

Risk factors of antituberculosis treatment failure

E. Lesnic

Department of Pneumophthysiology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: evelinalesnic@yahoo.com. Manuscript received July 08, 2013; accepted accepted October 02, 2013

Abstract

The Republic of Moldova reports the highest incidence of tuberculosis (114,3/100 000) and the lowest level of succes in its treatment (52,3%) among the european region countries. In most of the patients (90%), the antituberculosis treatment failure is correlated with social risk factors (low social and economic status, problematic social-epidemiological categories of the population) and biological ones (young age, male sex, some physiological conditions, associated diseases). Clinical risk factors (the heavy clinical forms with chronic evolution), therapeutic risk factors (the empiric treatment of multidrug-resistant tuberculosis, treatment interruptions, the individualisation of the standard treatment) and administrative risk factors (interrupted supplying, suboptimal treatment quality, the presence of expired drugs, bad storing conditions) prevail in the regions with the defficiencies in the management of the heath care system. The combination of the risk factors is acquiring more importance than the threat of just one risk factor. The study of the risk factors before the beginning of the tuberculosis treatment is important for taking the risk reduction measures and increasing the succes rate.

Key words: tuberculosis, treatment failure, risk factors.

Factorii de risc ai eșecului tratamentului tuberculozei

Actualitatea temei

Tuberculoza reprezintă o provocare pentru sistemul sănătății publice a oricărui stat. Conform ultimului raport al Organizației Mondiale a Sănătății pentru anul 2011, au fost estimate 12 milioane de cazuri de tuberculoză, corespunzător unei prevalențe de 178/100 000 populație și au fost înregistrate 1,1 milioane de decese survenite în urma tuberculozei, 455 000 fiind HIV pozitive [79]. Amploarea răspândirii tuberculozei diferă de la țară la țară, însă cei mai înalți indicatori epidemiologici sunt înregistrați în țările economic slab dezvoltate sau în curs de dezvoltare. Cea mai mare incidență s-a înregistrat în Asia de Sud, iar în Europa regiunile cu cele mai înalte incidențe sunt: statele Europei de Est, țările Baltice și țările CSI [79]. Indicatorii epidemiologici ai tuberculozei în Moldova, înregistrează cele mai ridicate valori din Europa, fiind plasată pe locul 2 printre țările cu cea mai înaltă povară epidemiologică și pe primul loc cu cea mai joasă rată a succesului terapeutic [8]. Potrivit estimărilor OMS, R. Moldova se confruntă cu cea mai alarmantă situație în tuberculoză de după cel de-al doilea război mondial, cauzele incriminate fiind: creșterea ponderii populației, care trăiește sub nivelul minim de existență, supraaglomerația, diminuarea rezistenței generale a populației datorită subnutriției și stresului social, radiația și poluarea mediului înconjurător, migrația intensă, răspândirea infecției HIV [6]. Majorarea continuă și rapidă a incidenței TB a început în anii 1990, odată cu debutul crizei socio-economice și reducerii drastice a examenelor radiologice profilactice. În 1998 numărul de bolnavi de TB, a ajuns la 10190, sau cu 3560 mai mult decât în 1990. Finanțarea neadecvată a sistemului de sănătate a determinat epuizarea medicamentelor antituberculoase, ceea ce a influențat negativ eficacitatea terapeutică, a crescut numărul bolnavilor cu eșec terapeutic, crescând direct indicatorii mortalității bolnavilor cronici [22]. În 2001 a fost aprobat Programul Național de Control al Tuberculozei, care a demarat printr-un proiect pilot în mun. Chișinău și a fost extins în întreaga țară în 2005 [16].

La baza PNCT stau 2 principii: depistarea a cel puțin 70% din cazurile noi prin microscopia sputei și atingerea ratei de 85% a succesului terapeutic. În pofida tuturor intervențiilor realizate de Guvern, Ministerul Sănătății, suportului financiar imens din partea donatorilor străini (64,0 mln dolari SUA), niciunul din obiective nu a fost atins [4]. Astfel, o treime dintre cazurile depistate revin celor mai contagioase forme ale tuberculozei și anume: cota parte de 37,4% le revine cazurilor cu microscopia sputei pozitivă, iar cota de 38,0% – cazurilor cu forme distructive ale parenchimului pulmonar (înregistrate în 2011), iar ratele succesului terapeutic se mențin constant la cele mai mici valori înregistrate în Regiunea Europeană (rata maximă în 2006-62%, având tendință descendentă 57,8% – 2008, 57,3% – 2009, 52,3% – 2010, 53,4% – 2011). Indicatorii direct corelați cu rata redusă a succesului terapeutic sunt ratele înalte ale eșecului terapeutic: 2001 – 18,5%, 2002 – 10,4%, 2003 – 12,1%, 2004 – 12,4%, 2005 – 10,9%, 2006 – 10,9%, 2007 – 9,2%, 2008 – 7,4%, 2009 – 6,2%, 2010 – 19,6%, 2011 – 3,4% și abandonului 2011 – 7,7% [1].

Cauzele ratei crescute ale eșecului terapeutic includ mai mulți factori, clasificați în:

1. factori biologici;
2. factori imunogenetici;
3. factori clinici și terapeutici;
4. factori farmaceutici și farmacologici;
5. factori administrativi;
6. factori social epidemiologici.

Factori biologici ce țin de macroorganism

Factorii biologici ce țin de macroorganism sunt: vârsta cu risc fiziogen maxim, sexul masculin, anumite stări fiziologice, boli asociate procesului specific.

Factorii biologici ce țin de microorganism: populația micobacteriană rezistentă, anumite spoligotipuri de micobacterii.

Literatura de specialitate raportează că vârsta tânără (18-44

de ani) presupune un risc mare pentru dezvoltarea eșecului datorită factorilor socio-economici agravanți, depistați la 90% dintre bolnavii tineri: neîncadrarea în câmpul muncii, migrația masivă, populația tânără numeroasă din penitenciare. Literatura de specialitate a constatat că femeile de vârstă reproductivă au risc mai mare pentru TB, decât bărbații de aceeași vârstă și sunt expuse unui risc mai mare de a dezvolta eșec terapeutic [2]. Feminizarea epidemiei HIV determină creșterea ratei TB perinatale la gravide și TB congenitale la făt, rate în creștere și în țările cu prevalență redusă a tuberculozei, datorită migrației femeilor din zone cu incidență înaltă a TB. TB perinatală prezintă o rată mică a succesului terapeutic și o rată înaltă a mortalității materno-fetale, datorită diagnosticului tardiv, proceselor extinse, cu multiple localizări extrarspiratorii. Sarcina la bolnava de TB, se soldează frecvent cu nașterea de feți morți, prematuri, hipoponderali, cu întârzierea creșterii intrauterine, iar rata mortalității fetale este de 6 ori mai mare [51]. Anumite stări fiziologice, asociate vârstei reproductive la femei, cum ar fi sarcina, lactația, constituie factori de risc pentru eșec. Studiile de complianță terapeutică relatează despre rata crescută a eșecului terapeutic datorită întreruperii tratamentului de către gravidă, din considerente că este toxic pentru făt, nou-născut și din cauza stigmatizării femeii bolnave de TB [2]. În timpul gravidității, tratamentul este standardizat, supunându-se strategiei DOTS. Streptomicina se va înlocui cu etambutol, pentru prevenirea ototoxicității nervului vestibulo-cochlear fetal și a surdității congenitale [20]. Nou-născutului i se va administra vitamina K după naștere pentru prevenția hemoragiei postnatale. Gravidă și lăuza trebuie consiliată să urmeze regulat tratamentul pentru prevenția TB congenitale la făt și transmiterii aerogene la copil. Lăuza va fi consiliată să alăpteze, iar copilul va urma chimioprofilaxie timp de 6 luni [20].

