru infecțiile respiratorii, unde pot fi eficiente și AB cu spectru îngust. Cele mai prescrise antibiotice, atât în SUA, cât și în Europa, au fost penicilinele și cefalosporinele, care au constituit 60% din consumul total în 2010, cu o creștere de 41% față de anul 2000 [14]. Actualmente, conform datelor *ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control)* (2017), penicilinele și cefalosporinele rămân cele mai frecvente AB utilizate în condiții de ambulator în toate țările UE și variază, pentru peniciline, de la 36% (Germania) la 71% (Slovenia) și pentru cefalosporine – de la 0,2% (Danemarca) la 21% (Germania) [15].

Meta-analiza studiilor care au investigat corelația dintre utilizarea de antibiotice și dezvoltarea antibioretistenței la nivelul tractului respirator în AMP au demonstrat un grad înalt de asociere dintre aceste fenomene. Durata prelungită de administrare și cure multiple cu AB au fost asociate cu rate mai sporite de rezistență. Persoanele care au primit antibiotic în AMP pentru infecții respiratorii dezvoltă rezistență bacteriană la acel antibiotic și rata rezistenței este cea mai mare în luna următoare tratamentului antibacterian, dar poate persista până la 12 luni [16]. Acest efect sporește răspândirea în comunitate a microorganismelor rezistente la antibioticele de primă linie și condiționează necesitatea utilizării antibioticelor de linia a doua. Numeroase studii au confirmat faptul că rezistența antimicrobiană este corelată cu utilizarea excesivă și inadecvată a antibioticelor, astfel, contribuind la selecția naturală de tulpini rezistente. Numărul de microorganisme rezistente la AB este în creștere, iar infecțiile provocate de tulpinile rezistente au impact asupra morbidității și mortalității, prelungind durata tratamentului și al spitalizării, sporind de 2 ori rata de deces, comparativ cu infecțiile sensibile la antibiotice [1, 11]. În fiecare an se înregistrează circa 400 de mii de cazuri de infectări cu tulpini rezistente, care provoacă 25 de mii de decese. În țările UE, pierderile economice provocate de microorganismele rezistente se estimează la peste 1,5 miliarde de euro în fiecare an. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, în colaborare cu *American Academy of Pediatrics (AAP)*, au remarcat că rezistența la antibiotice rămâne o preocupare majoră pentru sănătatea publică și utilizarea adecvată a antibioticelor este un obiectiv de calitate important pentru domeniul sănătății [17].

Deși se observă creșterea ratei de rezistență la antibiotice, studii referitoare la practicile de prescriere a antibioticelor în

increase in total antibiotic consumption. In economically developed countries, antibiotic consumption per capita is higher, but its consumption growth is also noticeable in countries with medium and low levels of development [11-12]. According to data from 35 countries, the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) found that the highest level of antibiotic use is in South-European countries: Greece, France and Italy [13, 14]. In North European countries, low antibiotic rates were recorded, with the lowest consumption level in Netherlands. High antibiotic resistance rates were recorded in countries with increased consumption, predominantly in Southeastern Europe compared to Northern Europe [11-13].

Worldwide, there has been a trend towards the use of broad-spectrum antibiotics, especially for respiratory infections, where narrow-spectrum antibiotics may also be effective. The most prescribed antibiotics, both in US and Europe, were penicillins and cephalosporins, which accounted for 60% of total consumption in 2010, with an increase of 41% compared to 2000 [14]. Currently, according to *European Center for Disease Prevention and Control (ECDC)* (2017), penicillins and cephalosporins remain the most common antibiotics used in ambulatory conditions in all EU countries and vary for penicillins from 36% (Germany) to 71% (Slovenia) and for cephalosporins from 0.2% (Denmark) to 21% (Germany) [15].

The meta-analysis of studies that investigated the correlation between the use of antibiotics and the development of resistance in the respiratory tract in AMP showed that exposure to antibiotics was significantly associated with resistance. Prolonged administration and multiple antibiotic treatments were associated with increased rates of resistance. Individuals who received antibiotic for respiratory infections in PHC develop bacterial resistance to that antibiotic, and the resistance rate is the highest in the month following antibacterial treatment but may persist for up to 12 months [16]. This effect increases the spread of first-line antibiotic-resistant microorganisms in the community, and makes the need for second-line antibiotics to be used. Numerous studies have confirmed that anti-microbial resistance is correlated with excessive and inappropriate use of antibiotics, thus contributing to the natural selection of resistant strains. The number of antibiotic-resistant micro-organisms is increasing, and the infections caused by resistant strains have an impact on morbidity and mortality, prolonging the duration of treatment and hospitalization, increasing twice the death rate compared to antibiotic-sensitive infections [1, 11]. Every year about 400,000 cases of resistant strains are reported, which causes 25,000 deaths. In EU countries, economic losses caused by resistant microorganisms are estimated at over € 1.5 billion each year. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* in collaboration with *American Academy of Pediatrics (AAP)*, noted that antibiotic resistance remains a major concern for public health and the proper use of antibiotics is an important quality objective for the health sector [17].

