

UTILIZAREA RAȚIONALĂ ȘI OPTIMIZAREA ASIGURĂRII CU ANTIMICROBIENE SISTEMICE ÎN SPITALE

Emilian Bernaz

Centrul Național Științifico – Practic de Medicină Urgență

Rezumat

Raționalizarea utilizării și optimizarea asigurării cu antibiotice a instituțiilor medicale rămân a fi obiective permanente la ordinea de zi a medicilor și farmaciștilor în întreaga lume. Articolul este dedicat evaluării dinamicii consumului în indici naturali și valorici, determinării dozei definite a consumului de antibiotice pentru o zi și una mie zile pat ocupate ca unitate de bază internațională în evaluarea consumului și planificarea necesităților de medicamente. Ca component primar în determinarea strategiei de utilizare rațională a antibioticelor sunt prezentate rezultate comparative referitor la rezistența microbilor patogeni la antibiotice. S-au analizat necesitățile de antibiotice pentru tratamentul antimicrobian profilactic, empiric și la țintă.

Abstract

Rational use and optimization of insurance with systemic antimicrobials in hospitals

Rational use and optimization of medical institutions insurance with antibiotics remain as a permanent objective in the agenda of doctors and pharmacists around the world. The article is dedicated to the dynamic assessment of the relationship between consumption and stocks of antibiotics in hospital pharmacy, by determining the DDD - assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in adults, as the basic unit international needs assessment and planning of drug consumption. As a primary component in the strategy for the rational use of antibiotics the comparative pathogenic microbes' resistance results on antibiotics are presented. The needs of antibiotics for prophylaxis, empiric and targeted antimicrobial treatment were analyzed.

Introducere

Optimizarea consumului și utilizării de remedii medicamentoase antimicrobiene sistemice rămâne a fi una permanentă la ordinea de zi în instituțiile medico – sanitare spitalicești determinată de spectrul larg de maladii provocate de microbii patogeni inclusiv și infecțiilor nozocomiale, numărul mare al remediilor medicamentoase antimicrobiene sistemice utilizate în tratamentul pacienților spitalizați, toxicitatea înaltă și majorarea considerabilă a reacțiilor adverse la antibiotice, administrările în multe cazuri neargumentate, consumul abuziv pe de o parte [1,2,3] și mecanismele imperfecte de supraveghere din partea statului asupra grupei date de medicamente pe de altă parte.

Una din multiplele laturi în optimizarea asigurării și raționalizarea utilizării remediilor medicamentoase antimicrobiene este evaluarea dinamică a consumului în indici naturali/valorici în corelație cu stocul și rezistenței microbilor patogeni la antibiotice – ca indice principal pentru argumentarea administrării curelor de tratament pacienților spitalizați au determinat scopul prezentei lucrări.

Spectrul și volumul consumului de antibiotice în instituțiile spitalicești este condiționat de specializarea, creșterea rezistenței microbilor patogeni la antibiotice care reprezintă o integritate deplină în strategia tratamentului antimicrobian. Ultimele cercetări demonstrează între rezistența microorganismelor patogeni, temperatura sezonieră și cantitățile de antibiotice necesare pentru administrare în combaterea maladii respective [4,5,6]. În același timp este necesar de ținut cont de faptul necesității trecerii insistente la standardele europene de determinare și apre-

ciere a stării reale în asigurarea instituțiilor medicale cu medicamente, una dintre care reprezintă DDD – Doza definită pentru o zi [7].