Factorii de risc biologici ai eșecului sunt co-morbiditățile. Sindromul imuno-deficienței dobândite prin infecția HIV a modificat evoluția naturală a tuberculozei, cauzând moartea a fiecare al treilea bolnav HIV infectat în R. Moldova. Studiile naționale atestă eficacitatea redusă a tratamentului TB (succes terapeutic 22,4%) în co-infecția HIV, cu rata înaltă a decesului de 62,2% și insuccesului terapeutic (eșec și abandon) - de 7,6% [44]. În comparație cu alte boli oportuniste care apar în stadiile avansate ale infecției HIV, TB poate apărea în orice stadiu, indiferent de nivelul limfocitelor CD4. Studiile eficacității terapeutice a tratamentului TB în stadiul clinic C3 al infecției HIV au prezentat rata fatalității precoce înaltă (43-85%) și rata eșecului tratamentului TB - 23%. Drept cauze determinante ale insuccesului terapeutic au fost menționate: deteriorarea profundă a tuturor funcțiilor organismului, diareea cronică cu *Cryptosporidium*, malabsorbția intestinală, cașexia. Se recomandă ca bolnavii de TB, HIV-pozitivi să urmeze același tratament antituberculos standardizat ca și bolnavii HIV-negativi și să se opteze pentru preparate neinjectabile. Însă dacă pacientul are diaree cronică, cu dereglarea absorbției intestinale și se suspectează ineficiența tratamentului peroral, preparatele antituberculoase vor fi administrate parenteral [56]. Tratamentul TB este prioritar față de tratamentul antiretroviral, care va fi inițiat după atingerea

toleranței la cel antituberculos, peste 8 săptămâni [20]. Dacă limfocitele T CD4 > 200/mm³, tratamentul antiretroviral se va începe după finalizarea tratamentului TB. Administrarea precoce și simultană a tratamentului TB și antiretroviral poate să reducă aderența pacientului la tratament, crește riscul apariției efectelor adverse prin interacțiunea medicamentoasă și a sindromului inflamator de reconstituire imună. Sindromul reconstituirii imune apare la 1/3 dintre pacienți, cu nivelul limfocitelor CD4 < 50/mm³ și se manifestă prin febră, mărirea ganglionilor limfatici, progresarea infiltratelor pulmonare și poate fi confundat cu eșecul terapeutic [79]. Unii autori atenționează asupra prevalenței mai înalte a TB-MDR la bolnavii HIV pozitivi (34%), decât la bolnavii HIV negativi [82], ceea ce explică rata mai înaltă a eșecului terapeutic. Actualmente, se recomandă efectuarea testării sensibilității medicamentoase la începutul tratamentului TB la toți pacienții HIV-pozitivi, iar dacă nu sunt resurse, se va efectua doar pacienților cu probabilitate înaltă de TB-MDR (cu contact de TB-MDR, tratament repetat după eșec terapeutic, recidivă și abandon) [80].

Alte condiții care provoacă sindromul imunodeficienței dobândite sunt: patologii neoplazice, mai frecvent ale sistemului limfoganglionar (limfomul Hodgkin și non-Hodgkin), imunodeficiența secundară tratată cronic cu corticosteroizi sau imunomodulatoare (blocații TNF-alfa în artrita reumatoidă și boala Crohn), bolile respiratorii nespecifice cronice, patologii ale aparatului digestiv, patologii infecțioase cronice hepatice, diabetul zaharat (tip I/II), bolile renale cronice, patologii ale sistemului nervos central și patologii psihiatrice. Aceste patologii scad reactivitatea imună și rezistența nespecifică, scad concentrația și bioavailabilitatea medicamentelor, cresc rata efectelor adverse, determină întreruperi de tratament și individualizarea tratamentului, predispune aderenței reduse și conferă risc crescut eșecului terapeutic [13, 18, 36, 37].

Expunerea la frig și umezeală este considerat un factor climateric, care scade imunoactivitatea organismului, fapt care crește morbiditatea prin patologia respiratorie specifică și nespecifică în țările cu climă temperată. Frigul este considerat factor de risc pentru progresia și recidiva tuberculozei, iar bolnavii expuși frigului au rezultate nesatisfăcătoare ale tratamentului. Sub acțiunea combinată a frigului și a antigenelor micobacteriene are loc perturbarea cu inversarea raportului limfocitelor Thelper 1 și limfocitelor Thelper 2 și creșterea activității limfocitelor Thelper 2, ceea ce expune bolnavul la un risc înalt pentru eșec al tratamentului tuberculozei și recidiva precoce [29].

Factorii biologici corelați cu microorganismul infectant

Include factorii: populația micobacteriană inițial rezistentă și anumite spoligotipuri micobacteriene. Neregularitatea tratamentului și asocierea redusă a preparatelor determină selecția tulpinilor rezistente la regimurile standard și extensia rezistenței inițiale. Riscul eșecului este maxim, la administrarea tratamentului empiric, neadaptat spectrului de sensibilitate. Rezistența medicamentoasă la un preparat sau mai multe, apare în dependență de durata tratamentului: până la 1 lună, prin mutații spontane, apar 2-5% tulpini rezistente, mai mult

de 3 luni apar 35-45% tulpini rezistente, mai mult de 6 luni de tratament – 75-85% din tulpini sunt rezistente. Rezistența se dezvoltă mai rapid în cadrul administrării tratamentului protejat, precum în TB, preparatele active sunt izoniazida și rifampicina, iar cele care previn achiziționarea rezistenței la preparatele active sunt etambutolul și pirazinamida. Astfel încât excluderea etambutolului sau pirazindamidei din asocieră standard, expune rapid la dezvoltarea TB multidrog-rezistente. Micobacteriile devin rezistente în urma mutațiilor genomice spontane, încât o tulpină sălbatică, care este de regulă sensibilă, are probabilitatea de a dezvolta 1 rezistență la rifampicină, 100 de rezistențe la izoniazidă, 100 de rezistențe la streptomycină, 100 de rezistențe la etambutol la presiunea tratamentului standard [8]. Menținerea unui tratament continuu și corect administrat este primordială pentru inhibiția proliferării mutațiilor rezistenți, natural selecționați [77].

Anumite spoligotipuri, cum ar fi spoligotipul Beijing, se asociază cu rate înalte ale eșecului tratamentului TB, recidivei precoce și mortalității înalte, datorită virulenței deosebite și transmisibilității rapide în instituțiile cu profil medical. S-a determinat prevalența înaltă a spoligotipului Beijing (sușă B0), la 51,1% dintre bolnavii de TB-MDR înregistrați în Rusia. Spoligotipul Beijing este cauza majoră a insuccesului terapeutic în Rusia și a 70% dintre pacienții cu recidive precoce [44].

Factori imunogenetici

Imunitatea mediată celular, definită ca hipersensibilizare întârziată, este baza răspunsului imun în infecția tuberculoasă și determină particularitățile patogenezei, tabloului clinic și evoluției bolii [24]. S-a stabilit că evoluția acut progresivă a tuberculozei, cu distrucții parenchimotoase extinse și multiple focare de diseminare, au rezultate scăzute ale tratamentului antituberculos și, în majoritatea cazurilor, sunt determinate de tulburările sistemului imun [25]. Manifestările clinice variate în tuberculoză reflectă dezechilibrul între agresivitatea micobacteriilor și mecanismele de apărare imună. Celulele sistemului macrofagic (neutrofilele, macrofagele alveolare și celulele dendritice) sunt inițiatorii răspunsului imun în TB, prin activarea limfocitelor T și B. Formarea granulomului tuberculos este prima etapă pentru blocarea evoluției infecției tuberculoase în boală, iar eșecul formării granulomului determină progresia bolii [24]. Rolul dominant în formarea granulomului tuberculos îl au macrofagele alveolare, însă cooperarea limfocitară este esențială în organizarea structurală a granulomului. Deficitul răspunsului imun celular prin limfopenia limfocitelor T, s-a determinat la 60-100% dintre bolnavii de tuberculoză, fapt care agravează evoluția bolii [25]. Studiul subpopulațiilor limfocitare a determinat reducerea cantității limfocitelor T, în special a subpopulațiilor CD4, CD8, CD72, inversarea raportului limfocitelor T helper/limfocitelor T supresor și creșterea moderată a monocitelor. La administrarea de lungă durată a tratamentului biologic cu blocanți ai TNF-alfa (influximab) pentru boli cronice inflamatorii, precum artrita reumatoidă și boala Crohn, precum și în evoluția naturală a infecției HIV, are loc depleția limfocitară, consecutiv dezintegrarea granulomului și progresia infecției tuberculoase latente în tuberculoza diseminată [24].