Although the increase in the antibiotic resistance rate is observed, studies on antibiotic prescribing practices in the PHC sector in Republic of Moldova are limited, with emphasis being placed on their use in hospitals [18-21]. Current study

sectorul de AMP în Republica Moldova sunt limitate, accentul fiind pus pe utilizarea lor în spitale [18-21]. În studiul curent, au fost estimate practicile de utilizare a AB de către medicii de familie în rețeaua de asistență medicală primară (AMP).

Material și metode

Studiul transversal a fost efectuat pe un eșantion de 465 de medici de familie din diferite instituții de asistență medicală primară (AMP) din Republica Moldova. Participanții, medici de familie, au fost informați despre scopul, obiectivele studiului și invitați să participe. În cadrul ședințelor Asociației Medicilor de Familie, la întrunirile săptămânale ale medicilor din instituțiile de AMP, am oferit informație referitor la condițiile de participare și am obținut acordul informat. Participarea medicilor de familie în studiu a fost voluntară și confidențială. În studiu au fost incluși MF care au exprimat consimțământul de a participa. Au participat medici de familie din municipiile Chișinău și Bălți, precum și din 22 de centre de sănătate raionale din Republica Moldova. Participanții au primit codul unic individual și recomandări referitor la îndeplinirea chestionarului „Happy Audit 2”, propus de BARN (*Baltic Antibiotic Resistance Network*), rețeaua de colaborare a țărilor Baltice pentru reducerea rezistenței la antibiotice, la care a aderat și Republica Moldova [22, 23]. Proiectul de cercetare a fost aprobat de către Comitetul de Etică al USMF „Nicolae Testemițanu” (avizul nr. 56 din 12.06.2015).

Fiecare medic de familie a completat, cel puțin, 30 de înregistrări despre pacienți cu IRA consultați în condiții de oficiu medical pe parcurs a două săptămâni consecutive în perioada noiembrie-martie 2014-2015. Chestionarul a reflectat următoarele date ale pacientului cu IRA: genul; ziua de boală la momentul adresării; semnele clinice; tipul infecției (virală, bacteriană, mixta) în baza semnelor clinice; examinări paraclinice recomandate; diagnosticul clinic (IRVA, rinită acută, faringită acută, amigdalită acută, sinuzită acută, otită medie acută (AOM), bronșită acută, pneumonie comunitară și exacerbări acute ale bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC), alte infecții; grupa(e) de antibiotice recomandată(e); antibiotic(e) amânat(e) (până la apariția semnelor de infecție bacteriană); refuzul pacientului de a fi tratat cu AB; insistența pacientului pentru AB. Datele au fost stocate cu ajutorul SGBD-ului Microsoft SQL Server 2017 (X64) Developer Edition și prelucrate în procesor tabelar Microsoft Excel 2016.

Rezultate

Rata de răspuns a medicilor pentru participarea în studiu a constituit 92,4% (465/503), care a reprezentat 27% (465/1740) din totalul medicilor de familie din RM (2014). Din cauza datelor lipsă sau incomplete din chestionar, au fost eliminați 32 de participanți medici din studiu, care au înregistrat 1051 de cazuri de IRA. În studiu au fost incluși 433 de medici de familie, dintre care, din regiunea nord au constituit 30,0%, centru – 23,0% și sud – 28,0%. Participanții din municipiul Bălți și Chișinău au constituit 19%. La 13068 de pacienți s-au înregistrat 13624 de forme de infecții respiratorii, dintre care, formele acute de infecții respiratorii superioare și inferioare au constituit 83,7% (11415) de cazuri (rinofaringită acu-

has estimated the use of antibiotics by family physicians in primary health care (PHC).

Material and methods

The transversal study was performed on a sample of 465 family doctors from different primary health care institutions in Republic of Moldova. Family doctors were informed about the purpose, objectives of the study, and invited to participate. During the meetings of the Family Doctors Association and weekly meetings of doctors from PHC institutions, we provided information on the conditions of participation and obtained the informed consent. The participation of family doctors in the study was voluntary and confidential. In the study were included general practitioners who expressed their consent to participate. There were family doctors from the Chisinau and Balti municipalities, as well as from 22 health district centers from Republic of Moldova. Participants received an individual code and recommendations on filling in the *Happy Audit 2* questionnaire, proposed by *Baltic Antibiotic Resistance Network* (BARN), a collaborative network of Baltic countries to which Republic of Moldova also joined [22, 23]. The research project was approved by the Ethics Committee of *Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy* (notice no. 56 of 12.06.2015).

Each family doctor completed at least 30 records of ARI patients consulted under medical office conditions for two consecutive weeks between November-March 2014-2015. The questionnaire reflected the following ARI patient data: gender; the day of illness at the time of addressing; clinical signs; type of infection (viral, bacterial, mixed) based on clinical signs; recommended paraclinical examinations; clinical diagnosis (AVRI, acute rhinitis, acute pharyngitis, acute tonsillitis, acute sinusitis, acute otitis media, acute bronchitis, community pneumonia and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), other infections); the recommended antibiotic group (s); postponed antibiotic (s) (until signs of bacterial infection); patient refusal to be treated with antibiotic; patient insistence for antibiotic. The data was stored with Microsoft SQL Server 2017 (X64) Developer Edition SGBD and processed in Microsoft Excel 2016 spreadsheet processor.