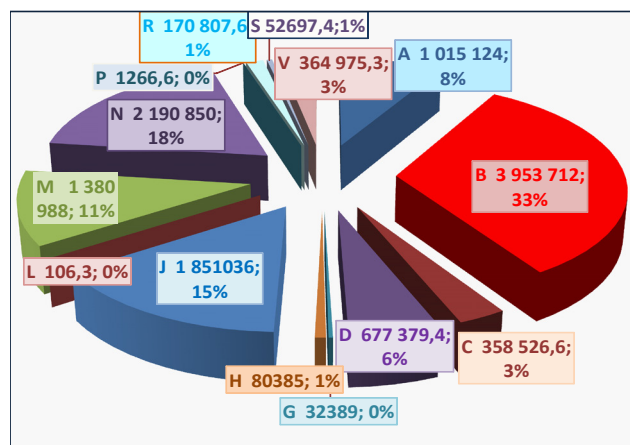
Materiale și metode

Pentru studiu sau evaluat datele pe parcursul perioadei de patru ani 2009 – 2012 în cadrul Instituției Medico-sanitare Publice Centrului Național Științifico-practic de Medicină Urgență (CNȘPMU) referitor la consumul și stocurile de antibiotice, rezistența microbilor patogeni, numărul de pacienți tratați și zilele pat ocupate, necesitățile pentru tratamentul profilactic, empiric și țintit. Ca metode au fost utilizate cea statistică, analitică, matematică, de comparare, descriptivă și logică.

Rezultate și discuții

Vom menționa faptul că consumul total de mijloace materiale consumabile în CNȘPMU în anul 2012 a constituit 28 447 000 lei, dintre care medicamente 12 130 213 lei sau 43%, iar antimicrobienele sistemice din totalul de medicamente le revine 1 851 036 lei sau 15%. Datele prezentate mai sus nu includ consumul pe care la susținut instituția pentru tratamentul pacienților contra plată.

După cum rezultă din fig. 1 un consum mai mare de 1 mln. lei în anul 2012 s-a înregistrat la grupele de medicamente A - tractul digestiv și metabolism, B – sânge și organe hematopoetice, J – antimicrobiene de uz sistemic, M – sistemul musculo-scheletic și N – sistemul nervos, între 0,1 – 1 mln. lei grupele C – sistemul cardiovascular, D – preparate dermatologice, R – aparatul respirator și



A	Tractul digestiv și metabolism
B	Sânge și organe hematopoetice
C	Sistemul cardiovascular
D	Preparate dermatologice
G	Aparatul genito-urinar și hormoni sexuali
H	Preparate hormonale sistemice
L	Antineoplazice și imunomodulatoare
J	Antimicrobiene de uz sistemic
M	Sistemul musculo-scheletic
N	Sistemul nervos
P	Produse antiparazitare, insecticide și repelente
R	Aparatul respirator
S	Organe senzitive
V	Varia

Fig. 1. Cota reprezentativă a consumului de grupe remedii medicamentoase conform clasificării ATC în lei în IMSP CNȘPMU în anul 2012

V - varia și până la 100 mii lei grupele G - aparatul genito-urinar și hormoni sexuali, H - preparate hormonale sistemice (exclusiv hormoni sexuali), L - antineoplazice și imunomodulatoare, P - produse antiparazitare, insecticide și repelente și S - organe senzitive. Vom menționa că grupa cefalosporinelor rămâne cea mai pe larg administrată.

Unul din indicii de bază care caracterizează nivelul consumului de antibiotice este DDD - Doza definită pentru o zi și presupune doza de întreținere medie conform indicațiilor principale pentru adulți a unui medicament utilizat în decurs de o zi. Pentru determinarea acestei valori mai întâi este necesară evaluarea consumului de antibiotice, numărului de pacienți tratați, zilelor/pat ocupate pentru o perioadă de timp, duratei medii de tratament a unui pacient în instituție.

Analizei a fost supus consumul de antibiotice pe parcursul ultimilor patru ani în indici naturali (grame), care s-au sumat pentru fiecare din subgrupele de antimicrobiene de uz sistemic. Datele finale sunt prezentate în figura 2, care includ sumarul consumului de aminopeniciline, cefalosporine de generațiile I, II, III, carbapimeni, aminoglicozide de generațiile I, II, chinolone, lincosamide, tetraciclone, amfenicoli, antivirale și antiprotozoice.

După cum vedem din fig. 2 consumul de antibiotice începând cu anul 2009 și încheind cu anul 2012 a înregistrat descreșteri pentru subgrupele: aminopeniciline de la - 24148,9 grame până la 1374 grame, cefalosporine de generația I - de la 116307 grame până la 58664 grame, cefalosporine de generația II - de la 23450 grame până la 18473 grame, antifungice - de la 270,1 grame până la 26,7 grame. În schimb și o majorare pentru următoarele subgrupe: cefalosporine de generația III de la 27382,7 grame până la 41940 grame, carbapemenilor - de la 4045,2 grame până la 14895 grame ș.a.m.d. Totalul consumului de antimicrobiene de uz sistemic în perioada menționată a constituit anual consecutiv 211104 grame, 206881 grame, 156366 grame și 167915 grame.