Literatura de specialitate în domeniul imunologiei aduce dovezi, că odată cu dezvoltarea hipersensibilității întârziate, au loc perturbări pronunțate ale răspunsului imun umoral [34]. Intensitatea răspunsului umoral este heterogenă, determinând severitatea și extensia bolii și explică diferența rezultatelor terapeutice, administrând același tratament standard [11]. Utilizând tehnica ELISA pentru determinarea concentrației serice a anticorpilor împotriva antigenelor micobacteriene, s-au constatat concentrații foarte crescute ale IgG și IgA la bolnavii de TB infiltrativă, extinsă și TB fibrocavitară [26]. Iar la persoanele cu răspuns imun sever diminuat (infecțai HIV, copiii de vârstă fragedă) s-a constatat un titru scăzut al tuturor anticorpilor, ceea ce conferă un prognostic nefavorabil bolii [31]. Suprasolicitarea sistemului imun umoral determină eliberarea exagerată a enzimelor proteolitice, kininelor, prostaglandinelor, peptidelor vasoactive, care duc la progresia procesului tuberculos, apariția distrucțiilor masive parenchimotoase și eșecul terapeutic [24].

La dezvoltarea eșecului terapeutic contribuie, pe lângă virulența agentului etiologic, și complexitatea tratamentului antituberculos. Tratamentul TB scade intoxicația endogenă, ameliorează starea bolnavului. La bolnavii cu tulburări imune persistente, tratamentul antituberculos standard nu împiedică progresia TB. Totuși, s-a determinat că în 2-20% din cazurile de tuberculoză, chimioterapia antituberculoasă manifestă acțiune negativă asupra sistemului imun prin hipersensibilizarea, pe care o induce [27]. Alergizarea organismului împotriva tratamentului antituberculos și antigenelor micobacteriene, rezultate în urma degradării micobacteriilor sub acțiunea preparatelor antituberculoase cu acțiune bactericidă, poate fi considerată predictivă imunodeficienței secundare chimioterapiei antituberculoase și a eșecului terapeutic [24]. Deficitul răspunsului imun celular, secundar chimioterapiei antituberculoase crește durata tratamentului și expune riscului dezvoltării eșecului terapeutic [33].

Studiile imunogenetice, afirmă că haplotipul pacientului influențează rezultatul terapeutic. Utilizându-se tehnica reacției de polimerizare în lanț, s-a determinat că anumite haplotipuri, precum haplotipul HLA-DQB1*0502, este mai frecvent identificat la bolnavii de tuberculoză pulmonară severă și se asociază mai frecvent cu insuccesul terapeutic, iar haplotipurile DQA1*0601 și DQB1*0301, au rol protectiv, vindecarea constatându-se mai frecvent la bolnavii cu aceste haplotipuri [32]. Alte studii, au demonstrat că haplotipul pacientului HLA-DR2 conferă risc crescut pentru forme severe cu distrucții extinse și evoluție nefavorabilă, iar haplotipul HLA-A11 și HLA-B15 conferă protectivitate contra infecției tuberculoase. Studii imunogenetice în țările cu prevalență înaltă a infecției HIV, au constatat faptul că haplotipul HLA-A2-DRB1*1502 conferă susceptibilitate la infecția tuberculoasă și mortalitate precoce înaltă la bolnavii HIV-infecțai [32].

Factori clinici și terapeutici

Factorii clinici aparțin particularităților clinico-radiologice ale bolii, severității, complicațiilor asociate. Factorii terapeutici includ tipul tratamentului, regularitatea lui, bioavaliabilitatea substanței active.

Particularitățile clinico-radiologice, care conferă risc sporit pentru eșec sunt: formele clinice extinse cu afectarea a mai mult de 3 segmente pulmonare, diseminarea extinsă sau generalizată a infecției, asocierea complicațiilor cu caracter de urgență (hemoptizii, pleurezie, pneumotorax, hidropneumotorax). Tuberculoza fibrocavitară și tuberculoza diseminată prezintă cel mai mare risc pentru eșec dintre toate formele clinico-radiologice [71]. Despitarea tardivă, asociată non-aderenței terapeutice, datorită nivelului social jos și stigmei, expune riscului crescut pentru eșec [13].

Conform Protocolului Național «Tuberculoza la adult», tratamentul este obligatoriu și este indicat cu scopul: 1. vindecării pacientului și restabilirii calității vieții și productivității; 2. reducerea riscului de recidivă; 3. prevenirea decesului; 4. prevenirea instalării rezistenței medicamentoase; 5. prevenirea complicațiilor; 6. prevenirea răspândirii infecției [20]. Principiile tratamentului sunt: 1. administrarea standardizată și etapizată (fază intensivă și fază de continuare); 2. asocierea medicamentelor, regularitatea și continuitatea administrării lor; 3. gratuitatea medicamentelor; 4. supravegherea tratamentului pe toată durata lui [79]. Tratamentul TB în cadrul strategiei DOTS clasice, transpus în Protocolul Național de Tratament al TB, constă în administrarea chimioteraputelor de linia 1, timp de 2 luni, în fază intensivă, în condiții intraspitalicești și 4 luni în fază de continuare (în condiții de ambulator - în rețeaua instituțiilor de medicină de familie, în cabinetul de ftiziopneumologie sau în sanatoriile specializate), sub directă supraveghere a personalului medical [20]. Dacă starea pacientului nu permite externarea, faza de continuare va fi administrată în staționarul de TB sau alt spital, dacă gravitatea pacientului este determinată de altă patologie și bolnavul nu este microscopic pozitiv. Tratamentul DOTS clasic constă în administrarea standardizată și etapizată a medicamentelor de linia 1, care au acțiune bactericidă, de sterilizare și de prevenire a rezistenței medicamentoase. Sunt diferențiate 2 categorii de tratament. Categoria I de tratament se administrează cazurilor noi cu TB sensibilă la preparatele antituberculoase presupusă sau confirmată, ca și cazurilor noi la care sensibilitatea medicamentoasă nu s-a efectuat sau rezultatele nu sunt cunoscute [80]. Schema terapeutică constă în administrarea zilnică în faza intensivă a 4 chimioteraputelor: izoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol sau streptomycină și în faza de continuare - 2 chimioteraputelor: izoniazida și rifampicina. Categoria II se administrează cazurilor cu tratament repetat după abandon, eșec și recidivă. Se administrează timp de 2 luni zilnic, în fază intensivă 5 chimioteraputelor: izoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutolul și streptomycină și timp de 1 lună - 4 chimioteraputelor: izoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, succedată de faza de continuitate de 3 luni cu administrare zilnică a izoniazidei, rifampicinei și etambutolului [20]. Categoria II se indică pacienților cu tratament repetat, deoarece au probabilitate înaltă pentru TB-MDR, cu toate că acest regim este ineficient și poate amplifica drogrezistența [4]. Categoria II de tratament repetat cu medicamente de primă linie tinde să dispară, odată cu introducerea de rutină, a testului de sensibilitate medicamentoasă tuturor pacienților li se administrează

tratament repetat provizoriu, până la obținerea rezultatului testului [80]. Dozele se calculează corespunzător greutatei bolnavului la începutul tratamentului și se administrează zilnic în ambele faze. Isoniazida a fost recomandată cu 5 mg/kg, ca apoi din 2012, să fie crescută la 10 mg/kg, rifampicina 15 mg/kg (doza maximă admisă 300 mg), pirazinamida 25 mg/kg (doza maximă admisă 1500 mg), streptomycină 15 mg/kg (doza maximă admisă 1000 mg), etambutolul 15 mg/kg (doza maximă admisă 1200 mg) [20]. Pentru raționalizarea muncii medicilor cu sarcină mare de lucru, sunt create combinații de 2-5 medicamente antituberculoase, care facilitează prescrierea regimului, micșorând riscul erorilor de prescripție [80]. Societatea Americană Toracică specifică în raportul oficial, că tratamentul complet al tuberculozei constă în ingestia a 182 de doze de izoniazidă și rifampicină și 56 de doze de pirazinamidă și etambutol timp de 6 luni. Riscul eșecului crește odată cu scăderea numărului de doze ingerate în decurs de 6 luni și de creșterea duratei de întrerupere a tratamentului [35]. Eșecul tratamentului antituberculos anterior, conferă risc major pentru un al doilea eșec și definește cazul cronic de TB [70], definiție exclusă din ediția a 4-a a Ghidului Tratamentului OMS. Cel de-al doilea eșec este indiciul unei înalte probabilități că tratamentul nu corespunde spectrului de sensibilitate medicamentoasă, adică pacientul este infectat cu o sușă drogrezistentă, însă tratamentul este administrat empiric, cu medicamente de linia I-a. Se recomandă tratamentul simptomatic și patogen. De asemenea, se asociază obligatoriu intervențiile de excludere sau reducere a intensității factorilor cu risc de îmbolnăvire, precum fumatul, consumul de alcool pe durata tratamentului, utilizarea intravenoasă a drogurilor [53, 72]. Pentru dezvoltarea și menținerea aderenței terapeutice se recomandă integrarea în tratamentul standard a programului educațional al pacientului și familiei acestuia, cu asigurarea suportului social, psihologic și material [53].

