

IMPACTUL FENOMENULUI REZISTENȚEI ANTITUBERCULOASE

Liuba Nepoliuc

IMSP Institutul Ftziopneumologie, Școala de Management în Sănătate Publică

Summary

The impact of the anti TB drugs resistance phenomenon

The extension of the drug resistance and the great number of *M.tuberculosis* strains resistant to anti TB drugs has currently become a major problem in the control of this infection in the majority of countries with high incidence of tuberculosis. This led to the increase of the number of treatment failure cases and the number of chronic patients. It is a dangerous phenomenon because it can lead to incurable forms of tuberculosis, because anti TB drugs are rarely made. This phenomenon can have serious repercussions so that the global incidence of tuberculosis in the 21st century can be worse than that from the 50s of the last century. If the number of TB cases in the world continues to grow and the level of tuberculosis resistance to drugs increases, due to above mentioned factors, TB may become an incurable disease in the 21st century. In this way, WHO has claimed this phenomenon of a great global importance, and the researches made in this direction - of a major priority. WHO recommend that in the countries with a high tuberculosis morbidity to study the frequency of the primary and secondary resistances of *M.tuberculosis* and the dates to be given to this instance for the assessment of this problem in a world context

Fenomenul rezistenței *M.tuberculosis* către preparatele antituberculoase devine la momentul actual o problemă crucială în cadrul programelor de control al acestei maladii infecțioase pentru majoritatea țărilor cu o morbiditate înaltă a bolii. În acest context, Organizația Mondială a Sănătății a declarat fenomenul în cauză de o importanță primordială globală, iar cercetările efectuate în direcția dată - de o prioritate majoră. OMS recomandă, ca în țările cu o morbiditate înaltă a tuberculozei să se studieze frecvența rezistențelor primare și secundare a *M.tuberculosis* către preparatele antituberculoase de bază, și datele obținute să fie declarate către această instanță, pentru aprecierea problemei în cauză pe plan mondial.

Cauzele care au contribuit la creșterea bruscă a indicilor epideiologici a acestei infecții în majoritatea țărilor, sunt multiple: diminuarea rezistenței generale a sănătății, radiația, poluarea mediului înconjurător, migrația, infecția HIV/SIDA s. a.

O altă cauză mai rar discutată și mai puțin cunoscută, dar nu mai puțin importantă este patomorfoza tuberculozei în general și patomorfoza agentului patogen în special. Depistarea tardivă, tratamentul neadecvat, cu 1-2 preparate și de lungă durată, a dus la schimbări a proprietăților morfologice, tinctoriale și culturale, precum și a patogenității și virulenței MBT.

O problemă majoră în controlul acestei infecții la etapa actuală devine extinderea nivelului chimiorezistenței primare și acumularea unui număr tot mai mare de tulpini de MBT polirezistente la preparatele antituberculoase. Urmare a acestui fenomen este creșterea numărului de eșecuri terapeutice și numărului de bolnavi cronici. Este o cauză destul de periculoasă deoarece în viitor pot apărea tot mai des forme de tuberculoză incurabilă, ori preparate antituberculoase nu se elaborează prea des. Acest fenomen poate avea urmări destul de grave, așa încât în sec. XXI situația tuberculozei în lume poate deveni cu mult mai severă decât în anii 50 ai sec. XX. Dacă incidența tuberculozei pe plan mondial v-a fi în continuare creștere, iar nivelul rezistenței MBT față de preparatele antituberculoase se v-a majora, consecința a pricinilor sus menționate, se prea poate ca în secolul XXI tuberculoza să devină o maladie incurabilă.

1.1 Tipuri de rezistență medicamentoasă la preparatele antituberculoase.

Cauzele dezvoltării rezistenței antituberculoase.

Tuberculoza rezistentă la tratamentul medicamentos există atunci când tratamentul cu un medicament oprește dezvoltarea a unor bacili (sensibili la acel medicament) însă permite multiplicarea organismelor existente ce sunt rezistente la tratamentul medicamentos.

- **Rezistența primară** - se constată la bolnavii cu tuberculoză (cazul nou) care în trecut cu

siguranța nu au primit tratament antituberculos.