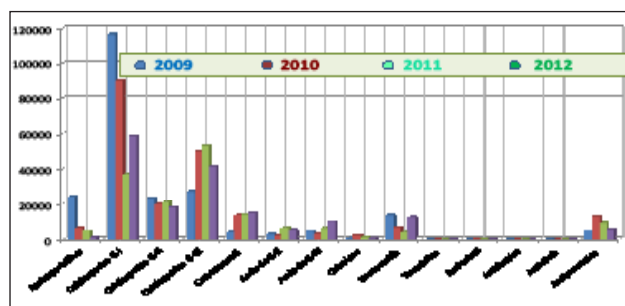


Fig. 2. Dinamica consumului de antibiotice în indici naturali (grame) în anii 2009-2012

Numărul de pacienți cu excepția celor tratați contra plată în instituție a constituit 20946 în anul 2009, iar durata medie a tratamentului de 8,62 zile ce corespunde la 188762 zile/pat; 21341 în anul 2010, iar durata medie a tratamentului - 8,64 zile ce corespunde 191556 zile/pat; în anul 2011 19913 durata medie a tratamentului - 8,66 zile ce corespunde 186246 zile/pat și în anul 2012 20664 cu durata medie a tratamentului de 8,82 zile ce corespunde 199816 zile/pat. Datele expuse mai sus au fost puse la baza determinării necesităților anuale de medicamente.

Reieșind din consumul în indici naturali conform grupelor principale de antibiotice în anii 2009-2012 și numărul de zile pat ocupate în perioadele respective de timp s-a efectuat calculul DDD pentru principalele subgrupe de antibiotice pentru 1000 de zile pat ocupate. Rezultatele obținute sunt prezentate în tab. 1

După cum rezultă din tabelul 1 doza definită pentru principalele grupe de antibiotice pentru 1000 zile/pat ocupate în fiecare din an supus analizei predomină la cefalosporine cu un indice între 100 - 600 grame, totodată cu devieri considerabile pentru cele din generația I și III. DDD pentru celelalte grupe de antibiotice înregistrează un indice mai mic de 100 grame la 1000 de zile/pat ocupate. Pentru comparație vom menționa că rata totalului de consum a antibioticelor, conform raportului anual pentru anii

2011 – 2012 a Programului Național Australian de Evaluare a Consumului de Antibiotice, efectuat în 37 de spitale a fost până la 542 în spitale și până la 1380 DDD/1000 paturi ocupate zi în unitățile medicale care petrec terapie intensivă [8]. Evaluarea consumului de remedii antimicrobiene sistemice în 530 de spitale din Franța rata dată este de la 62,3 până la maximum 557,7 DDD/1000 paturi ocupate zi [9].

Tabelul 1

Doza definită pentru principalele grupe de antibiotice pentru 1000 zile/pat ocupate în CNȘPMU

Medicamentul	Anii / Grame			
	2009	2010	2011	2012
Aminopenicilline	101	34	26	7
Cefalosporine G-I	596	466	191	290
Cefalosporine G-II	124	104	113	92
Cefalosporine G-III	130	259	285	204
Carbapenemii	21	70	76	75
Aminoglicozide de G-II	14	11	34	25
Aminoglicozide de G-III	25	15	33	50
Chinolone	4	13	8	4
Lincosamide	71	36	21	62
Antiprotozoice	26	67	48	29
Altele	5	5	4	3
TOTAL	1118	1080	840	840