Results

The physicians' response rate for participation in the study was 92.4% (465/503), which accounted for 27% (465/1,740) of all family doctors from Republic of Moldova (2014). Due to missing or incomplete data in questionnaire, 32 physicians were removed from the study, with 1051 cases of ARI. The study included 433 family doctors, of which 30% – from the northern region, 23.0% – center and 28.0% – south. Participants from Balti and Chisinau accounted for 19%. In 13,068 patients there were 13,624 forms of respiratory infections, of which acute forms of upper and lower respiratory infections accounted for 83.7% (11,415) cases (acute rhino pharyngitis, acute tonsillitis, acute sinusitis, acute otitis media, bronchitis acute) caused by viruses in 90% of cases. Community pneumonia, exacerbations of chronic obstructive pulmonary dis-

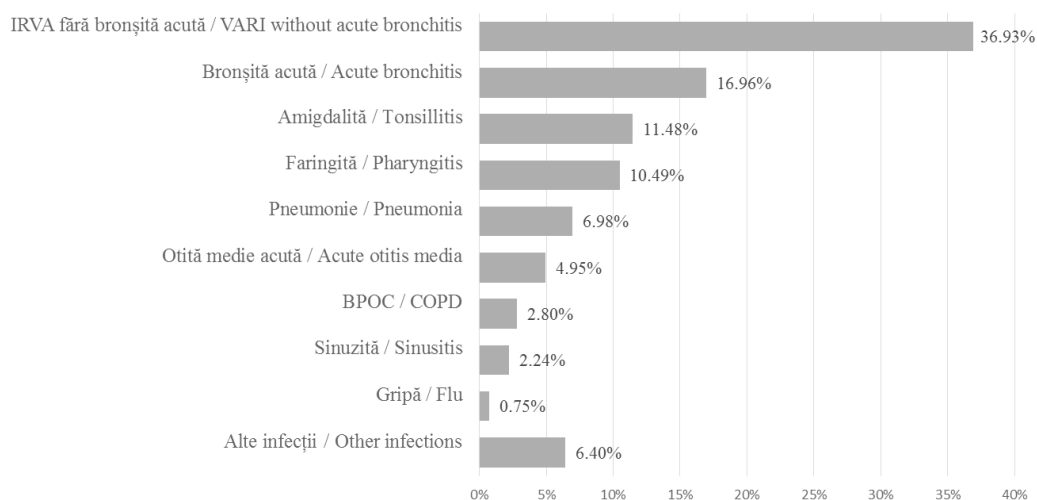


Fig. 1 Frecvența formelor clinice de infecții respiratorii.
Fig. 1 Frequency of clinical forms of respiratory infections.

tă, amigdalită acută, sinuzită acută, otită medie acută, bronșită acută), provocate de virusuri în 90% din cazuri. Pneumonia comunitară, exacerbările bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC), bronșectaziile sau alte afecțiuni pulmonare au constituit 16,3% din cazuri. Toate cazurile au fost diagnosticate după criteriile clinice și paraclinice.

Cele mai frecvente diagnostice stabilite în perioada rece a anului s-au dovedit a fi IRVA nespecificată (36,93%), urmat de bronșite (16,96%), amigdalite (11,48%) și faringite acute (10,49%) (Figura 1).

Studiul a constatat că infecțiile respiratorii acute au fost tratate cu antibiotice în 50,44% din cazuri, dintre care, în 32,26% din cazuri în primele trei zile de debut (Figura 2).

Cea mai mare parte dintre medicii participanți (99,9%), cel puțin o singură dată, au prescris antibiotice în infecții respiratorii acute, dintre care, 94,9% au aplicat remedii antibacteriene în primele 3 zile de la debutul infecțiilor respiratorii. S-au

ease (COPD), bronchiectasis, or other lung disease accounted for 16.3% of cases. All cases were diagnosed according to clinical and paraclinical criteria.

The most common diagnoses in the cold period of the year were non-specified AVRI (36.93%), followed by bronchitis (16.96%), tonsillitis (11.48%) and acute pharyngitis (10.49%) (Figure 1).

The study found that acute respiratory infections were treated with antibiotics in 50.44% of cases, of which 32.26% in the first three days of onset (Figure 2).

Most of the attending physicians (99.9%) at least once prescribed antibiotics in acute respiratory infections, of which 94.9% applied antibacterial remedies within the first 3 days of onset of respiratory infections. There were antibiotic prescribing practices in respiratory infections of viral etiology in 61% of the participants (Figure 3).