- **Rezistența secundară** sau dobândită - apare în procesul tratamentului antituberculos, de obicei în rezultatul devierilor de la schemele de tratament și erori în administrarea preparatelor; întreruperi în tratament s.a. Rezistența secundară se apreciază după o lună de tratament antituberculos la bolnavii cazuri noi; sau la bolnavii tratați anterior - recidive, reactivări.
- **Monorezistența** este definită ca rezistență la un singur preparat antituberculos.
- **Polirezistența** este definită ca rezistență la 2 sau mai multe preparate antituberculoase (excluzând combinația Hidrazidă+Rifadină (HIN+RMP)).
- **Multirezistență - MDR TB** este un tip specific de polirezistență la HIN+RMP cu sau fără rezistență la alte preparate antituberculoase.
- **Rezistență extensivă - XDR-TB** este definită ca rezistență la cel puțin rifampicină și izoniazidă din preparatele antituberculoase de linia 1 (și care are definiția de MDR-TB) și adițional rezistență la oricare preparat din fluorochinolone, și la cel puțin unul din trei preparate injectabile din linia a 2 utilizate în tratamentul TB (capreomycina, kanamicina, sau amikacina).

Cauzele (factorii) apariției rezistenței antituberculoase (OMS):

- 1) Factori biologici
 - 2) Factori clinici, de tratament
 - 3) Factori farmaceutici și farmacologici
 - 4) Factori administrativi
 - 5) Factori sociologici
1. Factori biologici
 - Populație bacteriană inițial rezistentă
 - Factori cauzati de macroorganism (HIV)
 - Concentrații insuficiente
 - Inactivarea preparatului din cauza statusului pacientului
 2. Factori clinici, de tratament
 - Tratament incorect (autotratament, paramedical, dubios)
 - Prescrierea unor scheme de tratament neadecvate, incorecte utilizarea numai a 2 sau 3 preparate în faza inițială de tratament
 - Adăugarea a numai 1 preparat în caz de ineficacitate a tratamentului primar, sau după reactivări
 - Durata insuficientă de tratament
 3. Factori farmaceutici și farmacologici
 - Concentrații insuficiente sau bioechivalență neadecvată
 - Condiții de păstrare improprie, nesatisfăcătoare
 - Utilizarea unor preparate cu activitate necunoscută, cu termen expirat, sau calitate proastă
 - Răspândirea largă a preparatelor antituberculoase în sectorul medicinei private, utilizare necontrolată
 4. Factori administrativi
 - Incompetență în planificarea și distribuirea medicamentelor
 - Asigurarea nesatisfăcătoare (cu întâzieri) cu medicamente antituberculoase pe plan național
 - Procurări nestandarde, din cauza unor legi, sau incompetența unor persoane responsabile de domeniul dat în țară
 - Rețineri, întâzieri în distribuire, legate de birocratismul administrat
 - Răspândirea largă a preparatelor antituberculoase în sectorul medicinei private, utilizare necontrolată

5. Factori sociologici

- Incompliance pacientului la tratament
- Întreruperi dese în tratament (alte cauze)
- Tratament de o durată nestandardă nu în termeni adecvați conform schemelor (din cauza bolnavului)

Factori care potențază dezvoltarea rezistenței antituberculoase

1. Tratament antituberculos precedent
 - a) Cel mai mare risc este când tratamentul suferă eșec sau recidivează când pacientul încă primește medicamente
 - b) Un risc considerabil este dacă tratamentul specific a fost neadecvat (regimuri și/sau termeni neadecvați)
 - c) Tratamentul specific precedent a fost efectuat într-o regiune cu incidență înaltă a TB
2. Locul de trai (naționalitate) – regiune cu incidența TB înaltă
3. Contact recent cu o sursă de MDR TB
4. Infecții cu NTBM (mycobacteria other than *M. tuberculosis*)

Rezistența medicamentoasă la un preparat sau mai multe preparate apare în dependență de termenii de tratament:

După 1 lună	2,0% - 5,0%	tulpini rezistente	
După 3 luni	35,0% - 45,0%	tulpini rezistente	>1/3
După 6 luni	75,0% - 85,0%	tulpini rezistente	>2/3

Prevalența rezistenței antituberculoase în lume

Nivelul rezistenței antituberculoase pe plan mondial diferă în diferite regiuni ale globului.