Unul din indicii de bază al calității asigurării curente cu medicamente este nivelul de menținere a stocului lunar, raportul căruia față de consum conform actelor normative în vigoare nu poate fi mai mare decât de două ori [10]. Vom preciza că nivelul minim al stocurilor conform actelor normative nu este stabilit. Constatăm că consumul lunar reprezintă suma totală în indici valorici sau naturali care a avut loc în perioada de la prima până la ultima zi a lunii respective. Reieșind din faptul că în farmaciile spitalicești atât intrările cât și ieșirile de medicamente se efectuează practic zilnic (iar mărimea de menținere a stocului în fiecare moment pentru asigurarea calitativă a procesului curativ – diagnostic considerată mai mare de circa două ori ca consumul lunar), stocul comparativ cu consumul s-a considerat suma totală în indici valorici sau naturali a medicamentelor prezente la sfârșitul ultimei zile a lunii. Iar stocul anual respectiv suma stocurilor a 12 luni de la sfârșitul fiecărei luni a anului. Pentru determinarea acestui raport au fost evaluate toate subgrupele de antibiotice inclusiv și totalul acestora. În prezenta lucrare, deoarece rezultatele sunt voluminoase se prezintă doar cele ale subgrupe de cefalosporine, care rămâne a fi cea mai pe larg utilizată nomenclatură. Pentru evaluările anuale se prezintă doar raportul între consum și stoc pentru întreg lotul de antibiotice.

Rezultatele acestor evaluări pentru în perioada anilor 2009 – 2012 sunt prezentate în fig. 3 și fig. 4.

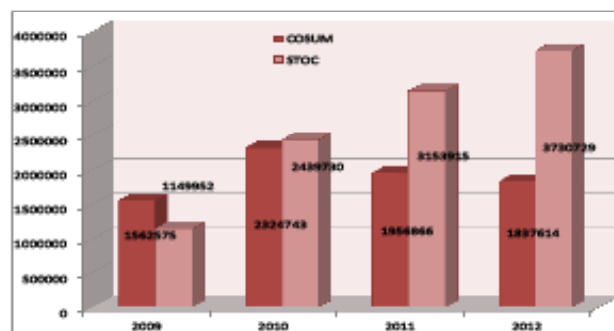


Fig. 3. Dinamica lunară a consumului și stocului de cefalosporine în anii 2009-2012

Din graficele prezentate în fig. 3 se vede că în anii 2009; 2010 și 2011 consumul mai mare decât stocul se manifestă în respectiv opt, nouă și șapte luni și doar în anul 2012 nu s-a înregistrat nici o lună când consumul ar fi fost mai mare ca stocul. Recent sau efectuat studii în dinamică doar a consumului de cefalosporine concomitent cu alte analizele care au avut ca scop raționalizarea utilizării subgrupe de antibiotice în tratamentul infecției nozocomiale chirurgicale [11]. În figura 4 sunt prezentate date referitoare la raportul dintre consum și stoc total al antimicrobienele de uz sistemic în perioada anilor 2009, 2010, 2011 și 2012.

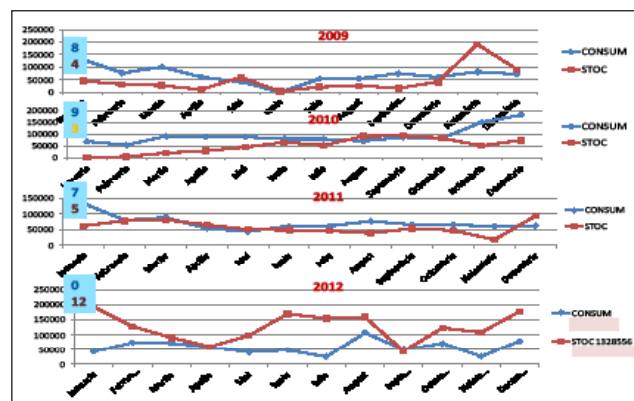


Fig. 4. Raportul consum/stoc a antibioticelor în anii 2009-2012 (lei)

Din figura 4 se evidențiază că raportul între stoc și consum a fost respectiv de 0,74:1 (1149952:1562575) în anul 2009, de 1,05:1 (2439730:2324743) în anul 2010, de 1,61:1 (3153915 :1956866) în anul 2011, și respectiv de 1:2,03 (3730729:1837614) în anul 2012. Prin urmare raportul optimal între stoc și consum s-a obținut doar în anul 2012. Odată cu optimizarea acestui raport, consumul s-a micșorat respectiv cu 367877 lei în anul 2011 și 487129 lei în anul 2012 comparativ cu anul 2010. Optimizarea utilizării de antibiotice necesită cunoașterea consumului în dependență de factorul sezonier, totodată și de numărul pacienților tratați. Pentru aprecierea corelațiilor menționate s-a efectuat evaluările lunare a consumului total de antibiotice și a numărului de pacienți tratați. Rezultatele obținute sunt prezentate în figura 5.