Tratamentul nestandardizat, neregulat, administrat cu întreruperi crește riscul eșecului terapeutic, recidivării și dezvoltării drogrezistenței [70]. Langedam MW. a afirmat că recomandările primului Ghid OMS al Tratamentului Tuberculozei, editat în 1993, care a pus baza tratamentului standardizat, a fost respins de 83 (48%) din cele 174 de țări raportoare la OMS. Însă peste 10 ani, majoritatea țărilor lumii au inclus aceste recomandări în programele naționale de control al TB. Deși recomandările sunt adoptate de toate statele Regiunii Europene, revista publicațiilor editate în perioada 2000-2010, demonstrează că rata tratamentului incorect în țările Regiunii Europene ajunge la 67% [63]. Rezultatul direct al tratamentului incorect este dezvoltarea multidrogrezistenței, mai ales în cazul administrării tratamentului protejat (un medicament are acțiune bactericidă, precum izoniazida și rifampicina, iar restul medicamentelor au rol de prevenție a dezvoltării rezistenței împotriva celui activ) [64]. S-a constatat că riscul multidrogrezistenței crește, atunci când pe toată durata tratamentului s-a administrat rifampicină [80]. Van der Werf MJ., în urma realizării revistei literaturii de specialitate, a stabilit că tratamentul incorect crește riscul apariției drogrezistenței de 26 de ori la bolnavii de TB sensibilă [77].

Ca și orice intervenție iatrogenă, tratamentul TB poate

manifesta reacții adverse. Reacțiile minore nu necesită întreruperea sau modificarea regimului standard de tratament. Reacțiile moderate necesită întreruperea regimului standard de tratament, iar după dispariția lor, medicamentele sunt reintroduse treptat în doze mici. Reacția care apare după introducerea unui medicament demonstrează că anume acesta este responsabil de reacția adversă și se stopează definitiv [20]. Reacțiile majore impun întreruperea completă a tratamentului, până la restabilirea clinică și normalizarea indicatorilor biochimici, cu reintroducerea treptată, în doze mici și în asocierea redusă. Regimul terapeutic adaptat toleranței și testului de sensibilitate la medicamente, se numește individualizat. Tratamentul individualizat prezintă risc crescut pentru eșec datorită întreruperilor, administrării schemelor neadecvate, adaptate toleranței pacientului, în doză redusă, pe o durată mai scurtă și cu utilizarea a mai puțin de 4 preparate în fază intensivă.

Literatura de specialitate atenționează că devierile de la regimurile standard sunt făcute intenționat în cazurile cu efecte adverse, interacțiunilor medicamentoase și intoleranță medicamentoasă, boli asociate, la acești pacienți constatându-se mai frecvent eșecul terapeutic [30, 67].

Deși devierile conștientizate de la tratamentul standard sunt cele mai frecvente în țările cu incidență scăzută a TB, literatura de specialitate atenționează despre erorile terapeutice determinate de slaba pregătire a personalului medical din țările sărace [74,76]. Eroarea iatrogenă este comisă frecvent de medici necalificați, alopați (aparținând confesiunilor Ayurveda, Unani, specialiști homeopați etc.), care au cunoștințe reduse despre TB, componența și durata tratamentului standardizat. Deoarece tratamentul constă în asocierea medicamentelor antituberculoase, lucrătorii prescriptori necalificați confundă preparatele, combinațiile, dozele și durata administrării. Erorile de prescripție și confundarea medicamentelor sunt două cauze iatrogene responsabile de eșecul terapeutic, prevenibile prin programe didactice de instruire și reînnoire a cunoștințelor medicilor și a personalului medical prescriptor al tratamentului TB [55]. În țările, în care tratamentul nu este susținut de programele naționale de control al TB, presiunea laboratoarelor farmaceutice și a brand-urilor influențează alegerea regimului terapeutic, iar bolnavii cu resurse financiare limitate nu-și pot procura tratamentul etiologic. Deși tratamentul TB este gratuit în majoritatea țărilor din lume, el nu este accesibil celor mai săraci [79]. Dooley a stabilit cauza eșecului terapeutic în 49% din cazuri - combinația greșită de medicamente, iar în 19% - durată insuficientă a tratamentului [43]. Jammati H. a stabilit că nivelul insuficient de instruire al personalului medical și tratamentul non-DOTS au fost responsabili de eșecul terapeutic la 78% dintre bolnavii din Iran [54].

La multitudinea factorilor contributivi ce țin de tratament (continuitatea tratamentului standardizat, administrarea sub directă observație, medicamente de calitate optimă), literatura științifică atenționează că biovalabilitatea medicamentelor este corelată cu intensitatea activității bactericide. Biovalabilitatea redusă a medicamentelor antituberculoase în anumite boli asociate, precum bolile aparatului digestiv,

diabetul zaharat, infecția HIV, bolile renale cronice, tratamentul repetat tuberculos poate cauza eșecul terapeutic [37, 56, 75]. Concentrații scăzute ale medicamentelor antituberculoase (cea mai scăzută a rifampicinei) s-au determinat la bolnavii cu diabet zaharat dezechilibrat, corelându-se cu rata crescută a eșecului tratamentului la acești bolnavi și cu rata înaltă a tuberculozei multidrog rezistente. Multiple studii au determinat biovalabilitatea redusă a medicamentelor antituberculoase la pacienții HIV pozitivi în stadiul clinic C3, datorită epuizării rezervelor organismului și diareei cronice cu *Cryptosporidium* [31]. Deaceia, cu scopul ajustării dozei medicamentelor la concentrația serică și prevenirii eșecului terapeutic, Societatea Americană Toracică recomandă efectuarea dozării concentrației serice a izoniazidei și rifampicinei la toți bolnavii care rămân baciloscopic pozitivi, la sfârșitul fazei intensive de tratament [35]. Studii sumare au evidențiat și alți factori cauzali ai biovalabilității reduse a tuberculostaticelelor în țările slab dezvoltate și în curs de dezvoltare: medicamente antituberculoase de calitate suboptimală, păstrarea lor în condiții neadecvate, utilizarea medicamentelor cu activitate bactericidă necunoscută, cu termen expirat, utilizarea preparatelor antituberculoase în sectorul medicinei private, în patologii nespecifice, prescrierea tratamentului de un personal paramedical sau cu cunoștințe insuficiente în domeniu [54].

Factori sociali

Factorii sociali cu risc crescut pentru eșec sunt: statutul social, economic, educațional redus, apartenența la grupuri sociale/etnice/religioase extreme, consumul cronic/abuziv de alcool, utilizarea drogurilor, stigmatizarea bolnavilor, grupurile social-epidemiologice periclitante: migranții, deținuții, persoanele fără loc de trai, bolnavii din focare epidemiologice.