Rezistența medicamentoasă antituberculoasă în lume - al treilea Raport Global prezintă date din examinarea a 67.657 pacienți cu tuberculoză în 109 țări și regiuni, dintre care în 102 au fost estimate cazuri de tuberculoză rezistentă. Tuberculoza multirezistentă (MDR TB) prezintă un pericol real în controlul efectiv al acestei maladii, fiind principala cauză de deces la persoanele cu HIV. Este estimat, că la etapa actuală circa 350,000 pacienți au infecție asociată TB/HIV. OMS atenționează, că dacă nu vor fi întreprinse măsuri globale de control al tuberculozei, în următorii 20 ani aproximativ 1 miliard de persoane se vor infecta, 200 milioane se vor îmbolnăvi și 70 milioane vor deceda de tuberculoză.

După datele OMS, rezistența antituberculoasă printre cazurile noi de tuberculoză, studiată în 109 regiuni de pe glob (care reprezintă 90 de țări ale lumii), a fost determinată în 102 din regiunile luate în studiu și se prezintă astfel:

Prevalența rezistenței antituberculoase la cazurile noi TB în lume, anul 2000

Regiunea	TB SENS	TB REZ	TB Polirezistență	TB MDR
Africa	92,9	7,1	1,3	1,4
America	90,3	9,7	2,1	1,1
Mediterraneană de Est	90,1	9,9	2,5	0,4
Europa	91,6	8,4	1,1	0,9
Asia de Sud-Est	80,2	19,8	4	1,3
Pacificul de Vest	88,6	11,4	2,5	0,9
Media	89,8	10,2	1,9	1,1
Minimum	42,9	0	0	0
Maximum	100	57,1	29	14,2

Incidența tuberculozei rezistente la tratamentul medicamentos în unele regiuni din Europa și Asia Centrală este de zece ori mai înaltă decât media pe glob. Raportul OMS confirmă că TB multirezistentă este comună pentru pacienții cu tuberculoză din Comunitatea Statelor

Independente (CSI). Conform raportului OMS despre bolile infecțioase cu impact mortal, pacienții cu tuberculoză în țările din Europa de Est și Asia Centrală au probabilitate de 10 ori mai înaltă de a avea tuberculoză multirezistentă (MDR-TB) decât cei din restul lumii. China, Ecuador, Israelul și Africa de Sud sunt de asemenea identificate ca regiuni cheie. Datele literaturii de profil din ultimii ani, confirmă concentrarea geografică a tuberculozei rezistente la tratamentul medicamentos în Comunitatea Statelor Independente (CSI). Șapte dintre cele mai fierbinți regiuni, cu rezistență primară la tratamentul medicamentos (TB caz nou) sunt: Estonia, Kazakhstan, Letonia, Lituania, regiuni din Federația Rusă, și Uzbekistan (Republica Moldova nu a fost inclusă în acest raport). În aceste regiuni prevalența TB MDR variază între 12,2% până la de 14% :

Prevalența rezistenței antituberculoase, Cazuri noi TB în Europa, anii 2000 – 2001