După cum vedem din figura 5 anii 2009; 2011 și 2012 cu excepția anului 2010 înregistrează o majorare a con-

sumului de antibiotice în zilele reci ale anului, dar care se confirmă de o majorare a pacienților tratați mai mult în lunile octombrie, noiembrie și decembrie, pe când în lunile ianuarie, februarie și martie majorarea respectivă nu are loc. Consecutiv în anii analizați mediile: consumului lunar, numărului de pacienți tratați, costului tratamentului antimicrobian a unui pacient constituie respectiv: 130 245; 193729; 163072; 153135 lei, 1746; 1778; 1659; 1722 pacienți, 74,59; 108,95; 98,29; 88,99 lei.

O latură importantă a calității tratamentului antimicrobian și utilizării raționale a antibioticilor revine determinării oportune a rezistenței microbilor patogeni la antibiotice. În acest context vom menționa faptul că Organizația Mondială a Sănătății, a înaintat inițiativa și propune guvernelor tuturor țărilor „recunoașterea importanței rezistenței antimicrobiene... elaborarea și punerea în aplicare de strategii orientate la retenția rezistenței antimicrobiene” [12]. Pentru stabilirea situației în direcția menționată au fost supuse analizei comparative datele evidenței laboratorului instituțional referitor la rezistența microbilor patogeni pe parcursul anilor 2010 – 2012. Rezultatele generale ale evaluării cu determinarea rezistenței (%) medie a microorganismelor gram - și gram + din biosubstrate în CNȘPMU în anii 2010-2012 sunt prezentate tabelul 2.

Vom constata că:

Media rezistenței microorganismelor patogeni gram negativi (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* cu *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter aerogenes* + *Enterobacter*

cloacae, *Proteus vulgaris* + *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* *Acinetobacter*, *Morganella* și *Reitterella*) în anul 2012 comparativ cu anii 2010 - 2011 a înregistrat o descreștere petru cefalosporine cu 25,7%, Asocieri ale beta-lactaminelor cu inhibitorii de beta-lactamaze: inhibitorii de beta-lactamaze cu 32,2%, Aminoglicozide cu 7,6%, Cinolone cu 1,6%

Media rezistenței microorganismelor patogeni gram + (*Streptococcus pyogenes*, *Enterococ*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) în anul 2012 comparativ cu anii 2010 - 2011 a înregistrat o descreștere petru cefalosporine de 33,7%, Asocieri ale beta-lactaminelor cu inhibitorii de beta-lactamaze: inhibitorii de beta-lactamaze cu 13,3%, Aminoglicozide de 3,3%, Cinolone de 14,4% și Linconsamide de 15,8%.

În prezent, în instituție nu este elaborat și aplicat un program special în baza căruia să fie stocate și analizate rezultatele însemnărilor biosubstratelor selectate de la pacienți [13]. În lipsa unui atare program marjă erorilor posibile este destul de mare.

În contextul optimizării asigurării și organizării utilizării raționale a antibioticilor s-a efectuat evaluarea consumului de antibiotice pentru obținerea mediilor de administrări atât în indici naturali cât și valorici pentru tratamentul profilactic, empiric și la țintă. Analizele și calculele necesare sau efectuat în baza datelor administrărilor conform fișelor medicale a pacienților tratați în peste 10000 de cazuri.