TB este o boală a sărăciei, iar populația social-vulnerabilă este ținta bolii și a eșecului terapeutic [1]. Fatiregun a stabilit că în Nigeria, factorii sociali cu risc major pentru eșec sunt: sexul masculin, vârsta tânără, domiciliul rural, nivel socio-economic redus și condițiile precare de viață [49]. Albuquerque M. a stabilit că în Brazilia un factor social determinant al rezultatului redus al tratamentului, este capul familiei cu statut educațional jos [36]. Studii internaționale au constatat că insuccesul terapeutic este cel mai frecvent la persoanele fără loc de trai, consumatoare de alcool, droguri și persoanele eliberate din închisori [36, 49, 52, 54]. Consumul abuziv de alcool (> 40 ml/zi bărbați, > 20 ml/zi femei), sau prezența tulburărilor asociate consumului de alcool, determină un risc sporit pentru boli respiratorii infecțioase: tuberculoza, pneumonii comunitare, pneumonii cu bacili gram negativi, datorită depresiei răspunsului imun și blocarea mecanismelor de apărare gastro-intestinală [54]. Mecanismele de acțiune ale alcoolului constau în inhibiția răspunsului imun mediat celular (citotoxicitate directă asupra limfocitelor T și B) și mediat umoral (inhibiția neutrofilelor, monocitelor, macrofagelor și scăderea sintezei TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-10, oxidului de azot) [24]. Eșecul și abandonul tratamentului TB, recidiva și decesul precoce este mai frecvent la consumatorii de alcool, deoarece TB evoluează cu necroză pulmonară extinsă, pneumonii prin suprainfecție, septicemii, empiem.

Prevalența eșecului tratamentului TB la bolnavii cu abuz de alcool variază de la 10 la 30% [54]. În USA, s-a constatat că prevalența TB la alcoolici este de 55 de ori mai mare ca la populația generală și ajunge la incidența de 464/100 000, iar rata eșecului și abandonului ajunge la 22,1%. Riscul crescut pentru TB și eșec terapeutic, este conferit de particularitatea social-dezadaptată a bolnavului alcoolic: șomajul, absența locului stabil de trai, frecventarea localurilor cu incidență mare a surselor de infecție, deficit nutrițional, boli asociate alcoolismului (depresie psihică, boli ale tractului gastro-intestinal, neoplazii) [17]. Riscul crescut pentru eșec este conferit și de rata mai înaltă a infecției cu sușe drogrezistente și prin suprainfecție în cursul tratamentului antituberculos. M. Fleming a menționat faptul că 62% din bolnavii de TB ruși erau consumatori de alcool, 60% prezentau depresie, aceștia abandonând tratamentul chiar în fază intensivă și 17% evoluând cu eșec, iar TB-MDR s-a constatat de 8 ori mai frecvent decât la bolnavii neconsumatori. Menținerea unei prevalențe înalte a utilizatorilor de droguri intravenoase (estimativ 20 000 în R.Moldova), conferă gravitate epidemiei de tuberculoză în țara noastră, în pofida tuturor intervențiilor de reducere a riscurilor, de educație sanitară, informare și menținere a aderenței la tratamentul antituberculos [6]. Nu s-au găsit studii în literatura de specialitate despre riscul tabagismului în dezvoltarea eșecului tratamentului tuberculozei. Însă bronșita cronică tabagică și etilo-tabagismul asociat, îi atribuie un risc social și medico-biologic bolnavului de tuberculoză datorită depistării tardive, extensiei, întârzierii involuției procesului specific și recidivei precoce.

Migrația, ca factor cauzal al insuccesului terapeutic, este studiată insuficient. Laifer G. a constatat că eșecul terapeutic în Anglia este mai frecvent la persoanele vârstnice și la migranții proveniți din țările cu incidență crescută a tuberculozei [62]. Кочеткова Л, a menționat, că în perioada 2006-2011 au fost depistați 14 000 de bolnavi de TB în Moscova, 20% au rămas pe teritoriul Rusiei și au urmat tratamentul, 17% au fost repatriați, iar restul rămân în continuare să muncească, ca migranți ilegali, în rândul cărora efectuarea și monitorizarea tratamentului, măsurilor de control și profilaxie a TB nu sunt posibile. Bolnavii de tuberculoză, repatriați în țara de origine pentru tratamentul antituberculos, revin în Rusia, în faza de continuare a tratamentului, la aceștia riscul insuccesului terapeutic fiind foarte mare, datorită non-aderenței terapeutice și absenței suplینirii cu medicamente [59]. Însă nu doar migrația, dar și simplul transfer dintr-o regiune geografică în alta, în interiorul aceleiași țări, determină insuccesul tratamentului până la 30% din bolnavii de TB, datorită întreruperii tratamentului antituberculos și pierderii din supravegherea medicului referent [2].

Persoanele eliberate din instituțiile penitenciare reprezintă un grup socio-epidemiologic numeros, cu risc major pentru eșec datorită infectării cu sușe drogrezistente, întreruperii tratamentului tuberculozei după eliberare, colaborării insuficiente cu departamentele de sănătate locale în vederea continuării tratamentului după eliberare, activitățile planice de integrare socială necalitative și barierele ce țin de pacient (absența locului de trai, neangajarea în câmpul muncii, consumarea

alcoolului și drogurilor, infecția HIV) [10]. În pofida faptului că tratamentul TB se efectuează sub stricta supraveghere a personalului medical al instituției penitenciare (închisoarea este locul ideal pentru tratamentul TB), rata eșecului ajunge la 16,5-20%. Factorii asociați eșecului sunt: vârsta tânără a deținutului, nivelul jos de instruire, consumul de tutun, alcool și droguri, durata lungă a detenției, suprafața mică *per* deținut (sub 2 m pătrați). Reyes N. explică neregularitatea tratamentului prin efectul „prizonier-pacient” – dorința de a fi în continuare bolnav, datorită sejurului mai favorabil, hrana mai calorică și condițiile de întreținere mai bune în închisoarea-spital decât în închisoarea de ispășire a pedepsei. Există și cauze legate de atingerea altor scopuri, cum ar fi rezervarea unor medicamente precum rifampicina pentru vinderea altor deținuți și plata datoriilor sau transmiterea familiilor lor. Autorul a menționat și întreruperea tratamentului la transferarea pacientului dintr-o închisoare în alta [69].

Non-complianța terapeutică

Complianța terapeutică este definită ca modalitatea prin care pacientul urmează instrucțiunile tratamentului prescris [1]. Haynes a definit complianța „măsura prin care comportamentul unei persoane se supune recomandărilor medicului sau furnizorului de servicii medicale” [53]. Literatura de specialitate indică înlocuirea treptată a termenului „compliance”, care denotă supunere oarbă și acceptare, cu „aderență terapeutică”, centrată pe pacient, respectându-i sistemul de valori și credințe. Popa-Velea O. a stabilit că principala cauză a non-complianței o reprezintă relația deficitară dintre medic și pacient datorită lipsei comunicării cu pacientul, lipsei încrederii reciproce, lipsei suportului din partea medicului și nerespectarea confidențialității [19].

Non-complianța terapeutică, este o problemă majoră în tratamentul tuberculozei, datorită tratamentului de lungă durată (cel puțin 180 de zile), multiple preparate (cel puțin 4), efecte adverse frecvente (2-20% din bolnavi), nivelul scăzut de instruire al bolnavului, stabilizarea procesului specific sub tratament [39]. Multiple studii au determinat că non-complianța terapeutică este o cauză primară a eșecului terapeutic, abandonului, recidivei și decesului precoce [1, 19, 53]. Neregularitatea administrării tratamentului este o cauză mai frecventă a insuccesului terapeutic, decât adevăratul eșec terapeutic, iar rezultatul direct al non-complianței este selecția tulpinilor rezistente la regimurile standard de tratament [4]. Gradul de non-complianță la tratamentul TB variază în diferite studii de la 17-70% [9, 19, 36, 41].