EUROPA 2000 - 2001	TB SENSIBILĂ	TB REZISTENTĂ	TB MDR
Austria	95,5	4,5	0,4
Belgia	94	6	1,2
Bosnia&Herzegovina	97,6	2,4	0,1
Croația	98,2	1,8	0,1
Czech Republic	95,6	4,4	1,1
Denemarka	88	12	0,3
Estonia	71,5	28,5	12,2
Finlanda	95,5	4,5	0,3
France	90,7	9,3	0,8
Germania	93,2	6,8	0,8
Islanda	100	0	0
Irlanda	97,1	2,9	0,7
Israel	68,8	31,2	14,2
Italia	88,7	11,3	1,2
Kazakhstan	42,9	57,1	14,2
Latvia	68,3	31,7	9,3
Lithuania	70,8	29,2	9,4
Luxembourg	92,3	7,7	0
Malta	100	0	0
Netherlanda	89,3	10,7	0,9
Norvegia	75,6	24,4	1,9
Polonia	93,9	6,1	1,2
Rusia- Orel	78,9	21,1	2,6
Rusia-Tomsk	62,7	37,3	13,7
Serbia&Montenegro	94,4	5,6	0,4
Slovakia	95,9	4,1	1,1
Slovenia	97,5	2,5	0
Spania-Barcelona	89,5	10,5	0,8
Spania - Galicia	88,3	11,7	1,4
Suedia	88,8	11,2	1,2
Elvetia	94,5	5,5	0
Turkmenistan	69,5	30,5	3,8
Anglia, Wales	91,6	8,4	0,9
Uzbekistan	51,9	48,1	13,2
Media	91,6	8,4	0,9

(pentru comparație)

<u>Moldova 2001</u>	68,4	31,6	6,3
<u>Moldova 2005</u>	66,6	33,4	13,4
<u>Moldova 2006</u>	57,1	42,9	19,4

Experții în bolile infecțioase a OMS au estimat că la etapa actuală în lume se înregistrează până la 300.000 cazuri noi de TB MDR pe an. Există de asemenea probe noi ce demonstrează că rădăcinile rezistenței la medicamente devin mai puternice, și nu răspunde tratamentelor curente. 79% din cazurile TB MDR sunt de acum tulpini cu rezistență extensivă XDR TB la cel puțin 3 sau 4 medicamente de linia a 2, administrate pentru tratamentul tuberculozei rezistente.

Prevalența cea mai înaltă a MDR-TB coincide cu rata de creștere a infecției HIV în Europa de Est și Asia Centrală. Recent PNUD a raportat că mai mult de 1.5 milioane de oameni sunt infectați cu virus, comparând cu doar 30.000 în 1995. Persoanele ale căror sisteme imune sunt afectate de HIV sunt mult mai susceptibili în ceea ce privește infectarea cu orice formă a TB. În cazul sistemelor imune compromise, MDR-TB are posibilitatea perfectă de a se răspândi rapid și de a duce la deces.

Noi cercetări în China, unde HIV este de asemenea în creștere, au depistat regiuni cu MDR-TB. În două provincii luate în studiu, fiecare al zecelea pacient cu TB caz nou a fost depistat cu tuberculoză multirezistentă. Autorii raportului presupun că nivelul de rezistență înalt poate exista oriunde, așa precum doar 6 dintre cele 23 provincii ale țării au fost prezentate în studiu.

Conform raportului „cea mai efectivă strategie pentru prevenirea rezistenței la medicamente a fost implementarea strategiei DOTS”. DOTS este strategia ce a fost recunoscută internațional și are ca scop asigurarea pacienților cu medicamente. A fost demonstrată eficacitatea acesteia în prevenirea rezistenței la tratamentul medicamentos.

Cercetările efectuate în ultimii 15 ani în privința rezistenței tulpinilor *M.tuberculosis* izolate de la bolnavii de tuberculoză din republica noastră, au demonstrat, că nivelul rezistenței primare este destul de înalt (30%). Tot odată datele despre rezistența agentului de tuberculoză obținute în anii precedenți (15 – 20 ani în urmă) nu sunt comparabile, deoarece au fost utilizate diferite metode de cercetare. Studiarea rezistenței antituberculoase pe plan național este strict necesară la etapa actuală pentru cunoașterea dimensiunilor acestei probleme, pentru lărgirea gamei de antibiotice la care se v-a face testarea și corijarea schemelor de tratament.

Tuberculoza cu germeni rezistenți, în special MDR-TB și XDR TB reprezintă o amenințare serioasă la adresa comunității și impune susținerea unui program efectiv de control al tuberculozei. Este demonstrat, că MDR-TB și XDR TB este rezultatul unor practici incorecte medicale, deci interpretate ca eroare medicală.