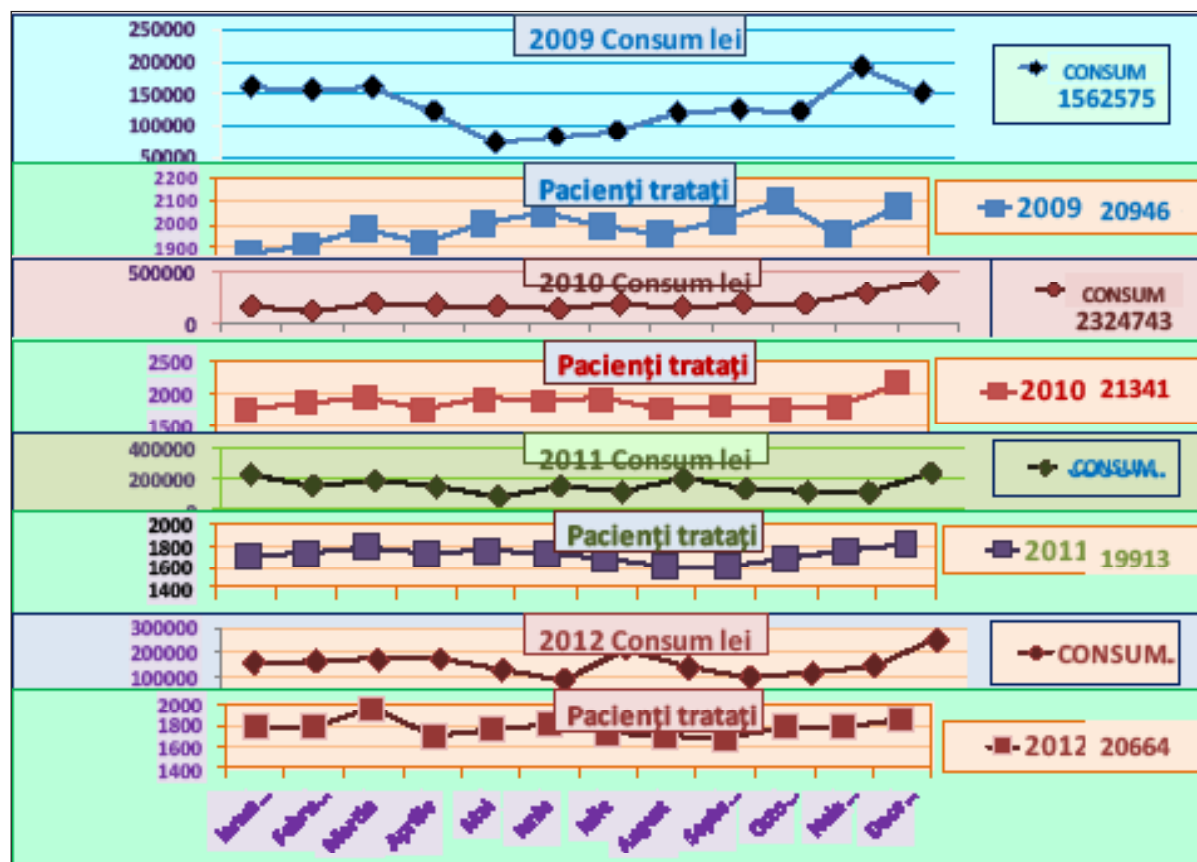


Fig. 5. Dinamica lunară a consumului de antibiotice comparativ cu numărul pacienților tratați.

Tabelul 2

Rezistența (%) medie a microorganismelor gram - și gram + din biosubstrate în CNȘPMU în anii 2010-2012

Remediu medicamentos	2010 (%)		2011 (%)		2012 (%)	
<i>Aminopeniciline:</i>	Gram -	Gram +	Gram -	Gram +	Gram -	Gram +
Ampicillinum	84,1		84,1	52,7	84,7	82,8
<i>Cefalosporine Generația I:</i>						
Cefazolinum	84		79,4	55,3	52,6	14,9
<i>Cefalosporine Generația II:</i>						
Cefuroximum			93,9	48,7	56,6	15,7
Cefuroximum (Cefatoxim)	65,3	48,7	66,1	48,7	36,1	15,7
<i>Cefalosporine Generația III:</i>						
Cefoperazonum	77,8		72,3	54,7	55	54,7
Ceftazidimum	89		70,9		47,6	
Ceftazidimum (Fortum)	89		70,9		47,6	
Ceftriaxonum	59,2	23,9	70,3	47,5	47,4	18,9
<i>Generația IV:</i>						
Cefepimum	82,6		75,2		50,7	24,3
<i>Asocieri ale b-lactaminelor cu inhibitorii de b-lactamaze: inhibitorii de beta-lactamaze:</i>						
Amoxycillinum+Ac. clavulanicum	85,4	19,8	75,6	23,1	41,3	9,2
<i>Aminoglicozide Generația II</i>						
Gentamicinum	47,4	11,6	58	20,4	48,6	17,1
<i>Aminoglicozide Generația III</i>						
Amikacinum (Amicil)	40	6,9	38,9	7,6	33,1	
<i>Chinolone</i>						
Ciprofloxacinum	45,1		63	44,3	48,1	29,9
Gatifloxacinum	42,6	10,3	43,8	10,3	55,5	
<i>Lincosamide</i>						
Lincomycinum		43,6		42,3		26,5