Reviu literaturii de specialitate a stabilit factorii determinanți ai non-aderenței la tratamentul anti-TB: 1. factorii socio-economici: statutul socio-economic scăzut, analfabetismul, nivelul scăzut de instruire școlară, șomajul, condițiile instabile de trai, idei preconcepționate despre boală, costurile ridicate ale transportului și medicamentelor; 2. factori ce țin de sistemul medical: servicii medicale slab dezvoltate, lipsa de instruire a furnizorilor medicali despre aderență și menținerea ei, absența suportului social și comunitar; 3. factori ce țin de tratament: tratament de lungă durată, multiple preparate, efecte adverse, interacțiunea cu alte medicamente utilizate în patologii

cronice, ameliorarea rapidă a stării generale aflându-se în tratament; 4. factori ce țin de boală: extensia procesului specific, severitatea, complicațiile; 5. factori ce țin de pacient: cunoștințe reduse despre boală și tratament, stigma pacientului, motivația slabă în vindecare și neîncrederea în eficiența tratamentului [38, 42]. Recunoașterea acestor factori permite identificarea pacientului non-aderent și instituirea măsurilor de îmbunătățire și menținere a aderenței la tratament [1]. Trialurile clinice efectuate în țările cu incidență joasă și resurse financiare mari, au demonstrat că pentru reducerea ratei eșecului și abandonului, tratamentul tuberculozei trebuie integrat în programele centrate pe pacient, care acordă suport moral, social și financiar ajustat profilului pacientului [81]. Strategiile de promovare a aderenței la tratamentul antituberculos, trebuie să țin seama de factorii și barierele care împiedică aderența: comportamentul conflictual, neînțelegerile lingvistice, stilul de viață, absența locului de trai, dependența de alcool și droguri, bolile mentale. Luând în calcul necesitățile pacientului, tratamentul antituberculos trebuie administrat acasă, la serviciu, la colțul străzii, în bar sau în orice alt loc unde este convenabil bolnavului. Observarea directă a ingestiei medicamentelor, reprezintă o tehnică de supraveghere a aderenței terapeutice, aplicată în special pacienților din instituțiile de corecție, închisori, aziluri, adăposturi [79].

Literatura de specialitate a stabilit următoarele grupuri de pacienți cu risc crescut de non-compliance la tratamentul TB: 1. pacienți cu eșecuri ale tratamentelor anterioare; 2. bolnavi de TB utilizatori de droguri și consumatori de alcool; 3. bolnavi de TB cu boli psihice și mentale. Oprea N., în studiul „Factorii psihici care determină refuzul sau întreruperea tratamentului tuberculozei” a subliniat că TB este o boală psihosomatică, iar tipul psihologic al pacienților non-compliance este alexitemic (cu capacitate scăzută de verbalizare și de diferențiere a sentimentelor), excesiv de anxioși, cu prag înalt al excitabilității, depresivi și cu tulburări de personalitate. Se atenționează asupra rolului fiziologului în dezvoltarea reacției de tip armonic față de boală și tratament, diminuarea reacției ipohondrice (mărirea gravității bolii) și a reacției obsesiv fobice (frica de efecte adverse) față de tratamentul antituberculos. Autorul a recomandat efectuarea training-urilor și sesiunilor de intervenții psihoterapeutice, pentru îmbunătățirea stării psihice, aderenței terapeutice, scăderii nivelului de anxietate și fortificarea sentimentului de încredere în succesul tratamentului [17]. Informarea bolnavului, în cursul mai multor ședințe psihoterapeutice despre TB și necesitatea administrării regulate a tratamentului, crește compliancea terapeutică. Antrenarea psihologilor în aceste activități îi fac pe pacienți mai responsabili, realiști și insistenți în vindecarea TB. Psihoterapia aplicată acestor pacienți scade nivelul anxietății, îi adaptează condițiilor externe și interne ale mediului prin stimularea abilităților de comunicare și reglementare emoțională [17]. Pentru creșterea suportului din partea familiei, se recomandă distribuirea materialelor educative și organizarea cursurilor de instruire a pacienților și rudelor bolnavului. Aceste obiective sunt realizate prin intermediul TB-cluburilor, ca măsură de implicare a sectorului non-guvernamental în controlul tuberculozei.

Multiple surse de specialitate, au menționat că o cauză importantă a depistării tardive a bolii și non-aderenței terapeutice este stigmatizarea bolnavului de TB [13, 57, 66, 73]. Stigma este diferită în funcție de vârstă, sex și etnie. Bolnavii de tuberculoză posedă un grad mai înalt al stigmei, dacă au nivel redus de școlarizare, sunt co-infecțați HIV sau au provenit din focare unde s-au înregistrat persoane decedate prin progresia tuberculozei [41]. Cauzele stigmatizării sunt: frica de a fi izolat de societate, rejețat de familie și eșecul matrimonial. Stigmatizarea este cauza majoră a non-aderenței la tratamentul antituberculos, în comunitățile etnice și culturale marginalizate, a migranților și păturilor social-vulnerabile extreme (utilizatori de droguri, persoane fără loc de trai stabil, persoane HIV infectate etc.) [17, 18, 42].

Factori administrativi

Factorii administrativi includ toate nivelurile de management al cazului de tuberculoză. Asigurarea nesatisfăcătoare cu medicamente antituberculoase, pe plan național, determină întreruperea tratamentului, iar asocierea redusă a medicamentelor la majoritatea bolnavilor conferă riscul dezvoltării și amplificării pe scară națională a drogrezistenței, fenomen descris în perioada 1998-2003 în R. Moldova. Aceasta a dus la majorarea ratei eșecului prin administrarea tratamentului empiric la bolnavii de TB-MDR. Incompetența în planificarea și distribuirea medicamentelor, reținerea și întârzierea în distribuire determină întreruperea tratamentului la bolnavii domiciliați în localități îndepărtate, rurale, sau care aparțin diferitor comunități etnice și religioase extreme [2]. Procurarea medicamentelor nestandardizate, fără garanția calității lor, transportul și păstrarea defectuoasă explică concentrațiile serice reduse și biovalabilitatea nesatisfăcătoare, ceea ce conferă riscul dezvoltării drogrezistenței și eșecului terapeutic. Utilizarea preparatelor antituberculoase în sectorul medicinei private, în afecțiuni nespecifice, poate explica rata înaltă a drogrezistenței primare în țările cu utilizare necontrolată a medicamentelor antituberculoase [21].

Concluzii

Republica Moldova face parte din cele 18 țări ale Regiunii Europene, cu cea mai înaltă incidență a tuberculozei și raportează cea mai joasă rată a succesului terapeutic: 52,3% în 2011 și o rată înaltă a eșecului terapeutic: 2001 – 18,5%, 2002 – 10,4%, 2003 – 12,1%, 2004 – 12,4%, 2005 – 10,9%, 2006 – 10,9%, 2007 – 9,2%, 2008 – 7,4%, 2009 – 6,2%, 2010 – 19,6%, 2011 – 3,6%.

La 90% dintre bolnavii de TB, eșecul este direct corelat cu factorii de risc sociali, care includ statutul social, economic scăzut, apartenența la păturile social-epidemiologice extreme (migranți, persoane fără loc de trai, comunități etnice), consumul de alcool și droguri. Factorii sociali au o influență majoră asupra factorilor de risc biologici ce țin de macroorganism: vârsta tânără, co-morbiditățile. Bolile asociate și anumite stări fiziologice (sarcina, lactația), reduc biovalabilitatea plasmatică a medicamentelor antituberculoase, cresc rata efectelor adverse și determină individualizarea tratamentului antituberculos. Factorii biologici influențează factorii de risc clinici:

proces specific sever, extins, cu complicații asociate. Factorii imunogenetici explică heterogenitatea răspunsului imun la același tratament standard. Anumite comorbidități, tratate cu preparate biologice și infecția HIV, agravează deficitul răspunsului imunității celulare prin depleția limfocitară și predispune riscului înalt al fatalității precoce. Suprasolicitarea imunității umorale prin hipersecreția imunoglobulinelor, citokinelor și altor substanțe biologice active, provoacă distrucții necrotice cazeoase extinse, care determină prelungirea tratamentului și expun riscului eșecului. Tratamentul antituberculos contribuie la dezvoltarea sindromului de imunodeficiență secundară, prin alergizarea organismului la preparatele antituberculoase și la exo/endotoxinele eliberate prin distrugerea micobacteriilor.