Bibliografie

- 1) Global TB Control Surveillance, Planning, Financing, WHO, Geneva, 2005.
- 2) Anti-tuberculosis drug resistance in the World. Third global report. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance 1999-2002, World Health Organization, Geneva, 2004
- 3) WHO/IUATLD Global Working Group on Anti tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Guidelines for Surveillance of drug resistance in tuberculosis.
- 4) WHO/IUATLD Global Working Group on Antituberculosis Drug Resistance Surveillance. Guidelines for Surveillance of drug resistance in tuberculosis. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1997. WHO/TB/96.216.
- 5) Crudu V. Burinschi V. Tuberculosis Resistance in Moldovan Prison. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, V.169, nr.7, April 2004, p. 378

- 6) Crudu V. Arnatodir T, Laticevschi D. Resistance to antituberculosis drug and practices in drug susceptibility testing in Moldova, 1995-1999 În: Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 7(4): 336-342,2003, IUATLD
- 7) Crudu V. Timbalari Gh, Burinschi V, Ghinda S., Golisceva Dangers of multidrug resistant tuberculosis American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, V.169,nr.7, May, 2003, p. 377
- 8) Crudu V. Timbalari Gh, Burinschi V, Ghinda S. Golisceva O. TB resistance in the Republic of Moldova in 2001 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, V.169,nr.7, May, 2003, p. 378
- 9) Crudu V. V.Laticevschi. Tuberculosis resistance in Moldovan prison before and after DOTS implementations În: International Journal Tuberculosis and Lung Diseases. v.8, nr. 11,2004, p.83
- 10) Crudu V. Timbalari Gh, Burinschi V, Ghinda S. Golisceva O. Tuberculosis resistance in the Republic of Moldova before and after DOTS implementations În: International Journal Tuberculosis and Lung Diseases. v.8, nr. 11,2004, p.203
- 11) Crudu V. Estimation of the MDR-TB disease burden in Republic of Moldova În: International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases. v.9, nr. 11,2005, p.257
- 12) Crudu V. Soltan V., Burinschi V., Goliscev O., Blagodetelev G., Ghinda S The anti-tuberculosis drug resistance trends over the last 10 years in the Republic of Moldova. În: // International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases. Paris, v.9, no 10, 2006, p.124

PERSPECTIVE DE OPTIMIZARE A TRATAMENTULUI TUBERCULOZEI ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Liliana Domete

Institutul de Ftziopneumologie, Școala de Management în Sănătate Publică

Summary

Towards the optimization of TB treatment in the Republic of Moldova

Tuberculosis is a priority issue of public health in the Republic of Moldova. The TB epidemiological situation has worsened considerably during the last years. Despite the number of newly registered cases remaining relatively constant, the share of destructive and sputum-positive forms in the structure of prevalence is very high. All these patients need hospitalization and treatment until becoming non-infectious. At the same time a significant reduction in the number of TB beds could be observed lately. Creating new hospitals or increasing the number of beds is not possible due to financial constraints. Thus, the efficient treatment should be guaranteed by improving the organizational forms of treatment, including ambulatory treatment of non-infectious patients in the acute phase under the supervision and control of the TB specialist, and offering of a series of incentives/enablers to increase the adherence to treatment and the cure rate.

La momentul actual tuberculoza, care pînă nu demult se considera o boală pe cale de dispariție în țările dezvoltate, re-apare în calitate de prioritate majoră a sănătății publice. Printre factorii principali care contribuie la răspîndirea tuberculozei (și a altor maladii infecțioase) la nivel global ar putea fi menționați: sporirea numărului populației, sărăcia, migrarea intensă, deteriorarea infrastructurii medicale și a programelor de sănătate publică în țările în tranziție, conflictele armate și actele teroriste, adaptarea nemijlocită a microorganismelor, etc. În prezent în toate țările lumii au fost depistate tulpini rezistente de *Mycobacterium tuberculosis*, ceea ce creează probleme suplimentare în combaterea tuberculozei, inclusiv prin sporirea semnificativă a costurilor tratamentului. O altă problemă majoră constă în gradul jos de aderență la tratament al pacienților cu tuberculoză, care se întâlnește atît în țările în curs de dezvoltare cît și în cele