Datele finale ale evaluării sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3

Media administrare/cost pentru o cură tratament/profilactic, empiric și la țintă

Profilactic (Înainte de sau și în timpul) in- vestigației chirurgicale	Preț unitate	flacon cu prețul de la 0,58–13,62 lei	
	Tip medie	media/pacient administrări	media cost
	Medie	2 gr.	9,25 lei
	Preț unitate	flacon cu prețul de la 32,79 - 90 lei	
	Medie	1,5 gr.	79,09 lei
Empiric până la 5 zile	Preț unitate	flacon cu prețul de la 0,58–13,62 lei	
	Tip medie	media/pacient administrări	media cost
	Medie	7 gr.	23,16 lei
	Preț unitate	flacon cu prețul de la 32,79 - 90 lei	
	Medie	3,5 gr.	157,4 lei

La țintă de la 6 zile și mai mult	Preț unitate	flacon cu prețul de la 0,58 - 13,62 lei	
	Tip medie	media/pacient administrări	media cost
	Medie	20,3 gr.	61,70 lei
	Preț unitate	flacon cu prețul de la 32,79 - 90 lei	
	Medie	8,82 gr.	543,08 lei

Din datele prezentate în tabelul 3 rezultă că:

- cu prețuri mici pentru un flacon de la 0,58 – 13, 62 lei, consumul mediu pentru tratamentul profilactic este de 2,0 grame la suma de 9,25 lei, pentru tratamentul empiric de 7 grame, la suma de 23,16 lei și pentru tratamentul la țintă de 20,3 grame și suma de 61,70 lei.
- cu prețuri mari pentru un flacon de la 32,79 - 90 lei, consumul mediu pentru tratamentul profilactic este de 1,5 grame la suma de 79,09 lei, pentru tratamentul empiric de 3,5 grame la suma de 157,4 lei și pentru tratamentul la țintă de 9 grame și suma de 543,08 lei.

Așa dar, diferența între suma curei scumpe și ieftine constituie: pentru tratamentul profilactic (79,09 lei - 9,25 lei) = 69,84 lei, sau un raport de 8,6:1, pentru tratamentul empiric (157,4 lei - 23,16 lei) = 134,24 lei sau un raport de 6,8:1 și pentru tratamentul la țintă (543,08 lei - 61,70 lei) = 481,38 lei sau un raport de 8,8:1. Rezultatele obținute demonstrează elocvent că există încă rezerve evidente de raționalizare și utilizare economă a acestei grupe de medicamente care necesită o atenție deosebită și permanentă din partea tuturor medicilor și farmaciștilor antrenați în procesul curativ-diagnostic.

Concluzii:

1. Cota reprezentativă a consumului de antibiotice din totalul consumului de medicamente în anul 2012 a constituit 15% și s-a plasat pe locul III. Totalul de antibiotice în indici naturali în anul 2009 a constituit 211104 grame, iar în anul 2012 167915 grame formând o micșorare cu 20,46%. Cele mai larg întrebuințate fiind cefalosporinele, care au înregistrat cel mai mare consum în anul 2009 de 167140 grame cu o micșorare treptată până la 105950 grame în anul 2012, cea ce constituie 36,62% mai puțin decât în anul 2012.

2. Doza definită pentru o mie de zile pat ocupate a consumului de antibiotice în perioada anilor 2009-2012 s-a micșorat de la 1118 grame până la 840 grame sau cu 33,09%.

3. Raportul între consum și stoc s-a îmbunătățit de la 1:0,74 în anul 2009 la 1,05:1 în anul 2010, 1,61:1 în anul 2011, atingând un raport de 1:2,03 în anul 2012.