Factorii terapeutici au o pondere covârșitoare în țările slab dezvoltate și în curs de dezvoltare. Datorită resurselor financiare reduse, tratamentul este administrat empiric, fără evaluarea sensibilității prin teste de sensibilitate medicamentoasă. Non-aderența terapeutică este influențată atât de factorii sociali (stigma este maximă la păturile vulnerabile) cât și de cei clinici și terapeutici (stabilizarea procesului sub tratamentul specific predispune întreruperea lui). Factorii administrativi prevalează în țările slab dezvoltate, datorită nedevelopării infrastructurii și birocratismului sistemului de sănătate.

Asocierea factorilor de risc presupune un risc și mai mare, decât severitatea unui singur factor de risc. Înaintea inițierii tratamentului fiecărui pacient cu tuberculoză, este importantă evaluarea factorilor de risc pentru eșec, pentru stabilirea măsurilor de reducere a intensității riscurilor și creșterea eficacității terapeutice.

References

1. Bivol S, Scutelnicu O, Soltan V. Study report: Risk factors associated with default and failure of antituberculosis treatment in R. Moldova. Chisinau, 2009;37.
2. Capcelea L. Tuberculosis and factors-determinants of succes rate. *Curierul Medical*. 2012;54(2):85-87.
3. Calancea V, Iavorschi C. Particularitățile psihoneurotice ale pacienților cu tuberculoză pulmonară [Psychoneurotic features of patients with pulmonary tuberculosis]. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. [Bul. Acad. Science Moldova]. 2011;4(32):218-222.
4. Ciobanu A. Study report: Risk factors assessment associated with the treatment adherence in patients with multi-drug resistance tuberculosis enrolled in DOTS Plus. Chișinău, 2010;78.
5. Centre for policies and health services. Study report: Study of attitudes and practices of the population regarding tuberculosis. București, 2007;23.
6. Ciobanu S, Kavtaradze M. Study report: Associated analysis of National Control Programme in the Republic of Moldova. Chișinău, 2010;46.
7. Crudu V. The antituberculosis drug resistance trends over the last 10 years in the Republic of Moldova. *Int. J. Tuberculosis and Lung Diseases*. 2006;9:124.
8. Crudu V. National study report: Antituberculosis drug resistance surveillance in the Republic of Moldova. Chișinău, 2011;34.
9. Didilescu C. Tuberculoza în România [Tuberculosis in Romania]. *Pneumologie*. 2011;60(2):70-73.
10. Doltu S, Sircu S, Gulea O, et al. Efficiency of standard antituberculosis treatment in patients with pulmonary tuberculosis in the penitentiary sector. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. [Bul. Acad. Science Moldova]. 2007;3(12):73-78.
11. Ghinda S, Lesnic E, Chiroșca V, et al. Endogenous intoxication in patients with failure of lung tuberculosis treatment. In: IVth National Congress Phthisiopneumology. Thesis. Chisinau, 2009;103.
12. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova Nr.1409 din 30 decembrie

- 2005 "Cu privire la aprobarea Programului Național de Prevenire și Control al Tuberculozei pentru anii 2006-2010" [Resolution of the Government of the Republic of Moldova № 1409 of 30 December 2005 "On approving the National Program for the Control and Prevention of Tuberculosis for 2006-2010]. *Monitorul Oficial*. 27.01.2006;N16-19, p. II, art. 87.
13. Iavorschi C, Emelianov O, Bolotnicov V, et al. Factorii de risc ai depistării tardive a tuberculozei pulmonare [Risk factors of the late detection of pulmonary tuberculosis]. *Anale Științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu"*, ediția XI. 2011;3:325-329.
14. Matcovschi S, Ustian A, Nikolenko I. Tuberculoza și sărăcia [Tuberculosis and poverty]. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale* [Bul. Acad. Science Moldova]. 2006;2(6):37-40.
15. Nalivaico N. Managementul internațional al tuberculozei pulmonare în condițiile epidemiologice internaționale [International management of pulmonary tuberculosis in actual epidemiological conditions]. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale* [Bul. Acad. Science Moldova]. 2011;4(32):206-211.
16. Ordinul Ministerului Sănătății al RM Nr.180 „Cu privire la optimizarea activităților de control și profilaxie a tuberculozei în Republica Moldova”. [Order of the Ministry of Health of the Republic of Moldova №180 "On the optimization of activities in the field of control and prevention of tuberculosis in the Republic of Moldova]. Chisinau: Tipografia Centrală, 2007;130.
17. Oprea N. Raport: Studiul factorilor de risc determinanți ai întreruperilor tratamentului antituberculos [Psychic risk factors assessment, determinants of antituberculosis treatment interruption]. Chișinău, 2010;126.
18. Pisarenco S, Gerbiș T. Particularitățile tuberculozei pulmonare cu diferiți factori de risc [Features of pulmonary tuberculosis with different risk factors]. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale* [Bul. Acad. Science Moldova]. 2006;2(6):40-43.
19. Popa-Velea O. Report: Complanța terapeutică și strategiile de ameliorare [Therapeutic compliance and increasing strategies]. București, 2000;34.
20. Protocol Clinic Național. Tuberculoza la adulți [Clinical National Protocol. Tuberculosis in adults]. Chișinău, 2010;80.
21. Tolmaci V, Malanciuc Iu. Some management deficiencies in tuberculosis control in the Republica Moldova. *Public health*. 2011;4:31-36.
22. Turcu T. Cauzele deceselor în tuberculoza pulmonară [Death causes from pulmonary tuberculosis]. *Anale Științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu"*, ediția XII. 2012;3:238-243.
23. Ustian A, Zbanț A, Cetulean M, ș.a. Eficiența strategiei DOTS la cazurile noi de tuberculoză pulmonară în municipiul Chișinău [Efficiency of DOTS in new cases with pulmonary tuberculosis in the municipality Chisinau]. *Anale Științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu"*, ediția XI. 2010;3:285-288.
24. Drannik GN. *Klinicheskaya Immunologia* [Clinical Immunology]. Kiev, 2010:552.
25. Karaulov AV. *Klinicheskaya immunologiya i alergologiya* [Clinical immunology and allergology]. *Медицинское информационное агентство [Informational medical agency]*. 2002:650.
26. Nivitskiy VV, Strelis AK, Serebriakova VA, et al. Immunity status bolnikh infiltrativnym tuberculozom legkikh na fone protivotuberkuloznoy khimioterapii. [Immune status of the patients with pulmonary tuberculosis]. *Immunology*. 2007;28:27-30.
27. Nikolaeva SV. *Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti tuberculoza legkikh pri razvitiu pobochnykh deystvii protivotuberkuloznykh preparatov* [Clinical and epidemiological features of pulmonary tuberculosis in the development of side effects of anti-TB drugs]. PhD degree thesis. Irkutsk, 2003:145.
28. Popov AV. *Kliniko-immunologicheskie osobennosti infiltrativnogo tuberculoza legkikh* [Clinical and epidemiological features of infiltration pulmonary tuberculosis]. PhD degree thesis. Moscow. 2002;18.
29. Popov AV, Sukhovei IuG, Kostolomova EG. *Nekotorye dannye k vozmozhnym mekhanizmam vliyaniya pereokhlajdeniya na reaktivatsii tuberkuloza* [Some data about cold influence on tuberculous reactivation]. *Allergologiya i immunologiya* [Allergology and immunology]. 2003;4:97.
30. Filinyuk OV, Feliker IG. *Mnojestvenno lekarstvenno-ustoychiviy tuberkuloz: faktory riska, prichiny neudachi v lechenii* [Multi-drug resistance tuberculosis: risk factors of antituberculosis treatment]. Tomsk: Pechiatnaya manufaktura, 2012:124.