High rates of antibiotic prescription were recorded in acute

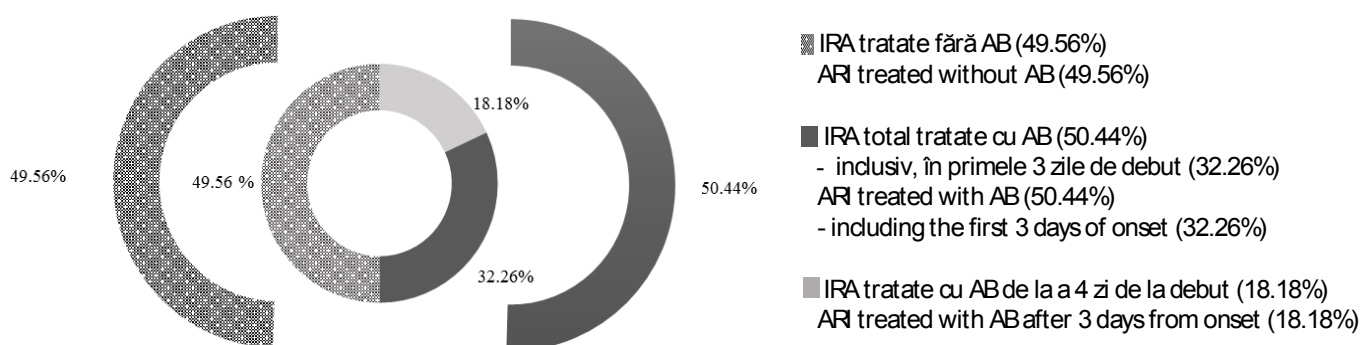


Fig. 2 Ponderea cazurilor de infecții respiratorii acute (IRA) tratate cu AB, inclusiv în primele 3 zile de debut.
Fig. 2 The proportion of cases of ARI treated with antibiotic including the first 3 days of onset.

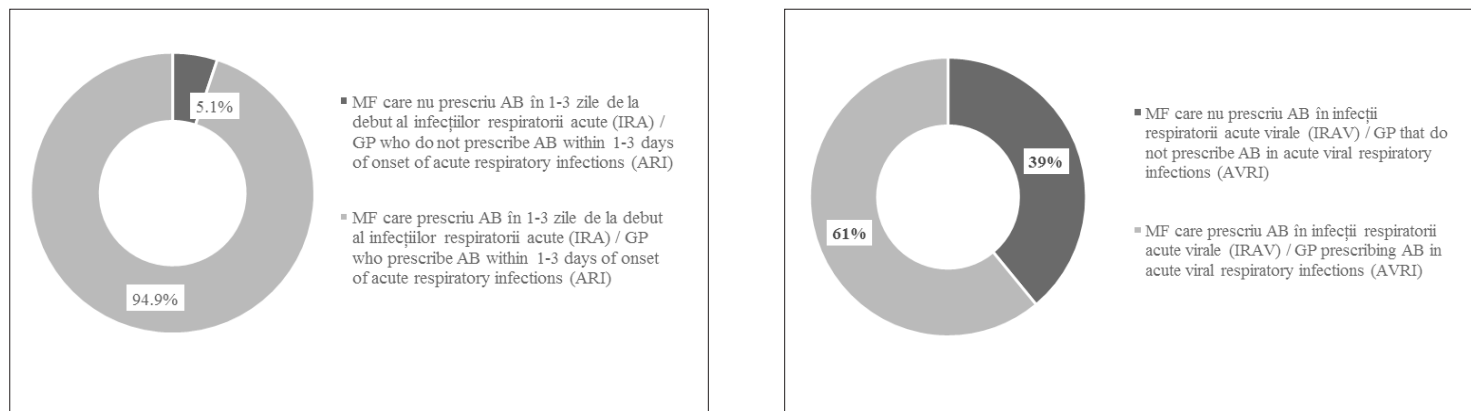


Fig. 3 Ponderea medicilor care au prescris antibiotice în infecții respiratorii acute, inclusiv, virale și în primele 3 zile de la debut.
Fig. 3 The proportion of doctors prescribing antibiotics in acute respiratory infections including viral infections and within the first 3 days of onset.

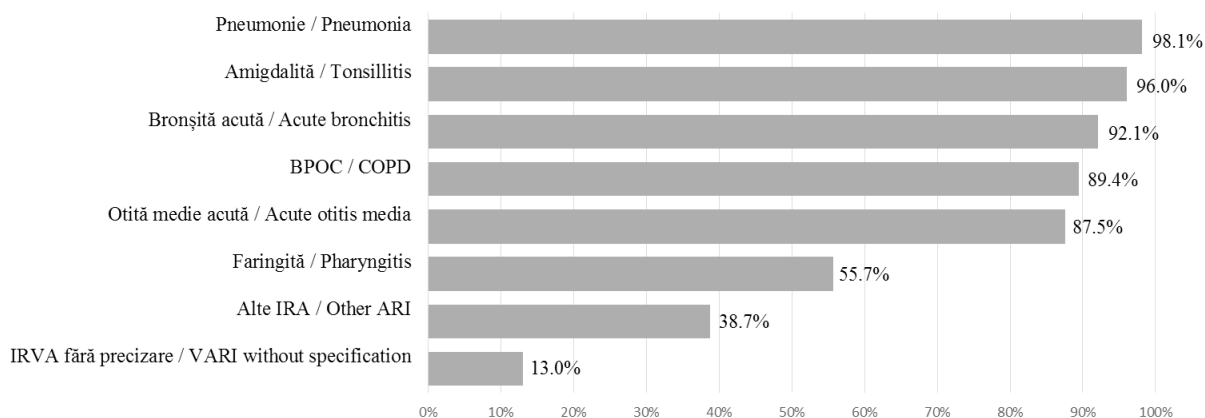


Fig. 4 Ponderea formelor clinice de infecții respiratorii tratate cu antibiotice.
Fig. 4 The proportion of clinical forms of respiratory infections treated with antibiotics.