4. Perfectarea detaliată a rezultatelor analizelor bio-

materialului în laboratorul bacteriologic instituțional a demonstrat că evaluarea datelor inițiale în lipsa unui program de perfectare a acestora face marja erorilor de a fi încă una înaltă.

5. Îmbunătățirea calității asigurării cu antibiotice prin mărirea raportului între stoc și consum are ca rezultat totodată și micșorarea considerabilă a consumului grupei date de medicamente și a fost posibilă datorită abordării sistematice a problemei în cauză.

Propuneri:

1. Pentru asigurarea calității a procesului de aprovizionare a instituțiilor medicale, a elabora și înainta spre aprobare norme minime a stocurilor, egale sau mai mari ca consumul mediu pentru perioada cap coadă de achiziționare a medicamentelor conform subgrupelor de remedii medicamentoase antimicrobiene sistemice.

2. A introduce ca unul din criteriile de bază în aprecierea calității asigurării cu medicamente a instituțiilor medicale coeficientul de luni/risc în aprovizionarea farmaceutică.

3. A promova insistent și a implementa criteriile europene de evaluare a consumului de antibiotice (medicamente) și în primul rând a DDD pentru 1000 paturi/zi ocupate, ca unul din principalii indici comparativi în determinarea necesităților anuale de medicamente în practica instituțiilor medicale din Republica Moldova.

4. În scopul asigurării calității tratamentului antimicrobian și organizării utilizării raționale a antibioticelor la nivelul sistemului de sănătate, a elabora și implementa programul unic de stocare și analiză a rezistenței microbilor patogeni la antibiotice.

Bibliografie:

1. V. Prisacari, Ghid de supraveghere și control în infecțiile nozocomiale. Ediția I. Chișinău, 2008; 248.
2. Sun L, Klein EY, Laxminarayan R. Seasonality and temporal correlation between community antibiotic use and resistance in the United States. Clin Infect Dis. Sep 2012;55(5):687-694.
3. Fishman N. Antimicrobial stewardship. Am JM Med. 2006; 119 (Supl 1): S53:S61.
4. Ghicaviu, Bachinschi N., Ch. Gusuiță. Farmacologie. Chișinău, 2010; 776:870.
5. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Geneva, 2011;1:15.
6. Sun L, Klein EY, Laxminarayan R. Seasonality and temporal correlation between community antibiotic use and resistance in the United States. Clin Infect Dis. Sep 2012;55(5):687-694.
7. Guidelines for ATC classification and DDD assignment WHO, 16th edition. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health. Oslo, 2013: 284 p.
8. National surveillance and reporting an Antimicrobial Resistance and antibiotic usage in Australia, www.griffith.edu.au/File-1-Project-AMRAU_V3.8_HYPERLINK „http://www.griffith.edu.au/___/File-1-Project-AMRAU_V3.8_Report2_18Dec2012”ReportHYPERLINK „http://www.griffith.edu.au/___/File-1-Project-AMRAU_V3.8_Report2_18Dec2012”2_18Dec2012, pfd. : 65.
9. Catherine Dumartin, Francois L'Heriteau³ and others. Antibiotic use in 530 French hospitals: results from surveillance network at hospital and ward levels in 2007. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2010; 2028 – 2036.
10. Ordinul comun al MSRM și CNAM nr.857/241-A din 27.12.2010 „Cu privire la aprobarea normativelor stocurilor de valori materiale”.
11. Emilian Bernaz, Gheorghe Ciobanu, Alina Glavan, Boris Leonti, Ion Onufrei. Locul cefalosporinelor în tratamentul infecției nozocomiale chirurgicale. Archives of the Balkan Medical Union, Volume 47, nr.3, supliment 3, 2012: 48-51.
12. European strategic action plan on antibiotic resistance. WHO, Regional Committee for Europe, EUR/RC61/14, Sixty-first session + EUR/RC61/Conf.Doc./7, 2011; 1:7.
13. Em. Bernaz, I. Mișin, Gh. Ciobanu, E. Borovic, V. Rusu. Raționalizarea consumului de remedii medicamentoase antimicrobiene sistemice în instituțiile medicale spitalicești. Buletinul Academiei de Științe din Moldova 3(35) 2012: 212-22.