31. Haertonova IM. Klinicheskie proyavleniya i pokazateli immuniteta u bolnykh s tuberkulozom na fone HIV infektsiy [Clinical and immunological indices in pulmonary tuberculosis patients with HIV infection]. Nauchnye trudy k 85 letiyu zaslujenogo deyatelya nauki M. M. Averbakha [Scientific works to the 85-anniversary of the honored worker of science M.M. Averbuch]. Moskva, 2010:246-249.
32. Tashpulatova FK. Effektivnost khimioterapii tuberkuloza s uchyotom geneticheskogo fonda [Efficiency of antituberculosis treatment in relation with the genetic fund]. *Akt. prob. tub i bolez. legk. [Actual problems of tb and lung disease]*. 2006:127-128.
33. Khonina NA, Nikonov SD. Osobennosti immuniteta u bolnykh s razlichnymi formami tuberkuleza [The features of the immunity in patients with various forms of TB]. *Problemy tuberkuleza. [Problems of Tuberculosis]*. 2000;1:30-32.
34. Acosta C. Tuberculosis stigmatization is associated with disease concealment and poor treatment adherence. In Abstract Book: 41st World Conference of Lung Health. Berlin, 2010;S248.
35. American Thoracic Society. Diagnostic Standard and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am. J. Resp. Crit. Care Medicine*. 2006;161:1376-1395.
36. Albuquerque M. Factors associated with treatment failure, dropout and death in tuberculosis, Brazil. *Cad. Saúde Pública*. 2007;23(7):1573-1582.
37. Baker M. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. *BMJ*. 2011;9:1741-1745.
38. Bates MN. Risk of tuberculosis and relapse from exposure to tobacco smoke: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2007;26:335-342.
39. Becerra MC. Using treatment failure of DOTS to identify patients with MDR-TB. *Int. J. Tuberculosis Lung Diseases*. 2000;4(2):108-114.
40. Braga Weleres J. Is DOT crucial to increase treatment efficacy in TB? In Abstract Book: 41st World Conference of Lung Health. Berlin, 2010;330.
41. Courtwright A, Turner A. Tuberculosis and stigmatization: pathways and interventions. *Public Health J*. 2010;4:34-42.
42. Dodor E, Neal K, Kelly S. An exploration of the causes of tuberculosis stigma in an urban district in Ghana. *Int. J. Tub. Lung Diseases*. 2008;12(9):1048-1054.
43. Dooley K. Risk factors for TB treatment failure, default, relapse and outcomes of retreatment in Morocco. *BMC Public Health*. 2011;11:140-142.
44. Dornbiewsky F. Drug-resistant tuberculosis, clinical virulence and dominance of the Beijing strain family in Russia. *JAMA*. 2005;293:2726-2731.
45. European Centre of Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2012. Stockholm: ECDC, 2012.
46. Espinal MA. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *Int. Journal of Tub. and Lung Diseases*. 2001;5:887-893.
47. Espinal MA. Time to abandon the standard retreatment regimen with first-line drugs for failures of standard treatment. *Int. J. Tub. Lung Diseases*. 2003;7:607-608.
48. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multi-drug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax*. 2006;61:158-163.
49. Fatiregun A. Treatment outcomes among TB patients in Nigeria. *Annals of African Medicine*. 2009;8:1000-1004.
50. Ferraz JC, Melo FB, Albuquerque MF. Immune factors and immunoregulation in tuberculosis. *Braz. J. Med. Biol. Research*. 2006;39(11):1387-1397.
51. Figueroa-Damian R, Arredondo-Garcia JL. Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on peri-atal outcome. *Am. Journal Perinatal*. 1998;15(5):303-306.
52. Fleming MF. Alcohol and drug use disorders, HIV status and drug resistance in Russian TB patients. *Int. J. Tub. Lung Diseases*. 2006;10(1):565-70.
53. Haynes R, Montague P, Oliver T. Interventions for helping people to follow prescriptions for medications. Oxford: Cochrane, 2009;56.
54. Jamaati HR. Contributing factors for antituberculosis treatment failure. *Tanaffos*. 2003;2(7):61-68.
55. International Standards for Tuberculosis Care. The Hague. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. 2009:260.
56. Khan FA. Treatment of active tuberculosis in HIV co-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Inf. Disease*. 2010;8:234-236.
57. Kipp AM, Punggrassami P, Nilmanat K. Socio-demographic and AIDS-related factors associated with tuberculosis stigma in southern Thailand. *BMC Public Health*. 2011;30(11):675-677.
58. Kyzyl-Oll M. Specific features of the course of pulmonary tuberculosis in relation to some antigens of the HLA complex. *Akt. prob. tub. i bolez. legk. [Actual problems of TB and lung diseases]*. 2009;12:53-57.
59. Kochetkova EY, Seltsovsky PP, Gorbunov AV. Particularities of the epidemiologic situation of Tuberculosis in Moscow. In: Abstract Book: 5-th Congress of the Int. Union Againsts TB and Lung Diseases. Dubrovnik, 2010;S267.
60. Kornilova S. Clinical and morphological features of tuberculosis in HIV infection. *Act. prob. tub. i bolez. legk. [Actual problems of TB and lung diseases]*. 2008;10:13-20.
61. Kurbatova E, Yazenny B. Risk factors for poor treatment outcomes in Russian TB patients. In: Abstract Book: 41st World Conference of Lung Health. Berlin, 2010;S331.
62. Laifer G. TB in a low-incidence country: differences between new immigrants, foreign-born residents and native residents. *Am. J. Med*. 2007;120:350-356.
63. Langendam MW, van der Werf MJ, Huitric E, et al. Prevalence of inappropriate tuberculosis treatment regimens: a systematic review. *Eur. Respir. J*. 2011;26-28.
64. Lipsitch M, Levin BR. Population dynamics of tuberculosis treatment: mathematical models of the roles of non-compliance and bacterial heterogeneity in the evolution of drug resistance. *Arch. Bronchopneumol*. 1997;33(11):588-590.
65. Manissero D. Analysis of tuberculosis treatment outcomes in the European Union and European Economic Area. *Euro Surveillance*. 2010;18:195-199.
66. Mishra P. Adherence is associated with the quality of professional-patient interaction in DOTS. *Patient Educ. Couns*. 2006;63:29-37.
67. Mitchison DA. Role of individual regimen in the chemotherapy of tuberculosis. *Int. J. Tub. Lung Diseases*. 2000;4:796-806.
68. Morsy A. Predictors of treatment failure among tuberculosis patients under DOTS strategy in Egypt. *East. Med. Health J*. 2003;9:689-703.
69. Reyes H. Pitfalls of TB management in prisons. *Int. J. of Prisoner Health*. 2007;3:43-67.
70. Saravia JC. Retreatment management strategies when first-line tuberculosis therapy fails. *Int. J. Tub. Lung Diseases*. 2005;9:421-429.
71. Smailova G, Sagintaeva G. The causes of prolongation of the intensive phase in regimens of chemotherapy for newly detected patients with pulmonary tuberculosis. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale [Bul. Acad. Science Moldova]*. Bull. Acad. Science Moldova. 2011;4(32):43-44.
72. Slama K. Association between exposure to tobacco smoke and tuberculosis: A qualitative systematic review. Int. Union against Tuberculosis and Lung Diseases. Paris, 2007;S236.
73. Tarasyuk O, Verbinets A. Psychosocial characteristics of patients with pulmonary detected tuberculosis. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe medicale. [Bul. Acad. Science Moldova]*. 2011;4(32):79-81.
74. Tessema B. Treatment outcome of tuberculosis patients at Gondar Hospital, Ethiopia. *BMC Public Health*. 2009;9:371-373.
75. Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type I disease. *J. Inf. Diseases*. 2003;188(8):1146-1155.
76. Van der Werf MJ, Langendam MW, Huitric E, et al. Knowledge of tuberculosis-treatment prescription of health workers: a systematic review. *Eur. Resp. J*. 2012;39(5):1248-1255.
77. Van der Werf MJ, Langendam MW, Huitric E, et al. Multi-drug resistance after inappropriate tuberculosis treatment. *ERJ*. 2012;39(6):1911-1119.
78. World Health Assembly 44.8. Tuberculosis control programmer. Geneva, 1991.
79. World Health Organization. Global tuberculosis control. Epidemiology, strategy, finances. WHO Report. Geneva, 2011:113.
80. World Health Organization. Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk for MDR TB. Policy statement. Geneva, 2009.
81. Williams G. Best practice of the care for patients with tuberculosis: a guide for low income countries. *Int. J. Tuberculosis and Lung Diseases*. 2008;12:601-605.
82. Zimina V, Vasilyeva I. Primary drug resistance in HIV/TB patients. In: Abstract Book of ERS Annual Congress. Amsterdam, 2011:S937.