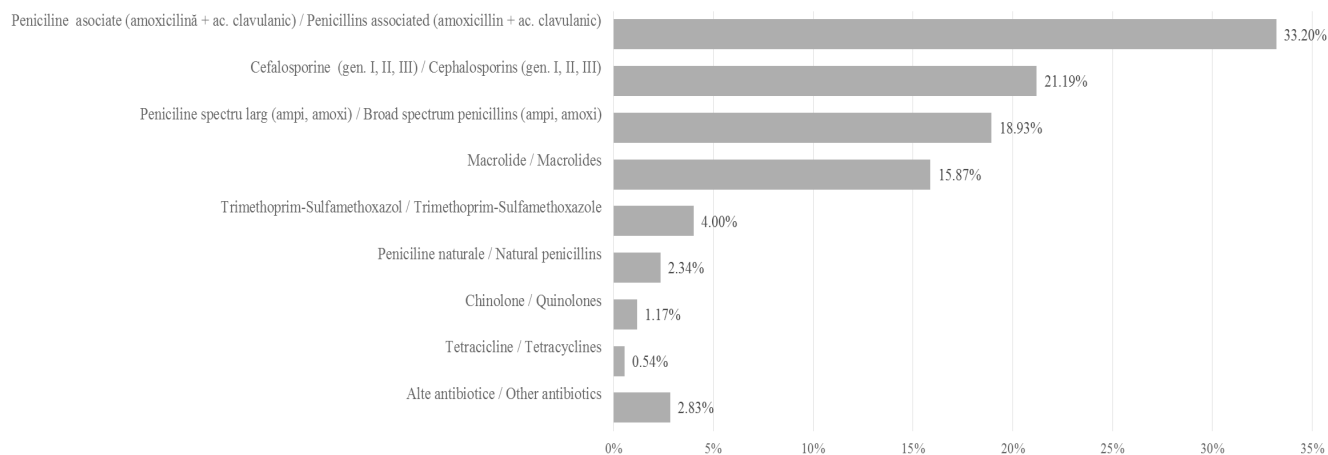


Fig. 5 Ponderea antibioticelor frecvent utilizate în tratamentul infecțiilor respiratorii acute.
Fig. 5 The proportion of antibiotics commonly used in the treatment of acute respiratory infections.

înregistrat practici de prescriere a antibioticelor în infecții respiratorii de etiologie virală la 61% din participanți (Figura 3).

Rate înalte de prescriere a AB s-au înregistrat în bronșite acute (92,1%), otite medii acute (87,5%), precum și în infecții respiratorii de etiologie virală fără precizarea formelor clinice (13,0%) (Figura 4).

În tratamentul infecțiilor respiratorii acute la nivel primar, s-a înregistrat predominarea utilizării penicilinelor semisintetice asociate (amoxicilină + ac. clavulanic, ampicilină + oxacilină) – 33,2%; cefalosporinelor de generația I, II, III – 21,19%; penicilinelor semisintetice cu spectru larg de acțiune (ampicilină, amoxicilină) – 18,93%, precum și macrolidelor – 15,87% (Figura 5).

S-a observat predominarea prescrierilor de antibiotice în primele 3 zile de debut al infecțiilor respiratorii virale la copiii mici și preșcolari (1-5 ani), cu reducerea triplă a prescrierilor la copiii școlari, adolescenți, tineri și cu descreștere semnificativă la persoanele după 50 ani.

Discuții

Categoria de infecții respiratorii virale acute (IRVA) include: răceala simplă, provocată, adesea, de adenovirusuri, paramyxovirusuri (virusul paragripei, virusul respirator sincițial), cu manifestări clinice variate ca formă și gravitate, în funcție de gradul de intoxicație. În infecțiile respiratorii acute, s-au inclus infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare și inferioare: rinita, faringita, otita, sinuzita, laringo-traheita, bronșita acută, bronșiolita, cu excepția pneumoniei comunitare, bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC), bronșectaziilor sau altor infecții cronice care stau la baza afecțiunilor pulmonare, fiind complicații post virale condiționate de bacterii [24]. Deși ghidurile standardizate nu recomandă antibiotice pentru tratamentul infecțiilor acute ale tractului respirator [4, 5], în SUA majoritatea rețetelor pentru antibiotice au fost prescrise anume la această categorie de pacienți [16]. Pentru bronșita acută la adulți au fost înregistrate prescrieri de AB în 73% din cazuri [25].

Rezultatele studiului realizat demonstrează că în RM pentru bronșita acută au fost prescrise AB în 92,1% din cazuri (pentru toate categoriile de vârstă), dintre care, pentru adulți – în 56,28% din cazuri.

Ghidurile clinice existente recomandă tratamentul cu antibiotice în afecțiunile acute ale tractului respirator pentru adulți și copii doar în prezența anumitor indicații sau pentru unele categorii specifice de pacienți care suportă astm bronșic, BPOC, boli concomitente grave [4-6, 25, 26].

Analiza datelor din Ancheta Națională de Îngrijire Medicală Ambulatorie și Ancheta Națională de Îngrijire Medicală Spitalicească din SUA în perioada 1997-2010 au indicat că AB au fost prescrise în 60% din cazuri de faringită la copii, în pofida faptului că numai 37% din episoadele de faringită acută sunt cauzate de bacterii [10, 25]. Datele obținute în studiu demonstrează că, în RM, rata de prescriere a AB în faringitele acute a constituit 55,7%, dintre care la copii – în 64,75% din cazuri.

Asemenea practici de prescriere a AB în sectorul primar au fost observate și în Regatul Unit, unde antibioticele au fost prescrise la mai mult de 80% de pacienți cu IRA, recunoscute,

bronchitis (92.1%), acute otitis media (87.5%) and in respiratory infections of viral etiology without specifying clinical forms (13.0%) (Figure 4).

In the treatment of acute respiratory infections at primary level, the prevalence of the use of associated semisynthetic penicillins (amoxicilline + clavulanic acid, ampicilline + oxacilline) was 33.2%; cephalosporins generation I, II, III – 21.19%; semi-synthetic penicillins with broad-spectrum of action (ampicilline, amoxicilline) – 18.93%, and macrolides – 15.87% (Figure 5).

The prevalence of antibiotic prescriptions over the first 3 days of onset of viral respiratory infections was observed in small and preschool children (1-5 years), with triple reduction of prescriptions in school children, adolescents, young people and significantly decreasing in individuals after 50 years.

Discussion

The category of acute viral respiratory infections (AVRI) includes: simple cold often caused by adenoviruses, paramyxoviruses (paragripal virus, syncytial respiratory virus) with clinical manifestations varying in form and gravity depending on the degree of intoxication. Acute respiratory infections include acute upper and lower respiratory tract infections: rhinitis, pharyngitis, otitis, sinusitis, laryngo-tracheitis, acute bronchitis, bronchiolitis, excluding community-acquired pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) chronic infections that underlie lung diseases, being post-viral complications caused by bacteria [24]. Although standardized guidelines do not recommend antibiotics for the treatment of acute respiratory infections [4, 5], the majority of antibiotic prescriptions in US have been prescribed for this category of patients [16]. For acute bronchitis in adults, antibiotic prescriptions were recorded in 73% of cases [25].

The results of the study show that in Republic of Moldova for acute bronchitis antibiotics were prescribed in 92.1% of cases (for all age groups), of which for adults in 56.28% of cases.

Existing clinical guidelines suggest treatment with antibiotics in acute respiratory tract disorders in adults and children only in the presence of certain indications, or for some specific categories of bronchial asthma patients, COPD, concomitant serious illnesses [4-6, 25, 26].

The analysis of the data from the National Ambulatory Medical Survey and the National Hospital Health Survey from USA between 1997 and 2010 indicated that antibiotics were prescribed in 60% of cases of pharyngitis in children despite the fact that only 37% of episodes of acute pharyngitis is caused by bacteria [10, 25]. The data obtained in this study show that in Republic of Moldova the prescribing rate of antibiotics in acute pharyngitis was 55%, of which in children 64.75% of cases.

Such antibiotic prescribing practices in primary sector were also observed in United Kingdom where antibiotics were prescribed in more than 80% of patients with ARI, generally recognized as having a viral etiology [10]. In Republic of Moldova for acute respiratory infections, antibiotics were prescribed in 51.9% of cases.

în general, ca având o etiologie virală [10]. În RM, pentru IRA au fost prescrise antibiotice în 51,9% de cazuri.

„Dacă infecțiile căilor respiratorii se vindecă fără tratamente specifice, care ar fi cauza prescrierilor de antibiotice între 52% și 100% din cazuri, cu o medie de 88%?” [27]. În general, s-a dovedit că prescrierea AB este influențată de mai mulți factori, printre care se numără: factorii socio-culturali și socio-economici, convingerile culturale ale pacienților și medicilor, cererea pacienților, auto-medicația, serviciile private ș.a. [28]. În diferite țări, oamenii posedă diferite idei și convingeri despre sănătate, cauzele bolilor și modalităților de tratament. Medicii sunt predispuși să respecte preferințele pacienților, inclusiv, tratamentul cu antibiotice, pentru a evita dezamăgirea și pierderea pacienților, în special, în condiții de activitate privată. Un studiu care a inclus mai mult de 1000 de medici din Marea Britanie, a constatat că 55% s-au simțit sub presiunea pacienților de a prescrie antibiotice, chiar dacă erau siguri că acestea nu sunt necesare [29]. Conceptele greșite și incertitudinea cu privire la rolul antibioticelor există și printre pacienți. Un studiu european a arătat că aproximativ jumătate dintre pacienți credeau că antibioticele sunt eficiente în tratarea virusurilor, cu diferențe considerabile între țări. Referitor la utilizarea de antibiotice, s-a constatat că pacienții educați/informați pot renunța la utilizarea antibioticelor, fiind mai preocupați de consecințe și rezistența bacteriană [30].

Atitudinile clinicienilor asupra antibioticelor joacă un rol important în prescrierea lor exagerată, dar aceasta mai poate fi determinată de procentul medicamentelor generice de pe piață și de factorii economici, inclusiv, presiunea companiilor farmaceutice [31]. Promovarea agresivă din partea industriei farmaceutice, lipsa de încredere în competența medicilor reprezintă un motiv pentru auto-medicație. Recăștigarea încrederii va duce la creșterea satisfacției pacientului și a utilizării antibioticelor pe bază de rețetă [32]. Prescrierea antibioticelor în infecțiile tractului respirator a fost și rămâne foarte răspândită, fiind determinată de mai mulți factori, deși, fără motive certe și bine justificate. Este posibil de redus prescrierea antibioticelor în multe infecții respiratorii acute, fără a compromite sănătatea pacienților, respectând, totodată, principiul ne-dăunării. Datoria medicilor din asistența primară este de a prescrie antibiotice numai atunci când sunt necesare, deci, în mai puțin de 20% din cazuri de IRA. Dezvoltarea de programe educaționale (orientate spre profesioniști și comunitate) ar putea schimba percepțiile și atitudinile privind utilizarea adecvată a antibioticelor și diminuarea practicilor de auto-medicație cu antibiotice [4]. Aplicarea de măsuri educaționale orientate spre prescriptori și utilizatori ar spori aderența la recomandările ghidurilor, respectiv, utilizarea rațională și reducerea rezistenței bacteriene [31, 32].

Concluzii

Rezultatele studiului au constatat că practicile de prescriere a antibioticelor în IRA la nivel de asistență medicală primară sunt conform recomandărilor ghidurilor naționale și internaționale doar în 49,56% din cazuri, fiind asemănătoare cu datele din țările UE și SUA. Fiecare participant a prescris

„If respiratory infections heal without specific treatments, which is the cause of antibiotic prescriptions between 52% and 100% of cases, with an average of 88%?” [27]. În general, antibiotic prescription has been shown to be influenced by several factors, including: socio-cultural and socio-economic factors, cultural beliefs of patients and physicians, patient demand, self-medication, private services and others [28]. In different countries, people have different ideas and beliefs about health, causes of illness and treatment. Physicians are prone to comply with patient preferences, including antibiotic treatment, to avoid disappointment and loss of patients, especially in private activity. A study involving more than 1,000 doctors in UK found that 55% felt under the pressure of patients to prescribe antibiotics, even though they were sure antibiotics were not needed [29]. Misconceptions and uncertainty about the role of antibiotics exist among patients too. A European study showed that about half of the patients believed antibiotics were effective in treating viruses, with considerable differences between countries. Regarding the use of antibiotics, it was found that educated / informed patients can give up antibiotics and are more concerned with bacterial consequences and resistance [30].

Clinicians' attitudes to antibiotics play an important role in their excessive prescription, but this can also be determined by the percentage of generic medicines on the market and by economic factors including the pressure of pharmaceutical companies [31]. Aggressive promotion by the pharmaceutical industry, lack of confidence in the competence of doctors is a reason for self-medication. Gaining confidence will increase patient satisfaction and the use of prescription antibiotics [32]. Prescription of antibiotics in respiratory tract infections has been and remains very high, being determined by several factors, although without clear and well-founded reasons. It is possible to reduce antibiotic prescription in many of the acute respiratory infections without compromising the health of patients, respecting the principle of non-harm. The duty of primary care physicians is to prescribe antibiotics only when needed, so in less than 20% of ARI cases. Developing educational programs (professionals and community oriented) could change perceptions and attitudes about proper use of antibiotics and reduce antibiotic self-medication practices [4]. The application of educational measures aimed at prescribers and users would increase the adherence to the recommendations of the guides, respectively the rational use and the reduction of bacterial resistance [31, 32].

Conclusions

The results of the study found that antibiotic prescription practices in ARIs in primary care correspond to the recommendations of the national and international guidelines only in 49.56% of the cases, being similar to the data from EU and US countries. Each participant prescribed antibiotics in ARIs at least once, but 61% of the participants also in their viral etiology. Children predominantly up to 5 years of age were treated more frequently with antibiotics, routinely broad-spectrum antibiotics being used. In the context of the above, the hypothesis regarding the spread of inappropriate antibiotic prescribing practices in primary sector is supported.

antibiotice în IRA, cel puțin, o singură dată, dar 61% dintre participanți – și în etiologia virală a acestora. Mai frecvent, tratați cu antibiotice au fost copiii, preponderent cu vârsta de până la 5 ani, de rutină fiind utilizate antibiotice cu spectru larg de acțiune. Cele expuse susțin ipoteza privind răspândirea practicilor nepotrivite de prescriere a AB în sectorul primar.

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

Ambii autori au contribuit la elaborarea și scrierea manuscrisului. Versiunea finală a manuscrisului a fost aprobată de ambii autori.

Referințe / references

- Ganter B., Stelling J. Expert consultation on antimicrobial resistance. *WHO Europe*, 2011; 38 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3089396/].
- Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). [https://doi.org/10.2900/6928].
- Cars O., Högberg L., Murray M., Nordberg O., Sivaraman S., Lundborg C., So A., Tomson G. Meeting the challenge of antibiotic resistance. *BMJ*, 2008; 337: a1438. doi: 10.1136/bmj.a1438.
- Harris A., Hicks M. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American college of physicians and the centers for disease control and prevention. *Annals of Internal Medicine*, 2016; 164 (6): 425-434. [https://doi.org/10.7326/M15-1840].
- Yoon Y., Park C., Kim J., Hwang W. Guidelines for the antibiotic use in adults with acute upper respiratory tract infections. *Infection and Chemotherapy*, 2017; 49 (4): 326-352. [https://doi.org/10.3947/ic.2017.49.4.326].
- Nguyen A. (2017). Diseases, treatment / management of upper respiratory tract infection (URI) in adults. [https://integrisok.com/resources/physician-update/2017-october/-/media/968272d3051b42f1806a49a671c707b7.ashx?revision=531fbc21-3512-4191-9f7c-f80271a26e5b].
- Barnett M., Linder J. Antibiotic prescribing to adults with sore throat in the United States, 1997-2010. *JAMA Intern Med*, 2014; 174 (1): 138-40.
- Peterson K., Winthrop K., Cantor A. Improving antibiotic prescribing for uncomplicated acute respiratory tract infections. *Editors Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US)*; 2016.
- Dooling K., Shapiro D., Van Beneden C. *et al.* Overprescribing and inappropriate antibiotic selection for children with pharyngitis in the United States, 1997-2010. *JAMA Pediatr.*, 2014; 168 (11): 1073-4.
- Gulliford M., Dregan A., Moore M. Continued high rates of antibiotic prescribing to adults with respiratory tract infection: survey of 568 UK general practices. *BMJ Open*, 2014; 274 (10): e006245. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006245.
- Goossens H., Ferech M., Vander R., Goossens H., Ferech M., Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet*, 2005; 365 (12): 579-587. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17907-0].
- Goossens H., Ferech M., Coenen S., Stephens P. Comparison of outpatient systemic antibacterial use in 2004 in the United States and 27 European Countries. *Clinical Infectious Diseases*, 2007; 44 (8): 1091-1095. [https://doi.org/10.1086/512810].
- Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 2009; 15 (Suppl. 3): 12-15. [https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02725.x].
- Van Boeckel T., Gandra S., Ashok A., Caudron Q., Grenfell B. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *The Lancet Infectious Diseases*, 2014; 14 (8): 742-750. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70780-7].
- Annual Epidemiological Report for 2016 (Antimicrobial Consumption). ECDC. *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*, 2018; 16. [https://doi.org/10.1016/j.brat.2006.11.008].
- Costelloe C., Metcalfe C., Lovering A., Mant D., Hay A. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2010; 340: c2096-c2096. [https://doi.org/10.1136/bmj.c2096].
- Gelband H., Miller-Petrie M., Pant S., Gandra S., Levinson J. *The State of the World's Antibiotics*, 2015; 8 (2): 30-34. [https://www.researchgate.net/publication/308721773_The_State_of_the_World's_Antibiotics_2015].
- Prisacari V. *Epidemiologie și microbiologie*. pp. 12-96. [http://library.usmf.md/old/downloads/anale/vol_2_xii/xii_2_p012-096_4_epidemiologie.pdf].
- Cojocaru R. Evaluarea rezistenței antimicrobiene (AMR) în Moldova. AMR workshop on National AMR surveillance and Antimicrobial Susceptibility Testing (AST) and Interpretation. *WHO Regional Office for Europe*, Chișinău, 2014; p. 10.
- Burduniuc O. Evoluția rezistenței la antibiotice – problemă urgentă mondială (p. 36-41). [http://library.usmf.md/old/downloads/anale/vol_2_xii/xii_2_p012-096_4_epidemiologie.pdf].

21. Bernaz E. Utilizarea antibioticelor și rezistența antimicrobiană. [http://www.akademos.asm.md/files/44_50_Utilizarea%20antibioticelor%20si%20rezistenta%20antimicrobiana.pdf].
22. [https://www.researchgate.net/figure/The-HAPPY-AUDIT-registration-sheet_fig2_44299922].
23. [https://www.academia.edu/15375666/Health_Alliance_for_Prudent_Prescribing_Yield_and_Use_of_Antimicrobial_Drugs_in_the_Treatment_of_Respiratory_Tract_Infections_HAPPY_AUDIT].
24. Rusu G., Serbenco L., Meximenco E. Protocol clinic național. Infecții respiratorii virale acute. [http://www.old.ms.md/_files/6119-PCN-50%2520IRVA.pdf].
25. Zoorob R., Sidani M. Antibiotic use in acute upper respiratory tract infections. *Am. Fam. Physician*, 2012; 86 (9): 817-822. [<https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.27>].
26. Aron M., Harris M., Lauri A. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults. *American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention*. [<http://annals.org/on01/20/2016>].
27. Hay A., Tilling K. Can 88% of patients with acute lower respiratory infection all be special? *The British Journal of General Practice* : *The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 2014; 64 (619): 60-62. [<https://doi.org/10.3399/bjgp14X676636>].
28. Masiero G., Filippini M., Ferech M. Socioeconomic determinants of outpatient antibiotic use in Europe. *J. Public Health*, 2010; 55 (5): 469-478.
29. Cole A. GPs feel pressurised to prescribe unnecessary antibiotics, survey finds. *BMJ*, 2014; 349: g5238. [<https://doi.org/10.1136/bmj.g5238>].
30. Safety F. Antimicrobial Resistance Fieldwork Publication Survey requested by the *European Commission Report*. [<https://doi.org/10.2875/760366>].
31. Altiner A., Brockmann S., Sielk M. Reducing antibiotic prescriptions for acute cough by motivating GPs to change their attitudes to communication and empowering patients: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2007; 60 (3): 638-644. [<https://doi.org/10.1093/jac/dkm254>].
32. Topor G., Grosu I.-A., Ghiciuc, C., Strat A., Lupușoru C. Awareness about antibiotic resistance in a self-medication user group from Eastern Romania: a pilot study. *PeerJ*, 2017; 5: e3803. [<https://doi.org/10.7717/peerj.3803>].